

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker paru dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) di seluruh dunia merupakan penyakit paru dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penelitian oleh Shin et al. menunjukkan bahwa pajanan terhadap asap tembakau merupakan salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap timbul dan berkembang PPOK dan kanker paru¹. Literatur dari *National Cancer Institute* menyebutkan bahwa terdapat sekitar 7000 jenis zat kimia dalam asap rokok, di mana paling sedikit 69 bersifat karsinogenik seperti hidrokarbon aromatik polisiklik, aromatic amines, formaldehid, asetaldehid, butadiena, dan benzena².

Tahun 2021 laporan *Global Adult Tobacco Survey (GATS)* Indonesia menunjukkan bahwa 34,5% orang dewasa Indonesia (sekitar 70,2 juta jiwa) merupakan pengguna produk tembakau, dengan prevalensi sebesar 65,5% pada laki-laki dan 3,3% pada perempuan, menjadikan Indonesia sebagai salah satu negara dengan jumlah perokok tertinggi di dunia³. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 mencatat prevalensi merokok sebesar 33,8% pada usia ≥ 15 tahun, terdiri dari 62,9% laki-laki dan 4,8% perempuan, dan jumlah ini diprediksi meningkat menjadi 40,7% pada tahun 2025⁴. Merokok terbukti meningkatkan angka kematian pada pasien PPOK dan kanker paru. Studi oleh *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* di Amerika Serikat memperkirakan bahwa sejak tahun 2020, merokok menyebabkan rata-rata sekitar 450.000 kematian setiap tahun, termasuk akibat kanker paru, penyakit jantung koroner, dan PPOK⁵. Chubachi et al. di Jepang juga menyebutkan bahwa kematian akibat asap rokok mencakup 125.522 kasus kanker paru, 80.005 penyakit jantung koroner, dan 78.988 PPOK serta penyakit obstruksi yang lain⁶. Studi terkini dari *University College London* memperkirakan bahwa setiap batang rokok mengurangi harapan hidup rata-rata sekitar 20 menit dengan pria kehilangan sekitar 17 menit dan wanita 22 menit per batang. Secara total, perokok seumur hidup diperkirakan kehilangan sekitar 10 tahun

harapan hidup dibandingkan bukan perokok⁷. Penelitian yang lain menyebutkan bahwa perokok dengan PPOK ringan hingga sedang memiliki risiko kanker paru hingga 3 kali lipat, dan meningkat menjadi 10 kali lipat pada derajat PPOK berat, dibandingkan perokok tanpa PPOK⁸.

Sebuah penelitian di Jepang memperkirakan bahwa risiko seumur hidup terkena kanker paru pada perokok aktif adalah sekitar 149 per 1.000 pria dan 72 per 1.000 wanita, jauh lebih tinggi dibandingkan bukan perokok (32 per 1.000 pria dan 19 per 1.000 wanita)⁹. Penelitian oleh Ytterstad et al. di Norwegia pada 174 pasien kanker paru menunjukkan bahwa 69% juga mengalami PPOK atau emfisema; sebanyak 39% dengan PPOK dan 59% dengan emfisema¹⁰. Perokok dengan PPOK memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk terkena kanker paru dibandingkan perokok tanpa PPOK, dengan bukti menunjukkan peningkatan risiko hingga sekitar 6 kali lipat¹¹. Studi observasional dan meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa *insidensi tahunan kanker paru pada pasien PPOK* berada dalam kisaran 0,8%–1,7% per tahun¹. Hal ini menunjukkan setiap tahun sekitar 1-2 dari 100 pasien PPOK akan didiagnosis kanker paru¹². Penelitian oleh Chubachi et al. mencatat angka kejadian kanker paru sebesar 2,3% pada pasien PPOK setelah 3 tahun pengamatan⁶.

Penelitian oleh Fathana PB dkk (2019) di Indonesia, menemukan 52 pasien kanker paru di RSUP Persahabatan, di mana 76,9% adalah laki-laki dan 71,2% merupakan perokok. Jenis kanker terbanyak adalah karsinoma bukan sel kecil (98,1%), mayoritas stadium IV (88%). Sebanyak 91,7% pasien PPOK berada pada derajat sedang (GOLD 2), dengan 70,8% mengalami gangguan faal paru campuran obstruksi dan restriksi, dan 43,7% dengan emfisema sentrilobular.

Hubungan antara PPOK dan kanker paru telah lama menjadi perhatian dan masih menjadi bahan perdebatan. Beberapa studi menyimpulkan bahwa PPOK merupakan faktor risiko independen kanker paru, terutama tipe karsinoma sel skuamosa, yang berkaitan dengan mekanisme molekuler seperti stres oksidatif, aktivasi onkogen, penekanan gen tumor supresor,

inflamasi kronis saluran napas, hingga ekspresi autoantibodi¹⁴. Penanganan PPOK yang optimal diketahui dapat memperbaiki prognosis pasien kanker paru termasuk pada aspek diagnosis, pengobatan, dan tatalaksana akhir kehidupan¹⁴.

Berdasarkan uraian di atas, dan mengingat keterbatasan data lokal, maka dilakukan penelitian dengan judul “Hubungan Derajat PPOK terhadap Jenis, Stadium, dan Prognosis Kanker Paru di Poli Paru Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.”

1.2 Hipotesis Penelitian

Ho: Tidak Terdapat Hubungan Derajat PPOK terhadap Tampilan Klinis Pasien Kanker Paru di poli paru Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Ha: Terdapat Hubungan Derajat PPOK Berdasarkan Klasifikasi GOLD dan Grup ABE terhadap Tampilan Klinis Pasien Kanker Paru di poli paru Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana Hubungan Derajat PPOK Berdasarkan Klasifikasi GOLD dan Grup ABE terhadap Tampilan Klinis Pasien Kanker Paru di poli paru Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan derajat PPOK terhadap tampilan klinis pasien Kanker Paru di poli paru Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi dan demografi pasien kanker paru dengan PPOK (jenis kelamin, usia, etnis, riwayat merokok, indeks Brinkman, derajat keparahan PPOK berdasarkan kriteria GOLD dan Grup ABE, jenis, stadium, mutasi, regimen terapi, prognosis, dan *performance status* kanker paru).

2. Mengetahui distribusi faktor risiko rokok terhadap PPOK dan kanker paru.
3. Mengetahui hubungan antara derajat keparahan PPOK berdasarkan kriteria GOLD terhadap tampilan klinis kanker paru.
4. Mengetahui hubungan antara derajat keparahan PPOK berdasarkan kriteria grup ABE terhadap tampilan klinis kanker paru.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan kontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan di bidang pulmonologi dan onkologi, terutama mengenai hubungan antara Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) terhadap tampilan klinis pasien kanker paru.
2. Menambah data ilmiah tentang peran derajat keparahan PPOK (GOLD dan Grup ABE) dalam memengaruhi perjalanan klinis kanker paru, yang masih terbatas, khususnya di Indonesia.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Bagi klinisi:

Memberikan informasi penting dalam stratifikasi risiko dan perencanaan manajemen pada pasien kanker paru dengan PPOK, terutama dalam memperkirakan prognosis jangka pendek (3 bulan).
2. Bagi rumah sakit:

Dapat menjadi dasar untuk menyusun algoritma skrining dan penatalaksanaan awal kanker paru berdasarkan status PPOK untuk meningkatkan mutu pelayanan pasien.
3. Bagi peneliti lain:

Menjadi referensi awal untuk penelitian lanjutan terkait komorbid PPOK pada kanker paru, baik dalam konteks prediksi jangka panjang maupun intervensi yang dapat memperbaiki *outcome*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dan Kanker Paru

Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko yang berperan penting dalam terjadinya penyakit paru seperti kanker paru dan PPOK. Keduanya merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. PPOK ditandai oleh hambatan aliran udara yang persisten dan gejala terkait penurunan volume ekspirasi paksa.¹⁵ Studi oleh Hou et al. menunjukkan bahwa 172 dari 1000 pria perokok dan 116 dari 1000 wanita perokok mengalami kanker paru.¹⁶ Penelitian oleh Ytterstad et al. di Norwegia terhadap 174 pasien kanker paru menemukan bahwa 69% dari mereka juga menderita PPOK atau emfisema (39% PPOK, 59% emfisema).¹⁰

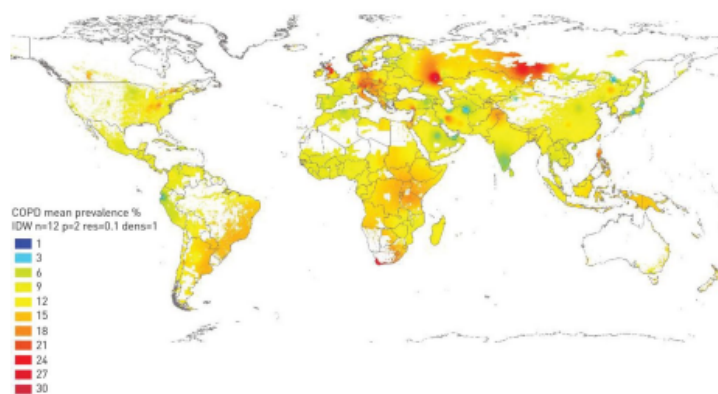
Dibandingkan perokok tanpa PPOK, pasien dengan PPOK memiliki risiko 3–6 kali lebih tinggi untuk mengembangkan kanker paru¹⁷. Selain itu, risiko perkembangan kanker paru dilaporkan sebesar 0,8–1,7% per tahun.¹⁷ Di Jepang, Chubachi et al. melaporkan bahwa dalam pengamatan selama tiga tahun, 2,3% pasien PPOK berkembang menjadi kanker paru.⁶ Studi lain menunjukkan bahwa 26% perokok berat menderita kanker paru,¹⁸ dan PPOK ditemukan pada 40–70% pasien kanker paru, terutama pada mereka yang memiliki riwayat merokok.¹⁹

Manajemen komprehensif PPOK pada pasien kanker paru penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas, serta berperan dalam perencanaan diagnostik, tindakan pembedahan, terapi radiasi, dan perawatan paliatif.¹⁹

2.2 Epidemiologi PPOK dan Kanker Paru

PPOK adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara kronis dan progresif serta respon inflamasi kronis terhadap partikel atau gas berbahaya.¹⁰ Penyakit ini menjadi masalah kesehatan utama pada populasi usia >40 tahun, dan saat ini merupakan penyebab kematian ke-4 di dunia.^{20,21}

Secara global, prevalensi PPOK diperkirakan mencapai 13,1% (95% CI: 10,2–15,6%).⁹ Studi sistematis oleh Adigun et al. menunjukkan prevalensi PPOK di Asia sebesar 13,5%, Eropa 12,4%, Afrika 13,9%, dan Amerika 13,2%.²² Di Indonesia, RISKESDAS 2013 melaporkan prevalensi PPOK sebesar 3,7%. Namun, pedoman terbaru dari Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2016 memperkirakan prevalensi PPOK mencapai 5,6% pada populasi usia ≥ 40 tahun, dan angka ini masih dijadikan acuan dalam praktik klinis dan kebijakan nasional hingga saat ini.²³



Gambar 1. Gambaran Prevalensi PPOK di seluruh dunia.²⁴

Menurut *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN 2020), estimasi terdapat sekitar 2,2 juta kasus baru kanker paru dan 1,8 juta kematian akibat kanker paru pada tahun 2020, yang masing-masing mewakili 11,4% dari total kasus kanker dan 18,0% dari keseluruhan kematian kanker. Kanker paru menjadi penyebab utama kematian akibat kanker global, dengan insiden tertinggi ketiga setelah kanker payudara dan kolorektal, serta urutan kedua untuk kematian setelah kanker payudara.²⁵

Pada pasien PPOK derajat ringan hingga sedang, meta-analisis terbaru oleh Zhao et al. (2022) menemukan prevalensi kanker paru sebesar 3,89% (CI 95%: 2,14–7,06%) pada PPOK ringan, meningkat menjadi 6,67% (CI 95%: 3,20–10,14%) pada PPOK derajat sedang, dan 5,57% (CI 95%: 1,89–16,39%) pada PPOK berat. Tata laku ini konsisten dengan tren peningkatan risiko seiring keparahan PPOK. Prevalensi keseluruhan pada pasien PPOK secara sistematis adalah 5,08% (CI 95%: 4,17–6,00%)¹²

2.2.1. Merokok sebagai faktor risiko PPOK dan kanker paru

Kebiasaan merokok berawal dari tahun 600 hingga 900 SM dan kemudian menyebar secara luas ke seluruh dunia, terutama melalui para pedagang yang melintasi Atlantik. Pada akhir tahun 1900-an, rokok linting mulai dikenal, yang kemudian menyebabkan peningkatan kebiasaan merokok. Pada tahun 2019, sekitar 1,14 miliar orang adalah perokok aktif, dengan konsumsi 7,41 triliun batang rokok, yang menyebabkan 7,69 juta kematian terkait rokok di seluruh dunia menurut laporan *Global Burden of Disease* (GBD) 2019²⁶.

Hampir 13 dari setiap 100 orang dewasa Amerika Serikat berusia 18 tahun atau lebih (12,5%) merokok pada tahun 2020, yang berarti sekitar 30,8 juta orang dewasa di AS adalah perokok, dan lebih dari 16 juta orang di antaranya mengalami penyakit yang berhubungan dengan merokok²⁷. Di Indonesia, pada tahun 2010, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 36% populasi Indonesia merokok, atau sekitar 60 juta orang²⁸. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 mencatat 33,8% orang di atas usia 15 tahun merokok, terdiri dari 62,9% laki-laki dan 4,8% perempuan⁴. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat, dan pada tahun 2025 diproyeksikan mencapai 40,7% dari total populasi²⁸.

Asap tembakau mengandung lebih dari 9.500 zat kimia, dengan sedikitnya 80 senyawa diidentifikasi sebagai karsinogen oleh IARC, termasuk *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *tobacco-specific nitrosamines* (TSNAs), formaldehid, asetaldehid, 1,3-butadiene, dan benzena²⁹. Zat-zat toksik ini berperan dalam patogenesis penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan kanker paru. Meski tidak semua perokok mengalami keduanya, prevalensi PPOK dan kanker paru meningkat signifikan pada perokok aktif, dan diperkirakan hanya sekitar 10–15% perokok yang menderita keduanya¹⁸. Risiko kanker paru meningkat tajam pada perokok dengan PPOK, yang memiliki peluang 3 hingga 6 kali lipat lebih tinggi dibanding perokok tanpa PPOK¹⁸.

Paparan kronis terhadap asap rokok menimbulkan stres oksidatif melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang melampaui kapasitas sistem antioksidan tubuh, menyebabkan kerusakan sel epitel saluran napas, hiperinflasi paru, dan *air trapping*^{30,31}. Selain itu, stres oksidatif memicu inflamasi kronik dan perubahan epigenetik seperti penurunan aktivitas enzim HDAC2 dan peningkatan asetilasi histon (H3K9, H4K12), yang menyebabkan aktivasi gen inflamasi dan gangguan perbaikan DNA^{32,33}. Proses-proses ini berkontribusi pada disfungsi jaringan paru dan mendukung progresi PPOK menjadi kanker paru, terutama melalui jalur molekuler yang terganggu akibat perubahan ekspresi gen seperti *AHRR*, *F2RL3*, dan *CYP1A1*³³.

Merokok juga meningkatkan risiko kanker paru dengan mendorong perilaku sel abnormal seperti peningkatan proliferasi, invasi, dan angiogenesis. Pasien perokok dengan PPOK memiliki risiko 3–6 kali lebih besar terkena kanker paru dibandingkan perokok tanpa PPOK¹⁸. Asap rokok berperan besar dalam hampir semua tipe kanker paru, terutama karsinoma skuamosa dan sel kecil, yang paling sering ditemukan pada perokok³⁴. Meski pengurangan jumlah rokok dapat menurunkan risiko kanker paru hingga 28%, hal ini tidak berdampak signifikan terhadap risiko PPOK, penurunan FEV₁, maupun penyakit kardiovaskular manfaat jauh lebih besar diperoleh dari berhenti merokok sepenuhnya³⁵.

2.2.2. Hubungan antara PPOK dan kanker paru

Berdasarkan meta-analisis prospektif kohort dalam dekade terakhir, pasien dengan PPOK memiliki risiko meningkat lebih dari dua kali lipat untuk kanker paru dibandingkan non-PPOK (SRR = 2,06; 95% CI: 1,50–2,85), dan risiko ini meningkat seiring keparahan PPOK: SRR mencapai 2,44 pada PPOK berat. Prevalensi kanker paru juga meningkat dari 3,9% (PPOK ringan) menjadi 6,7% (PPOK sedang). Pada perokok aktif atau mantan perokok, prevalensi mencapai hampir 9%³². Apabila ada emfisema dan obstruksi saluran napas secara bersamaan, risiko kanker paru meningkat.³³ Seperti yang ditunjukkan pada tabel 1 di bawah, data yang tersedia saat ini

banyak menilai hubungan antara emfisema dan bronkhitis kronik pada PPOK dan kemunculan kanker paru.³⁶

Tabel 1. Keaslian Penelitian

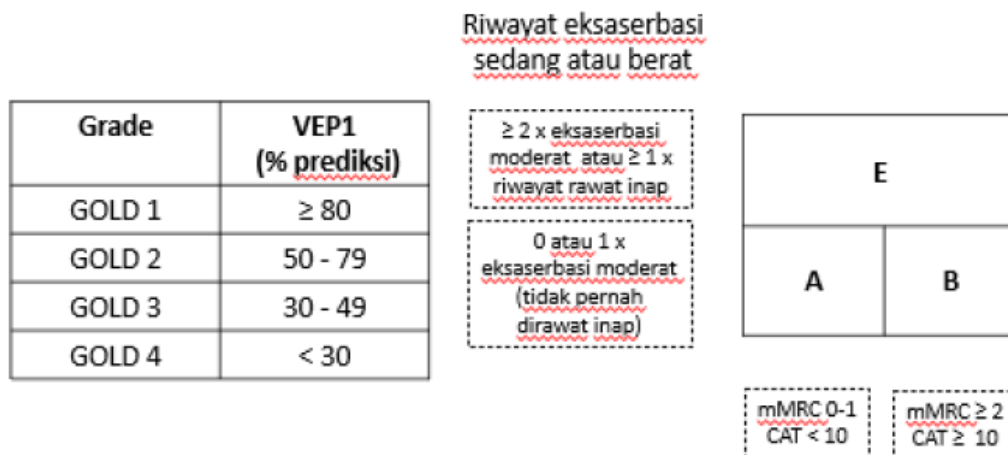
Studi Penelitian	Tahun	Hasil Temuan
Skillrud dkk.³⁴	1986	Laporan pertama menunjukkan peningkatan insiden kanker paru akibat keterbatasan aliran udara (VEP1 <70%).
Tockman dkk.³⁵	1987	Keterbatasan aliran udara (VEP1 <60%) meningkatkan insiden kanker paru.
Wasswa-Kintu dkk.³⁶	2005	Menurut meta-analisis dari 204.990 subjek, individu yang mengalami obstruksi aliran udara mengalami insiden kanker paru yang lebih tinggi.
de Torres dkk.³⁷	2007	Sebuah laporan awal menunjukkan bahwa prevalensi kanker paru meningkat karena emfisema pada temuan radiografi.
Wilson dkk.³⁸	2008	Semua sampel dengan emfisema memiliki risiko kanker paru.
Zulueta dkk.³⁹	2012	Mortalitas kanker paru dapat meningkat sebagai hasil dari temuan emfisema radiografis.
Young dkk.⁴⁰	2015	Selama skrining, temuan PPOK meningkatkan risiko diagnosis kanker paru dua kali lipat.

Torres dkk. melakukan observasi dengan indeks BODE pada 2507 subjek penelitian. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien PPOK derajat ringan memiliki insiden kanker paru yang lebih tinggi, dengan rasio hazard (HR) 3,05 (95 % Interval Kepercayaan (IK) : 1.41-6,95) dan pasien PPOK derajat sedang memiliki HR 2,06 (95 % IK : 1.01-4,18).³⁷ Dalam penelitian serupa yang dilakukan oleh Sanchez-Salcedo dkk. melalui penelitian PIELCAP yang

melibatkan 2989 subjek, ditemukan bahwa 94% pasien PPOK yang menderita kanker paru memiliki derajat obstruksi ringan atau sedang (GOLD 1 dan 2).³⁸ Dalam penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Zhang et al., yang melibatkan 12.442 orang, ditemukan bahwa pasien PPOK dengan derajat obstruksi berat memiliki risiko kanker paru hampir 2,5 kali lebih tinggi daripada pasien dengan derajat obstruksi ringan yang hanya 1,46 kali.³⁹ Semua penelitian tersebut menunjukkan hubungan yang kuat antara obstruksi saluran napas pada PPOK dan kanker paru. Namun, banyak penelitian lain menghasilkan hasil yang berbeda-beda mengenai derajat obstruksi dan hubungannya dengan kanker paru.¹⁸

2.2.3. Fenotip PPOK dan korelasi dengan kanker paru

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan sindrom klinis yang sangat heterogen, yang melibatkan manifestasi pada sistem paru maupun ekstra paru. Fenotipe PPOK didefinisikan sebagai kombinasi karakteristik klinis yang membedakan antar individu berdasarkan perbedaan dalam gejala, frekuensi eksaserbasi, respons terhadap terapi, progresivitas penyakit, atau mortalitas⁴⁰. Menurut *Spanish COPD Guidelines* (GesEPOC) 2017/2021, fenotipe PPOK dibagi menjadi empat kategori utama: (1) *non-exacerbator* (eksaserbasi jarang), (2) *exacerbator with predominant emphysema* (eksaserbasi dominan emfisema), (3) *exacerbator with predominant chronic bronchitis* (eksaserbasi dominan bronkhitis kronik), dan (4) *asthma-COPD overlap* (ACO) atau tumpang tindih asma-PPOK^{41,42}. (Gambar 2).



Gambar 2. Perangkat Penilaian Grup ABE PPOK⁴¹

Pasien yang mengalami kurang dari dua eksaserbasi setiap tahun disebut fenotip eksaserbasi jarang. Penemuan fenotip ini sangat penting karena pasien dalam kelompok ini tidak memerlukan antiinflamasi. Pasien dengan riwayat eksaserbasi dua kali atau lebih dalam setahun dan tanda-tanda emfisema dalam gambaran klinis atau radiologi dianggap sebagai fenotipe predominan emfisema. Fokus terapi farmakologi adalah bronkodilator jangka panjang. Pasien dengan bronkhitis kronik biasanya memiliki eksaserbasi yang sering disertai dengan batuk dan ekspektorasi sputum selama lebih dari 3 bulan dalam setahun atau selama lebih dari 2 tahun berturut-turut.⁴¹

Hambatan jalan napas yang tidak sepenuhnya reversibel disertai dengan gejala atau indikasi yang meningkatkan reversibilitas obstruksi dikenal sebagai fenotip TAP. Pasien yang memiliki fenotip tumpang tindih asma-PPOK harus memenuhi dua kriteria mayor atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor untuk didiagnosa. Kriteria mayor termasuk respon bronkodilator yang sangat positif (lebih dari 400 ml dan lebih dari 15% VEP1), eosinofilia sputum, atau diagnosis asma sebelumnya. Kriteria minor termasuk peningkatan IgE serum total, riwayat atopi, atau uji bronkodilator yang positif (lebih dari 200 ml dan lebih dari 12% pada VEP) minimal dua kali dalam satu percobaan.⁴¹

Banyak penelitian telah melakukan hubungan antara emfisema dan risiko kanker paru. Di era *computed tomographic* (CT) scan untuk kanker paru, kehadiran PPOK dan emfisema memiliki aplikasi baru yang praktis.⁴³ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yang et al. (2022), analisis visual pada CT-scan menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan gambaran emfisema memiliki peningkatan risiko kanker paru hingga tiga kali lipat (OR = 3,33; 95% IK: 1,41–7,85). Penelitian serupa oleh Li et al. (2010) menunjukkan bahwa semakin luas area emfisema yang terlihat pada CT ($\geq 5\%$ atau $\geq 10\%$), semakin tinggi pula risiko kanker paru, dengan OR mencapai 3,80 (95% IK: 2,78–5,19) untuk $\geq 5\%$ area emfisema. Selain itu, sebuah meta-analisis terbaru tahun 2022 juga menunjukkan bahwa keberadaan emfisema meningkatkan risiko kanker paru secara signifikan, dengan *pooled* OR sebesar 2,45 (95% IK: 2,01–2,99), yang meningkat seiring dengan derajat keparahan emfisema (OR 3,66 untuk ringan dan OR 4,66 untuk sedang-berat)⁴⁴.

Beberapa penelitian telah menyelidiki hubungan antara obstruksi saluran napas dan emfisema dengan kemungkinan kanker paru, namun hasil yang diperoleh belum konsisten. Terdapat beberapa kemungkinan penyebab perbedaan temuan tersebut. Pertama, perbedaan karakteristik demografi pasien seperti jenis kelamin dapat memengaruhi kekuatan asosiasi antara PPOK dan kanker paru. Misalnya, Ueda et al. (2016) melaporkan bahwa wanita dengan PPOK memiliki risiko kanker paru yang lebih tinggi dibandingkan pria, bahkan setelah penyesuaian terhadap kebiasaan merokok dan faktor lainnya⁴⁵. Kedua, metode yang digunakan untuk mendeteksi emfisema juga dapat berkontribusi terhadap variasi hasil. Penilaian otomatis menggunakan perangkat lunak dapat mengurangi bias, namun cenderung tidak mampu mengenali emfisema yang signifikan secara klinis. Sebaliknya, penilaian visual oleh ahli radiologi memungkinkan identifikasi kelainan kecil, namun dapat menyebabkan variasi antarpenilai⁴⁵.

Ketiga perbedaan definisi dan parameter obstruksi saluran napas yang digunakan antarpenelitian juga memengaruhi hasil. Umumnya, PPOK didefinisikan sebagai rasio FEV1/FVC < 0,70. Namun, beberapa studi

menggunakan indikator lain, seperti FEV1 % prediksi atau nilai z-score di bawah batas normal, untuk menentukan derajat obstruksi saluran napas⁴⁵.

Selain tiga faktor utama tersebut, ketepatan waktu diagnosis PPOK, derajat obstruksi, dan tingkat keparahan emfisema juga dapat memengaruhi risiko kanker paru. Zhang et al. (2022) dalam meta-analisisnya menunjukkan bahwa risiko kanker paru meningkat secara signifikan pada pasien dengan emfisema, terutama bila derajat emfisema lebih luas di CT scan⁴⁶.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kanker paru lebih sering berkembang di area paru yang mengalami emfisema, terutama pada kuadran kanan atas. Kinsey et al. melaporkan bahwa dari 153 pasien kanker paru bukan sel kecil, 37% lesi berada di kuadran kanan atas, terkait erat dengan emfisema klinis⁴⁶. Selain itu, meta-analisis terbaru mempertegas hubungan antara lokasi emfisema dan risiko kanker paru, meskipun tidak semua studi konsisten⁴⁷.

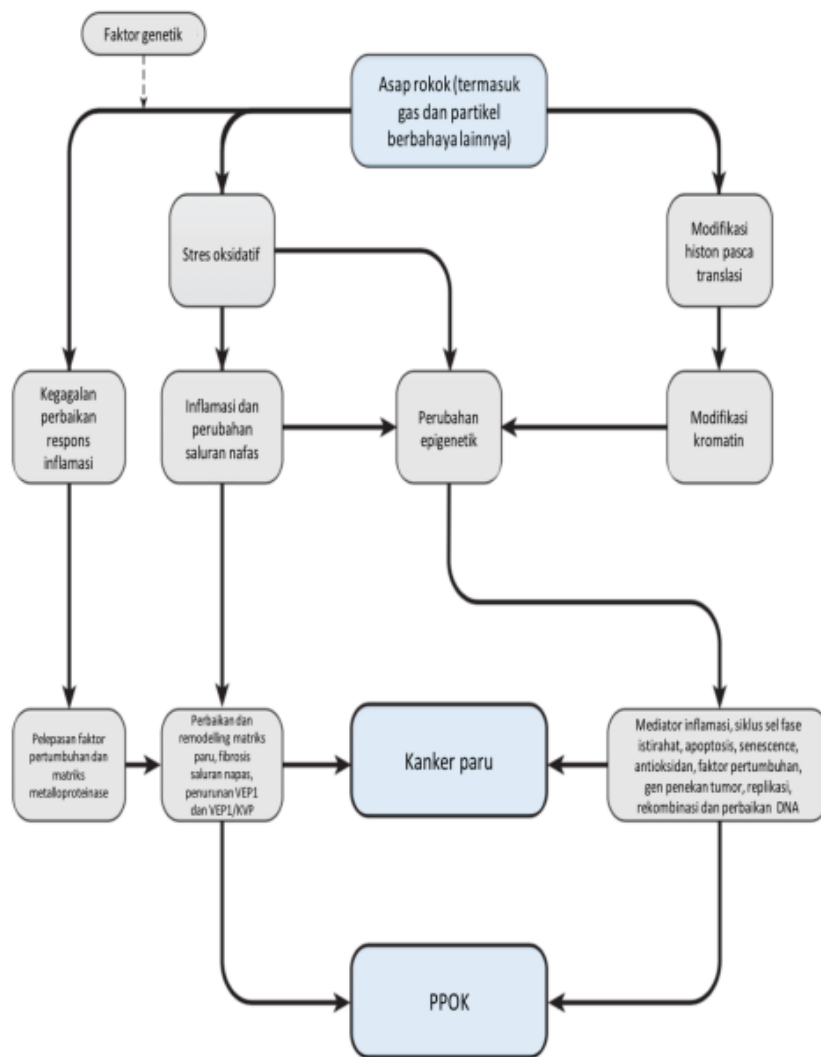
Terkait fenotipe bronkhitis kronik pada pasien PPOK, data dari SYNERGY Project konsorsium kasus-kontrol internasional—menemukan bahwa diagnosis bronkhitis kronik terkait dengan peningkatan risiko kanker paru sebesar $RR = 1,47$ (95% CI: 1,29–1,68), dan meningkat menjadi $RR = 1,63$ (95% CI: 1,40–1,89) pada perokok. Asosiasi ini lebih kuat pada laki-laki dibandingkan perempuan^{18,48}.

2.2.4. Komorbiditas PPOK dengan kanker paru

Paparan asap rokok bertanggung jawab atas hampir 90% kasus PPOK dan kanker paru. Asap rokok memicu inflamasi kronik dan stres oksidatif di saluran napas, yang menyebabkan perubahan epigenetik melalui aktivasi enzim seperti histone acetyltransferase, deacetylase, metiltransferase, dan demetilase. Enzim-enzim ini berperan dalam regulasi ekspresi mediator inflamasi, siklus sel, apoptosis, serta proses perbaikan DNA. Perubahan epigenetik ini menjadi dasar molekuler yang menghubungkan PPOK dan kanker paru⁴⁹.

Proses inflamasi kronik dan kerusakan matriks ekstraseluler pada PPOK juga menyebabkan pelepasan sitokin dan aktivasi matriks

metalloproteinase, yang mendorong terjadinya transisi epitel ke mesenkimal (EMT). Dereglulasi jalur pensinyalan seperti PI3K/Akt dan EGFR turut berkontribusi pada karsinogenesis di jaringan paru. Secara keseluruhan, gangguan homeostasis sel akibat respon inflamasi dan stres oksidatif yang tidak terkontrol menjelaskan keterkaitan biologis antara PPOK dan kanker paru⁵⁰.



Gambar 3. Patofisiologi PPOK pada kanker paru⁵¹

Untuk menjelaskan hubungan antara kanker paru dan PPOK, berbagai macam mekanisme dan patofisiologi telah diajukan. Mereka termasuk genetik, proses penuaan, kerusakan dan perbaikan DNA, inflamasi kronik

pada saluran napas, stres oksidatif, pemendekan telomere, dan epigenetik. Semua mekanisme tersebut berfungsi bersama-sama, dan mereka terus berkembang. Berikut akan dibahas lebih rinci bagaimana kanker paru dan PPOK berhubungan.

a) Genetik

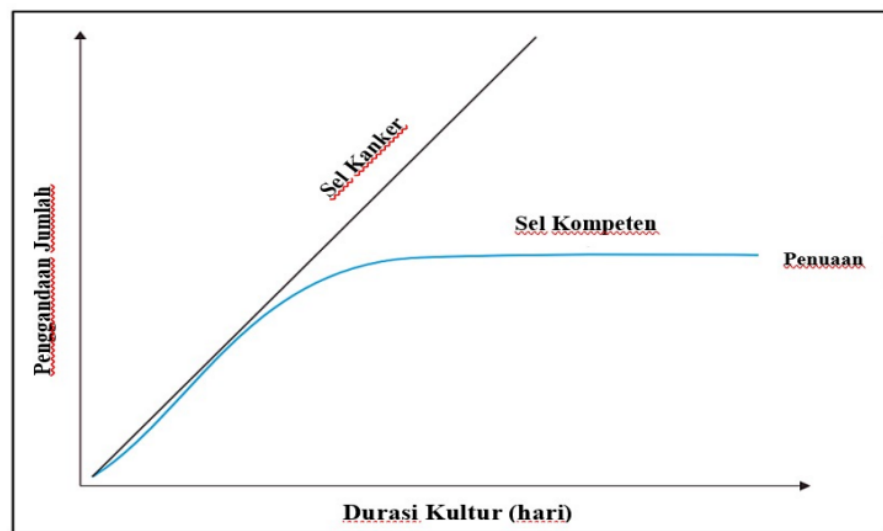
Kanker paru dan PPOK dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan polimorfisme genetik. Kekurangan α_1 -antitrypsin (α_1 ATD), terutama varian *PISZ* dan *PIZZ* yang menyebabkan defisiensi fungsi, merupakan faktor risiko genetik yang telah lama dikenali. α_1 AT dikodekan oleh gen *SERPINA1* pada kromosom 14q, dan fungsi utamanya adalah menghambat elastase neutrofil serta menjalankan peran anti-inflamasi dan imunomodulator. Defisiensi protein ini memicu ketidakseimbangan protease–antiprotease yang mempercepat munculnya emfisema, terutama pada perokok, serta meningkatkan risiko kanker paru—terutama adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Meta-analisis dan studi kohort modern memperlihatkan bahwa individu *carrier* α_1 ATD memiliki risiko kanker paru meningkat secara signifikan, apalagi jika terpapar asap rokok^{52,53}.

Studi GWAS terbaru menemukan kesamaan lokasi genetik yang terkait dengan PPOK dan kecanduan nikotin, seperti varian pada *CHRNA3-CHRNA5* di kromosom 15q, serta *FAM13A* dan *HTR4* di region lain. Kombinasi predisposisi genetik ini turut memperkuat keterkaitan antara PPOK dan kanker paru pada populasi yang merokok maupun non-merokok⁵⁴.

b) Proses Penuaan

Penuaan seluler atau senescence memainkan peran penting dalam patogenesis PPOK dan kanker paru. Akumulasi sel-sel senescence di jaringan paru yang tidak dapat segera dihapus oleh sistem imun menimbulkan respons inflamasi kronik, gangguan perbaikan jaringan, dan sekresi berbagai sitokin proinflamasi (SASP). Kondisi ini memicu DNA *damage*, angiogenesis yang berkelanjutan, blokade apoptosis, dan

proliferasi sel abnormal semua merupakan karakteristik mutlak dari transformasi neoplastik. Jalur pensinyalan seperti PI3K/Akt dan EGFR juga terderegulasi dalam proses ini, menjadikan senescence sebagai jembatan penting antara PPOK dan kanker paru⁵⁵.

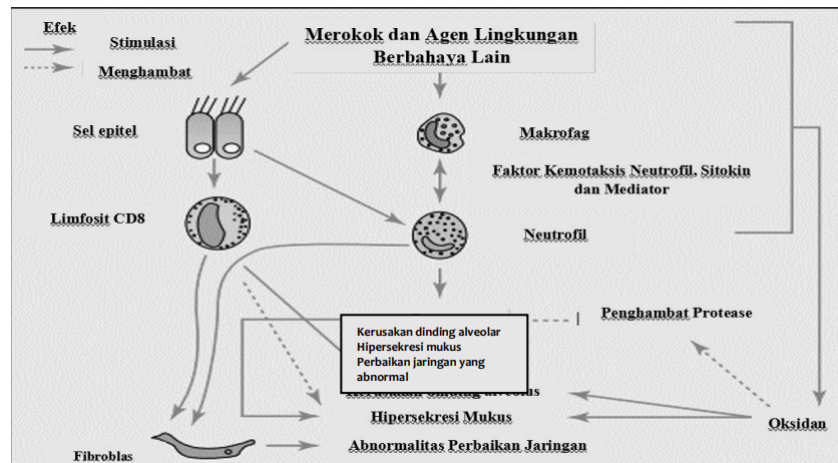


Gambar 4. Fenomena Hayflick⁵⁶

Risiko terjadinya terkena kanker, khususnya kanker paru, cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, dengan usia median diagnosis kanker paru sekitar 66 tahun¹⁸. Pada perokok yang berusia ≥ 40 tahun, risiko terkena penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) meningkat hingga dua kali lipat dibandingkan bukan perokok⁵⁷. Ketika PPOK sudah terjadi, proses penuaan paru yang secara alami memperlambat fungsi respirasi akan berlangsung lebih cepat, mempercepat penurunan kapasitas paru secara signifikan. Proses ini diperparah oleh ketidakmampuan tubuh memperbaiki kerusakan DNA secara optimal akibat penuaan, stres oksidatif, dan pemendekan telomer akibat pembelahan sel berulang, yang semuanya berkontribusi terhadap kerentanan terhadap kanker paru⁵⁸.

Paparan asap rokok meningkatkan stres oksidatif melalui pelepasan oksidan dari sel inflamasi seperti neutrofil dan makrofag alveolar. Kemokin dan mediator inflamasi menghambat antiprotease dan

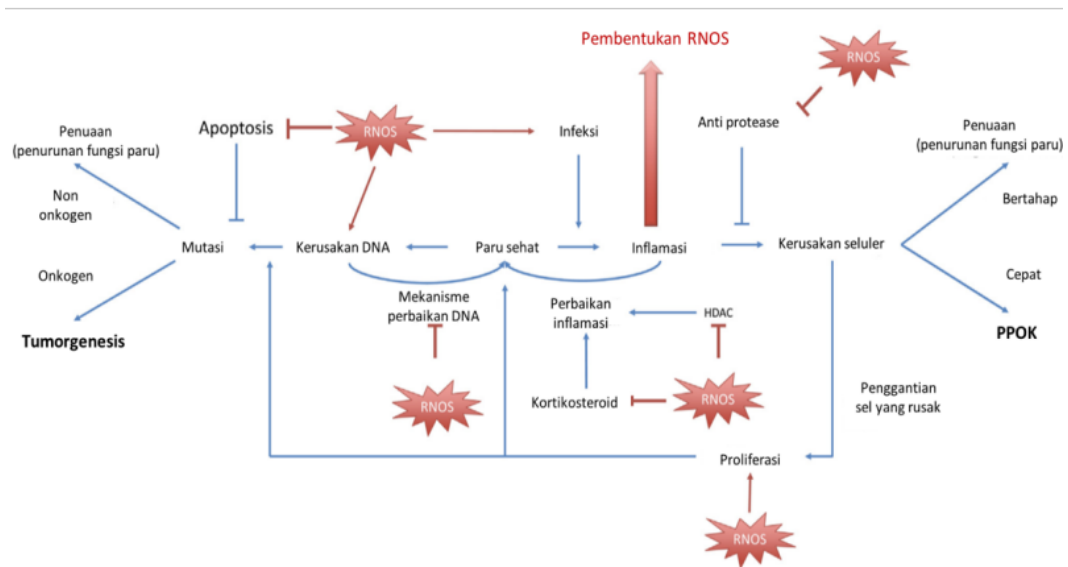
langsung merusak dinding alveolus, menyebabkan hipersekresi mukus dan emfisema akibat ketidakseimbangan protease–antiprotease. Leukosit dan makrofag juga menghasilkan reaktif jenis oksigen (ROS) dan nitrogen (RNS) selama proses inflamasi, yang memicu stres oksidatif



Gambar 5. Mekanisme proses inflamasi pada PPOK⁵⁶

atau ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan⁵⁸

Radikal bebas seperti ROS dan RNS (disebut juga RNOS) dihasilkan secara endogen selama respirasi mitokondria. Disfungsi mitokondria, yang umum pada kanker, dapat meningkatkan produksi radikal bebas ini. RNOS menyebabkan berbagai bentuk kerusakan sel, termasuk kerusakan DNA mitokondria, peroksidasi lipid, dan oksidasi protein. Kerusakan DNA akibat RNOS dapat memicu mutasi genetik yang berkontribusi pada karsinogenesis. Selain itu, RNOS dapat menyebabkan degradasi protein termasuk tumor supresor, mengganggu regulasi siklus sel, dan menurunkan apoptosis. RNOS juga dapat menginduksi mediator inflamasi secara langsung melalui proto-onkogen ROS1 dan jalur PI3K-mTOR, yang berperan dalam perkembangan PPOK dan kanker paru.⁵⁹



Gambar 6. Peran RNOS pada patofisiologi PPOK dan kanker paru²

Asap rokok mengandung berbagai zat karsinogen, terutama hidrokarbon poliaromatik dan nitrosamin, yang diaktifkan oleh enzim sitokrom P450 (CYP450) dan selanjutnya membentuk DNA *adduct*, yaitu senyawa hasil ikatan kimia antara karsinogen dan DNA^{60,61}. Enzim glutathione S-transferase (GST) berperan dalam mendetoksifikasi karsinogen antara (*intermediate carcinogens*), sehingga mencegah pembentukan DNA *adduct* yang berlebihan^{62,63}.

Sebagian besar DNA *adduct* dapat diatasi melalui mekanisme perbaikan DNA pada tingkat seluler, namun proses tersebut tidak selalu berjalan sempurna atau bahkan dapat mengalami kegagalan, sehingga berpotensi memicu terjadinya mutasi genetik, termasuk pada gen p53 yang memiliki peran krusial dalam regulasi siklus sel dan apoptosis^{64,65}. Mutasi pada gen p53 diketahui sebagai salah satu jalur penting dalam proses karsinogenesis paru akibat paparan kronis terhadap asap rokok⁶⁵.

Selain itu, asap rokok juga menyebabkan pembentukan spesies oksigen dan nitrogen reaktif (ROS/RNOS), seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan oksida nitrit. Zat-zat ini dilepaskan saat terjadi kerusakan jaringan dan memicu pelepasan sitokin serta kemokin proinflamasi⁶⁶. Bila paparan zat-zat tersebut berlangsung dalam jangka panjang, maka

akan menyebabkan kerusakan genom seperti delesi, *rearrangement*, dan *point mutation*⁶⁷. Hal ini menjadi salah satu mekanisme penting dalam perkembangan kanker paru terkait stres oksidatif kronik.⁶⁸

c) Inflamasi kronik saluran napas

Karsinoma paru dapat dipicu oleh inflamasi kronik yang terjadi pada saluran napas. Pada pasien perokok, bahkan setelah berhenti merokok, mikroba kronik tetap dapat bertahan hidup di paru. Lingkungan mikroparu mengalami perubahan akibat paparan tembakau, termasuk perubahan struktur epitel bronkus yang memicu pelepasan mediator inflamasi seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), prostaglandin E2, dan *transforming growth factor-beta* (TGF- β) secara terus menerus⁶⁹. Inflamasi kronik ini juga mendorong terjadinya *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan menghambat aktivitas sel imun yang berperan dalam pengendalian tumor⁷⁰.

Hipoksia yang terjadi akibat penyempitan saluran napas dan kerusakan kapiler alveolar pada PPOK menyebabkan penurunan oksigen jaringan dan mengaktivasi *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α). Aktivasi HIF-1 α ini merangsang angiogenesis melalui peningkatan ekspresi VEGF⁶⁹. Walaupun proses ini awalnya kompensatorik, dalam jangka panjang akan menyebabkan stres oksidatif, memperparah inflamasi, dan memicu kematian sel, sehingga meningkatkan risiko karsinogenesis paru⁷⁰.

Integrin $\alpha v \beta 6$, yang meningkat ekspresinya selama inflamasi, berperan penting dalam menjaga integritas dan homeostasis jaringan paru melalui interaksinya dengan matriks ekstraseluler. Integrin ini juga memediasi aktivasi TGF- β , yang terlibat dalam fibrosis paru⁷². Ekspresi galectin-3, sebuah protein pengikat galaktosa, ditemukan meningkat pada epitel saluran napas kecil pasien PPOK dan berperan dalam adhesi, apoptosis, serta resistensi terhadap kemoterapi⁷³.

Proses EMT ditandai dengan perubahan sel epitel menjadi fenotip mesenkimal atau fibroblastoid. Pada pasien PPOK, inflamasi kronik

yang tidak terkendali dapat mendorong EMT dan meningkatkan risiko kanker paru⁷⁰. Selain itu, aktivasi sel imun seperti eosinofil, neutrofil, makrofag, sel T CD4/CD8, dan sel B menghasilkan oksidan, protease, perforin, dan granzyme yang merusak jaringan alveolar serta meningkatkan sekresi mukus. Interaksi antara sel imun, tumor, dan stroma dalam lingkungan mikro paru menjadi pendorong penting untuk pertumbuhan tumor dan metastasis⁷⁴.

Pada jalur asam arakhidonat, sel inflamasi melepaskan eikosanoid seperti prostaglandin dan leukotrien. Enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan produknya, prostaglandin E2, memperkuat inflamasi dan berperan dalam kanker paru melalui mekanisme angiogenesis, apoptosis, dan proliferasi sel. Peningkatan COX-2 ditemukan di jaringan paru perifer pasien PPOK, serta pada sputum perokok. Menariknya, penggunaan penghambat COX-2 seperti aspirin dikaitkan dengan penurunan risiko kanker paru, kolorektal, dan payudara⁷⁵.

d) Prognosis untuk komorbiditas PPOK dengan kanker paru

Meskipun prognosis komorbiditas PPOK pada kanker paru masih menjadi perdebatan, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa PPOK dapat memperburuk prediksi perjalanan penyakit kanker paru⁷⁶. Sejumlah studi menunjukkan bahwa angka ketahanan hidup pasien kanker paru dengan PPOK lebih rendah dibandingkan pasien tanpa PPOK⁷⁷. Namun, dalam penelitian oleh Lee et al., pada pasien kanker paru jenis karsinoma paru bukan sel kecil (KPKSK), tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam tingkat kematian antara pasien dengan dan tanpa PPOK, mengindikasikan bahwa pengaruh PPOK terhadap *outcome* dapat dipengaruhi oleh banyak faktor klinis lainnya⁷⁶.

Kerusakan fungsi paru dan peningkatan risiko eksaserbasi PPOK berkontribusi terhadap prognosis yang lebih buruk, karena dapat mempersulit pelaksanaan prosedur diagnostik, pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi pada pasien kanker paru⁷⁸.

Dalam studi retrospektif terhadap pasien kanker paru stadium IA yang menjalani reseksi lobektomi menyeluruh, kelompok dengan PPOK menunjukkan angka ketahanan hidup lebih rendah dan waktu bebas kanker yang lebih singkat dibandingkan kelompok tanpa PPOK. Namun, kejadian komplikasi akut seperti *acute lung injury*, fistula bronkopleura, empiema, dan penggunaan ventilator mekanik ternyata tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok⁷⁹.

2.3. Hubungan Derajat Keparahan PPOK (GOLD dan Grup ABE) dengan Jenis Kanker Paru

Penelitian telah menunjukkan adanya keterkaitan antara derajat keparahan PPOK dan tipe histologis kanker paru. Derajat keparahan PPOK berdasarkan klasifikasi GOLD, terutama stadium GOLD 3 dan 4, cenderung berkorelasi dengan meningkatnya kejadian karsinoma sel skuamosa dibandingkan adenokarsinoma. Hal ini diduga berkaitan dengan kerusakan epitel bronkial kronik yang lebih nyata pada PPOK berat serta paparan asap rokok yang lebih lama^{80,81}. Wang et al. menemukan bahwa pasien dengan emfisema dominan yang umum terjadi pada PPOK berat—lebih sering mengalami karsinoma sel skuamosa daripada tipe kanker paru lainnya⁸⁰.

Klasifikasi grup ABE, yang mencakup penilaian terhadap gejala serta riwayat eksaserbasi, turut memiliki relevansi dalam mengevaluasi risiko terjadinya kanker paru. Pasien dengan kelompok B dan E (gejala berat dan/atau eksaserbasi sering) menunjukkan derajat inflamasi yang lebih tinggi serta fungsi paru yang lebih buruk, yang dapat menciptakan lingkungan mikroparu yang mendukung proses transformasi maligna⁸². Studi oleh Suzuki et al. mencatat bahwa pasien dalam grup E memiliki prevalensi lebih tinggi terhadap kanker paru tipe sentral, khususnya karsinoma sel skuamosa, dibandingkan pasien dalam grup A atau B⁸².

Penurunan nilai FEV₁ dalam klasifikasi GOLD maupun frekuensi gejala dan eksaserbasi dalam grup ABE sama-sama mencerminkan beban penyakit PPOK yang berat, sekaligus berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker paru yang lebih agresif. Kombinasi kedua skema klasifikasi

ini dapat memperkuat prediksi terhadap tipe histologis kanker paru yang mungkin berkembang pada pasien PPOK⁸⁰⁻⁸².

2.4. Hubungan Derajat Keparahan PPOK (GOLD dan Grup ABE) dengan Stadium Kanker Paru

PPOK berat berdasarkan klasifikasi GOLD (stadium 3–4) berhubungan dengan keterlambatan diagnosis kanker paru karena gejala dasar PPOK menutupi gejala awal kanker. Pada pasien GOLD 3–4, sesak napas dan batuk kronis sering dianggap sebagai eksaserbasi PPOK biasa, sehingga kanker paru baru terdeteksi saat sudah mencapai stadium lanjut. Zhang et al. menunjukkan bahwa pasien kanker paru dengan PPOK berat lebih sering ditemukan pada stadium III–IV.⁸³

Di sisi lain, klasifikasi grup ABE memberikan pemahaman tambahan terkait manifestasi klinis. Pasien pada grup B dan E, yang memiliki gejala berat, lebih sering menjalani evaluasi medis sehingga bisa meningkatkan deteksi kanker paru. Namun, jika eksaserbasi sering terjadi, seperti pada grup E, gejala kanker dapat tertutupi, menunda diagnosis. Penelitian oleh Lee et al. mengemukakan bahwa pasien grup E memiliki tingkat diagnosis stadium lanjut yang lebih tinggi dibandingkan grup A atau B.⁸⁴

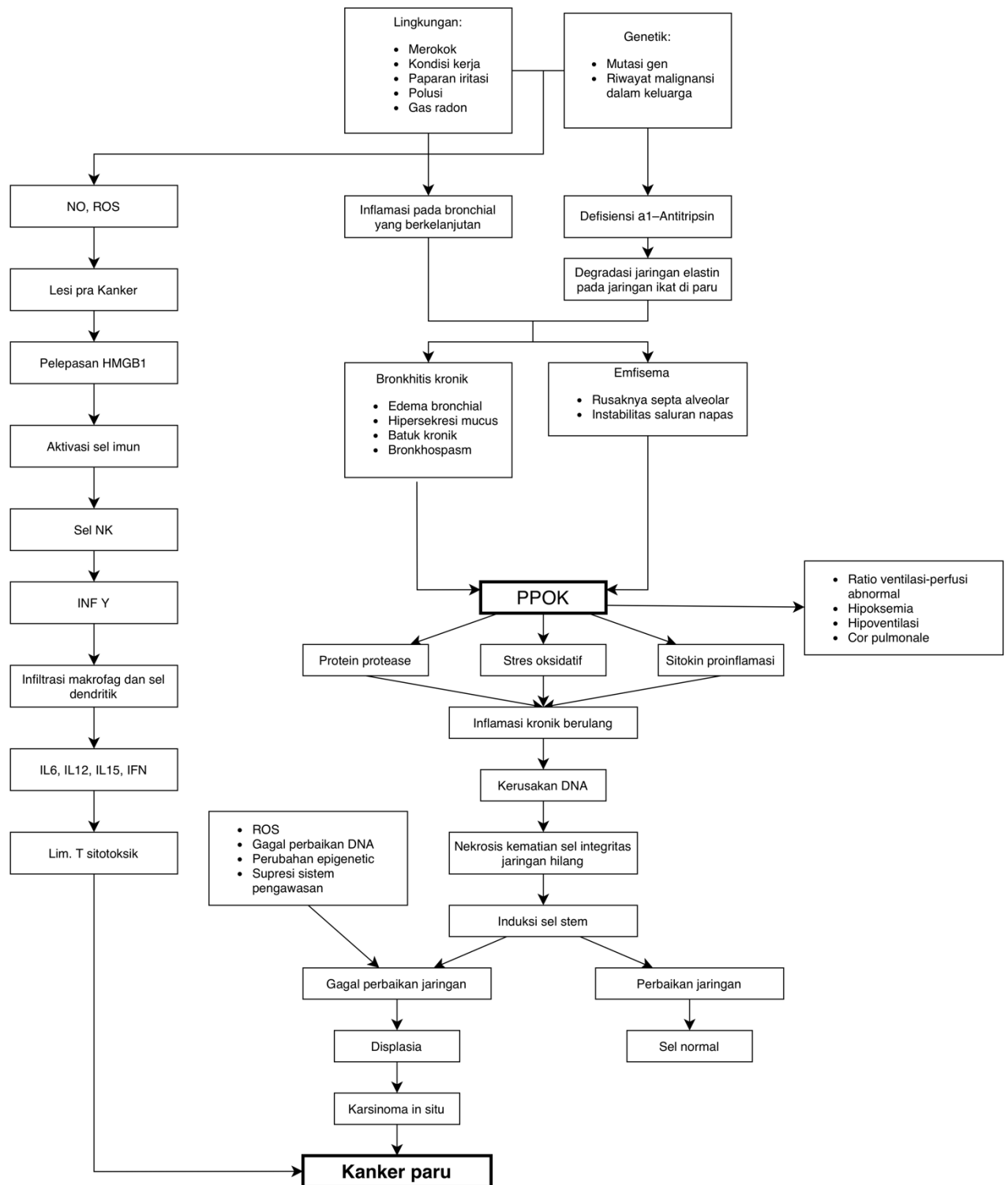
2.5. Hubungan Derajat Keparahan PPOK (GOLD dan Grup ABE) dengan Prognosis Kanker Paru

Derajat keparahan PPOK telah dikaitkan dengan penurunan *survival* pasien kanker paru. Semakin berat GOLD *stage* pasien, semakin rendah FEV₁ mereka, yang berimplikasi pada berkurangnya kapasitas paru dan pembatasan pilihan terapi kanker. Gao et al. menyatakan bahwa pasien kanker paru dengan PPOK memiliki risiko kematian 28% lebih tinggi, terutama bila derajat PPOK termasuk GOLD 3–4⁸⁵.

Pada klasifikasi grup ABE, pasien dengan gejala berat dan eksaserbasi berulang (grup D) menunjukkan angka perburukan dan komplikasi yang lebih tinggi pasca diagnosis kanker paru. Ini terjadi karena inflamasi sistemik dan ketidakstabilan respirasi yang mempengaruhi toleransi terhadap pengobatan. Sebuah studi oleh Kiriakopoulos et al. menunjukkan bahwa pasien grup E

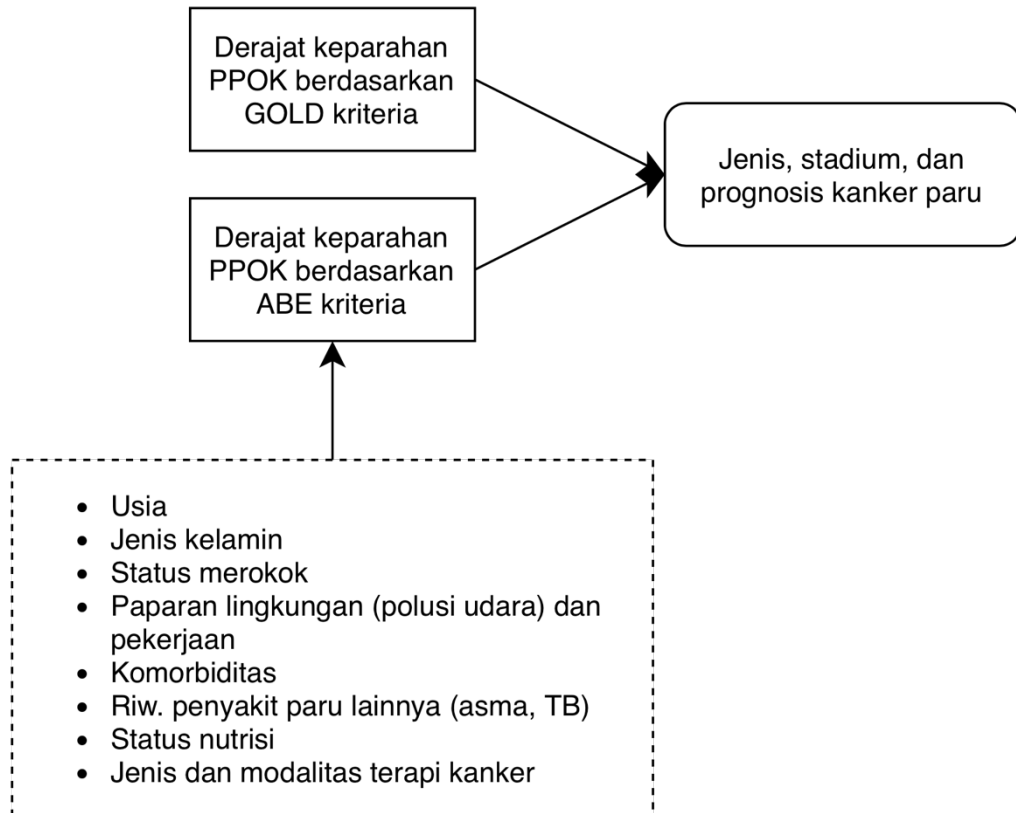
memiliki respons pengobatan yang lebih buruk dan angka rehospitalisasi lebih tinggi dalam 3 bulan pertama⁸⁶. Dengan demikian, derajat keparahan PPOK berdasarkan GOLD dan grup ABE sama-sama berperan penting dalam menentukan prognosis kanker paru. Kombinasi kedua skema dapat membantu dalam prediksi *survival* serta pemilihan pendekatan terapeutik yang lebih tepat dan individualistik.

2.6. Kerangka Teori

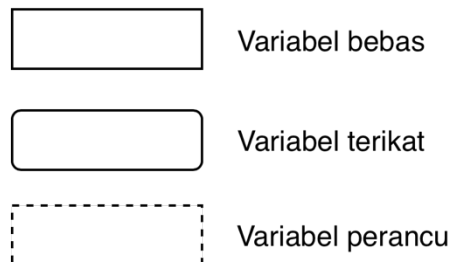


Gambar 7. Kerangka teori hubungan antara PPOK dengan kanker paru

2.7. Kerangka Konsep



Keterangan:



Gambar 8. Kerangka Konsep hubungan antara PPOK dengan kanker paru