

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker paru-paru merupakan penyebab utama insiden dan kematian akibat kanker secara global, yang diperkirakan menyebabkan 2 juta diagnosis dan 1,8 juta kematian. Kanker paru-paru merupakan diagnosis kanker paling umum kedua pada pria dan wanita (masing-masing setelah kanker prostat dan payudara) dan dengan meningkatnya akses terhadap tembakau dan industrialisasi di negara-negara berkembang, insiden kanker paru-paru meningkat secara global. Kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, baik pada pria maupun wanita dengan insidensi dan mortalitas yang bervariasi berdasarkan regio geografis dan jenis kelamin dimana angka yang tinggi didapatkan pada daerah Asia dan laki-laki. Pada tahun 2018, kanker paru-paru diperkirakan menyebabkan 1.761.000 kematian, 18,4% dari seluruh kematian akibat kanker di seluruh dunia. (Thandra et al., 2021) Di Indonesia, kanker paru menyumbang 12,6% dari semua kematian akibat kanker, menjadikannya penyebab utama kematian akibat kanker, dan 8,6% dari semua kejadian kanker pada tahun 2018, berada di belakang kanker payudara, serviks, dan kolorektal. Total kasus per tahun diperkirakan hampir dua kali lipat dari 30.023 pada tahun 2018 menjadi 54.983 kasus pada tahun 2040. (Andarini et al., 2023; Shao et al., 2022)

Potensi peningkatan pesat angka mortalitas kanker paru dapat disebabkan karena prevalensi perokok diantara laki-laki pada negara populasi padat tinggi yaitu di Indonesia sekitar 54.4% dan di Cina 41.5%. Pada perempuan kanker paru disebabkan oleh faktor lain selain merokok, seperti polusi udara, bahan bakar biomass, pekerjaan, asap dan panas dari memasak dan kegiatan rumah tangga lainnya. (Bray, et al., 2024)

Kanker paru dibagi berdasarkan sel asalnya menjadi small-cell lung cancer (SCLC) dan non-small-cell lung cancers (NSCLC). NSCLC didefinisikan sebagai semua jenis kanker paru epitel selain small cell lung cancer (SCLC), yaitu squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, dan adenocarcinoma. NSCLC mencakup sebagian besar kasus kanker paru-paru, yaitu sekitar 80%-85% dari seluruh kasus kanker paru dan tipe paling sering dari NSCLC adalah

adenocarcinoma, dengan persentase 40% dari seluruh kasus kanker paru. Patogenesis kanker paru melibatkan interaksi kompleks antara perubahan genetik, jalur perubahan epigenetik (mutasi, amplifikasi, insersi, delesi, dan translokasi), dan faktor lingkungan yang berkontribusi terhadap patogenesisnya.(Tahayneh et al., 2025; Smolarz et al., 2025)

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) adalah reseptor tirosin kinase permukaan sel yang dapat mengaktifkan jalur yang terkait dengan pertumbuhan dan proliferasi sel saat diaktifkan. Disregulasi EGFR menyebabkan peningkatan aktivitas jalur intraseluler, melalui autofosforilasi tirosin kinase, yang secara langsung atau tidak langsung menyebabkan proliferasi sel, angiogenesis, invasi dan metastasis. Pada kanker, mutasi EGFR menghasilkan pembelahan sel yang tidak terkendali melalui aktivasi yang konstan. Mutasi EGFR merupakan salah satu dari beberapa mutasi somatik dan faktor pemicu yang signifikan pada NSCLC dengan prevalensi sebesar 20% (Hsu et al., 2016; Li et al., 2017; Prabhakar, 2015)

Pemeriksaan MSCT thorax merupakan modalitas pencitraan yang penting dalam menggambarkan karakteristik massa paru. Beberapa studi menemukan karakteristik lesi yang terasosiasi dengan mutasi EGFR adalah ukuran lesi, air bronchogram, ground-glass opacity, bubble-like lucency, tepi spiculated, lymphangitis carcinomatosa, dan penyangatan heterogen. (Qiu et al., 2019; Ortiz et al, 2022). Penelitian mengenai hubungan antara karakteristik lesi massa paru pada pasien NSCLC dengan status EGFR menggunakan MSCT Scan masih terbatas. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hal tersebut dan diharapkan dengan mengidentifikasi karakteristik spesifik massa paru pada pasien NSCLC dengan status mutasi EGFR, penelitian ini dapat memberikan informasi berharga bagi klinisi dalam tatalaksana pasien NSCLC berdasarkan status mutasi EGFR.

1.2 TINJAUAN PUSTAKA

1.2.1 Anatomi

Paru-paru memiliki apeks, dasar, 3 permukaan, dan 3 tepi. Apeks terletak di atas tulang rusuk pertama dan ditutupi oleh pleura. Dasar paru-paru adalah permukaan cekung inferior paru-paru yang terletak di diafragma. Paru-paru memiliki permukaan kosta, mediastinum, dan diafragma. Permukaan kosta berhubungan dengan pleura kosta, sternum, dan tulang rusuk. Permukaan kosta juga bergabung dengan permukaan mediastinum di bagian anterior dan posterior serta permukaan diafragma di bagian inferior.

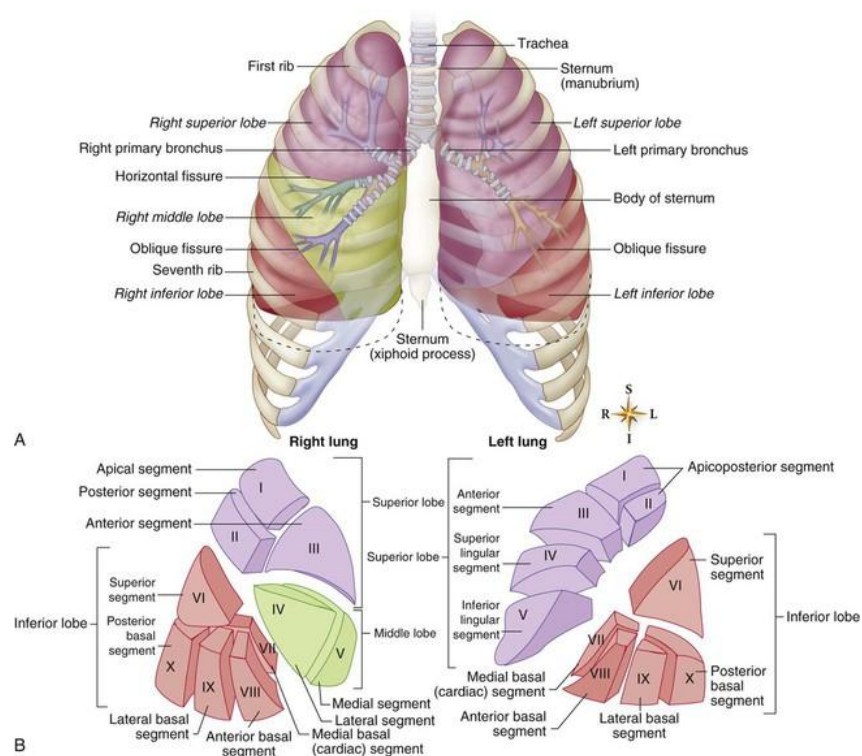
Struktural paru-paru kanan dan kiri serupa, meskipun asimetris. Paru-paru kanan terdiri dari lobus superior, lobus media, dan lobus inferior. Paru-paru kiri terdiri dari lobus superior dan lobus inferior. Fisura oblik dan horizontal memisahkan 3 lobus paru-paru kanan. Fisura oblik membagi lobus media kanan dan lobus inferior kanan, sedangkan fisura horizontal membagi lobus superior kanan dan lobus media kanan. Paru-paru kiri hanya memiliki fisura oblik, yang memisahkan lobus superior kiri dan lobus inferior kiri.(Chaudhry R, 2025)

Lobus-lobus tersebut selanjutnya dibagi menjadi segmen-segmen yang terkait dengan bronkus segmental tertentu. Bronkus segmental adalah cabang tingkat ke-3 dari cabang tingkat ke-2 (bronkus lobaris) yang muncul dari bronkus utama. Paru-paru kanan terdiri dari 10 segmen. Lobus superior kanan memiliki 3 segmen: apikal, anterior, dan posterior. Lobus media kanan memiliki segmen medial dan lateral, sedangkan lobus inferior kanan memiliki segmen superior, medial, anterior, lateral, dan posterior. Paru-paru kiri memiliki 8 hingga 9 segmen, tergantung pada pembagian lobar. Secara umum, lobus superior kiri memiliki 4 segmen: anterior, apikoposterior, inferior, dan lingular superior. Lobus inferior kiri memiliki 4 atau 5, tetapi lebih sering memiliki segmen lateral, anteromedial, superior, dan posterior. (Chaudhry R, 2025)

Hilum adalah area cekung di bagian tengah permukaan mediastinum paru-paru, terletak di anterior vertebra thorax ke-5 hingga ke-7. Hilum adalah daerah tempat berbagai struktur yang membentuk akar paru-paru masuk dan keluar dari paru-paru. Hilum dikelilingi oleh pleura, yang memanjang ke inferior dan membentuk ligamen paru. Hilum berisi bronkus utama, pembuluh darah paru, saraf frenikus, limfatik, nodus, dan pembuluh bronkial. Dari anterior ke posterior, urutan dalam hilum adalah vena, arteri, dan bronkus.(Chaudhry R, 2025)

Ruang pleura adalah rongga tipis berisi cairan yang terletak di antara paru-paru dan permukaan bagian dalam dinding dada. Ruang potensial ini dilapisi oleh 2 lapisan membran serosa: pleura viseral, yang menutupi permukaan paru-paru, dan pleura parietal, yang melapisi permukaan bagian dalam dinding. Membran ini mengeluarkan sejumlah kecil cairan pleura, yang melumasi permukaan pleura dan mengurangi gesekan saat bernapas. (Chaudhry R, 2025)

Secara histologis, sel-sel penting dalam alveoli adalah pneumosit tipe I dan II dan makrofag alveolar. Pneumosit tipe I adalah sel tipis dan datar yang membentuk sebagian besar epitel alveolar. Pneumosit tipe II adalah sel kuboid yang ditemukan di antara pneumosit tipe I. Makrofag alveolar adalah sel imun khusus yang berada di dalam alveoli. Penghalang darah-udara adalah membran tipis yang terdiri dari epitel alveolar, endotelium kapiler, dan membran dasar yang sama. Pori-pori Kohn adalah lubang kecil di dinding alveolar. (Chaudhry R, 2025)



Gambar 1. Anatomi Paru. (Dikutip dari Patton KT, Thibodeau GA, ed. Anatomi dan Fisiologi. Edisi ke-8. St. Louis: Mosby; 2013.)

1.2.2 Kanker Paru

a. Definisi

Kanker paru-paru merupakan salah satu kanker ganas yang umum terjadi dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada pria dan wanita, yang mencakup sekitar seperempat dari semua kematian akibat kanker. Kanker paru-paru secara histologis dibagi menjadi 2 jenis utama yakni NSCLC dan SCLC. SCLC mencakup sekitar 15% dari kanker paru-paru sementara NSCLC mencakup sekitar 85%. NSCLC mencakup subkelompok adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum dalam kategori ini dan tumor yang timbul dari sel epitel alveolar tipe II. Karsinoma sel skuamosa adalah jenis NSCLC lain yang sebelumnya merupakan kanker paru yang paling sering didiagnosis dan biasanya berasal dari sel epitel basal. Karsinoma sel besar adalah bagian dari NSCLC yang merupakan diagnosis eksklusi dan berasal berbagai sel epitel. (Basumallik N, 2023)

b. Epidemiologi dan Faktor Resiko

Kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan perkiraan 2,2 juta diagnosis baru dan 1,8 juta kematian pada tahun 2020. (Jung et al., 2024) Kanker paru-paru merupakan kanker yang paling banyak didiagnosis pada pria di Asia, dan kanker kedua yang paling umum pada wanita, setelah kanker payudara. Pada tahun 2020, 1,3 juta orang didiagnosis menderita kanker paru-paru dan kanker ini merupakan penyebab kematian paling umum akibat kanker (sedikit di atas 1,1 juta kematian) di wilayah tersebut. Angka kejadian dan kematian kanker paru-paru di Asia Timur sangat memprihatinkan, dengan masing-masing 34,4 dan 28,1 kasus per 100.000, yang lebih tinggi daripada di Eropa dan Amerika Serikat. Kesenjangan jenis kelamin telah dilaporkan, dengan kejadian (rasio 2,46) dan kematian (rasio 2,5) yang lebih tinggi untuk pria dibandingkan dengan wanita. (Laguna et al., 2024) Menurut data registrasi kanker berbasis rumah sakit di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta, pada tahun 2003-2007, kanker paru merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan pada laki-laki (5,92/100,000), dan menduduki peringkat keempat pada perempuan (5,52/100,000). Data RS Persahabatan Jakarta tahun 2004-2006 menunjukkan sekitar 83,4% penderita kanker paru adalah laki-laki. (Tarigan et al., 2019)

Beberapa faktor lingkungan dan perilaku telah dikaitkan dengan perkembangan kanker paru-paru. Merokok menyebabkan 85 hingga 90% dari semua kasus kanker paru-paru. Selain merokok tembakau, paparan asap rokok dan riwayat keluarga serta bahan kimia karsinogenik dan logam berat, seperti gas radon, asbes, arsenik, kromium, berilium, dan nikel, juga sangat meningkatkan risiko kanker paru-paru. Selain itu, fibrosis paru, infeksi HIV, dan penggunaan alkohol juga berperan dalam karsinogenesis kanker paru-paru.(Alduais et al., 2023) Aktivitas fisik dapat membantu mengurangi risiko kanker paru-paru dan angka kematian di kalangan perokok berat. Aktivitas fisik tingkat sedang hingga tinggi di waktu luang dikaitkan dengan pengurangan risiko kanker paru-paru sebesar 13% hingga 30%. Perkembangan kanker paru-paru juga dapat disebabkan oleh factor genetik. Peningkatan risiko kanker paru-paru ditemukan pada pembawa variasi urutan germline TP53, dan pembawa yang merokok memiliki kemungkinan 3 kali lebih besar untuk mengembangkan kanker paru-paru daripada pembawa yang tidak merokok.(Molina et al., 2008)

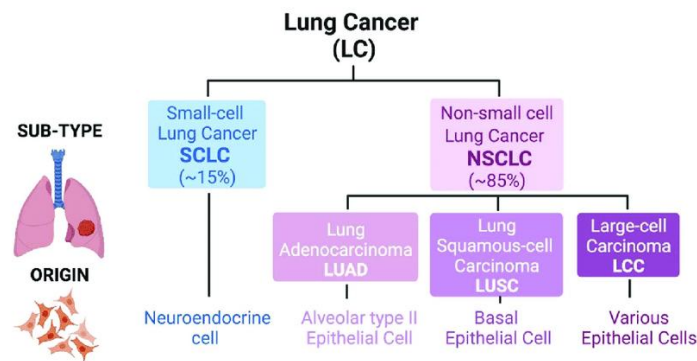
c. Klasifikasi

Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian terkait kanker di dunia dan secara klasik dikelompokkan menjadi dua jenis histologis utama:

- Non-small cell lung cancer (NSCLC)

NSCLC adalah jenis neoplasma paru yang paling umum, dengan tiga subtipe histopatologis yang berbeda: Adenokarsinoma (ADC), karsinoma sel skuamosa (SCC), dan karsinoma sel besar (LCC). Pada NSCLC, sel asal tumor berbeda, diklasifikasikan menjadi tiga subtipe berbeda yakni adenokarsinoma (sel epitel alveolar tipe II), Karsinoma sel Skuamosa (sel epitel basal) dan Karsinoma Sel Besar (LCC) (berbagai sel epitel)

- Small-cell lung cancer (SCLC). Tumor SCLC berasal dari garis keturunan sel neuroendokrin.. (Rudin et al., 2021; Xie et al., 2022)



Gambar 2. Klasifikasi kanker paru-paru. Tumor paru-paru dibagi menjadi dua kelompok utama: small-cell lung cancer (SCLC; ≈15% kasus) dan Non-small cell lung cancer (NSCLC; ≈85% kasus) (Rudin et al., 2021).

d. Patofisiologi

Proses patogenesis molekuler kanker paru cukup rumit dan heterogen. Kanker paru dapat berkembang sebagai akibat dari beberapa faktor genetik dan perubahan epigenetik (misalnya, mutasi titik, amplifikasi, insersi, delesi, dan translokasi). Hal ini terutama terkait dengan aktivasi jalur yang mendorong pertumbuhan dan penghambatan jalur penekan tumor. Proses kanker dimulai ketika sel tertentu lepas dari kendali mekanisme yang menentukan pembelahan dan lokasinya. Siklus selnya mirip dengan sel normal, dengan perbedaan bahwa sel ini tidak tunduk pada mekanisme pengaturan dan menjadi tidak peka terhadap sinyal dari sel lain. Gangguan dalam ekspresi gen yang mengatur siklus sel memainkan peran kunci dalam setiap transformasi neoplastik. (Tarigan et al., 2019)

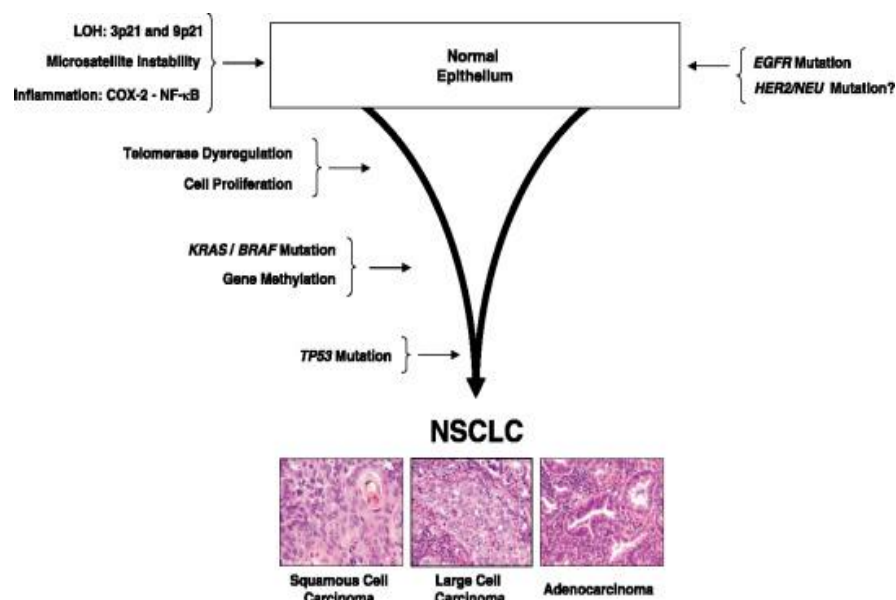
Ketidakstabilan seluruh genom sel, yang terjadi pada awal proses karsinogenesis, juga memainkan peran penting. Ini adalah hasil dari akumulasi bertahap berbagai kelainan genetik. Hal ini menyebabkan melemahnya struktur DNA dan kerentanannya yang lebih besar terhadap mutasi lebih lanjut. Gangguan regulasi siklus sel menyangkut mutasi pada proto-onkogen dan gen penekan tumor. Kurangnya penghambatan proliferasi atau proliferasi yang dipercepat sehingga sel tidak sensitif terhadap sinyal penghambatan adalah inti dari setiap proses kanker. Gen penekan tumor di mana mutasi pada sel kanker paru-paru paling umum termasuk TP53, RB dan p16. Proto-onkogen yang paling sering bermutasi pada kanker paru-paru adalah keluarga gen MYC, RAS dan HER. Proses penataan ulang gen ALK juga sangat penting. Faktor pertumbuhan adalah kelompok luas senyawa peptida yang diproduksi oleh berbagai jenis sel dan memengaruhi proliferasi dan diferensiasi, serta metastasis dan apoptosis.

Reseptor untuk mereka terletak di permukaan sel dan memainkan peran penting dalam mentransmisikan sinyal dari ruang ekstraseluler ke bagian dalam sel. (Smolarz et al., 2025)

Salah satu faktor pertumbuhan adalah faktor pertumbuhan epidermal (EGF), yang paling penting dalam NSCLC, bersama dengan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR). Gangguan fungsinya adalah salah satu elemen terpenting dalam patogenesis kanker paru-paru. Vaskularisasi adalah elemen yang sangat penting dari struktur semua jaringan, baik yang normal maupun yang berubah secara patologis. Secara fisiologis, proses ini membatasi diri, tidak seperti angiogenesis abnormal, di mana sel-sel endotel membelah beberapa ratus kali lebih lama dan waktu bertahan hidup mereka jauh lebih lama. Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) adalah salah satu faktor pro-angiogenik utama dan terkuat. Pada tumor kanker, jalur yang dimediasi VEGF terus-menerus diaktifkan, dan dominasi faktor pro-angiogenik atas faktor antiangiogenik memungkinkan pertumbuhan tumor. Tumor yang tumbuh lebih besar dari 3 mm diameter membutuhkan jaringan vaskularnya sendiri untuk terus tumbuh. Oleh karena itu, momen perolehan kemampuan untuk membuat pembuluh darahnya sendiri yang memberi nutrisi pada tumor merupakan faktor yang sangat penting dalam perkembangan proses kanker. mRNA untuk VEGF terdapat pada sebagian besar sel kanker, termasuk kanker paru-paru. Pada sel endotel, ekspresi VEGFR yang lebih besar diamati daripada VEGF itu sendiri. Hal ini menunjukkan bahwa VEGF dalam sel tumor mungkin memiliki efek parakrin—disekresikan dari sel kanker, ia bekerja dengan bantuan reseptor pada sel endotel dan mengaktifkannya. Telah dibuktikan juga bahwa VEGF terakumulasi di dekat lokasi tumor tidak lebih dari 0,5 mm dari batas tumor. Pembuluh darah yang memberi makan tumor memiliki susunan yang kacau dan diameter yang bervariasi serta rapuh dan mudah patah, yang dapat mengakibatkan salah satu gejala klinis hemoptisis. Penurunan kemampuan sel untuk melakukan apoptosis dengan benar sebagai respons terhadap rangsangan dari lingkungan sekitar merupakan faktor penting dalam patogenesis kanker paru-paru. Apoptosis, juga dikenal sebagai kematian sel terprogram, bunuh diri, aktif atau fisiologis, adalah suatu proses yang menentukan homeostasis tubuh. (Smolarz et al., 2025)

Lebih dari 60% tumor NSCLC mengekspresikan EGFR. EGFR adalah anggota pendiri keluarga ErbB yang terdiri dari empat reseptor berbeda

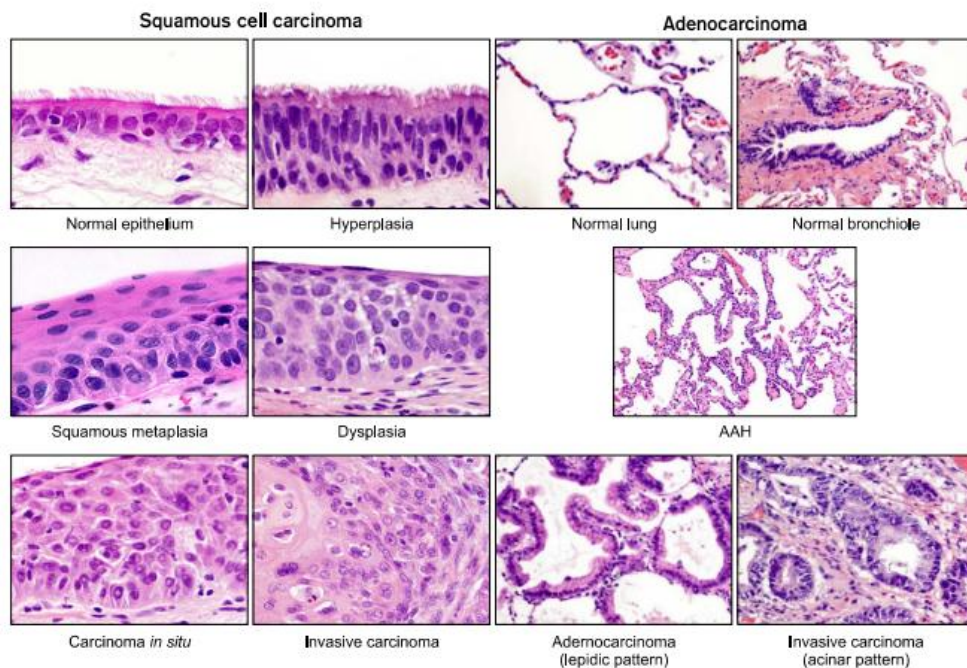
EGFR/erbB-1, HER2/erbB-2, HER3/erbB-3, dan HER4/erbB-4. Setelah pengikatan ligan, reseptor-reseptor ini menjadi homo- dan hetero-dimerisasi dan domain tirosin kinasanya diaktifkan, memulai serangkaian peristiwa yang berimplikasi pada perkembangan dan perkembangan kanker melalui efek pada perkembangan siklus sel, apoptosis, angiogenesis, dan metastasis. Studi awal menemukan bahwa selain status mutasi EGFR, jumlah salinan EGFR yang tinggi, ekspresi EGFR yang lebih tinggi, atau tingkat ekspresi fosfo-EGFR yang lebih tinggi dikaitkan dengan tingkat respons yang lebih tinggi, waktu perkembangan yang lebih lama, dan kelangsungan hidup untuk total populasi. Ekspresi dan fungsi EGFR dikendalikan oleh banyak mekanisme. Polimorfisme promotor pada -216 dan -191 berdampak pada ekspresi protein. Polisomi atau penambahan jumlah salinan terdeteksi pada beberapa pasien. Selain itu, loop ligan-ke-reseptor autokrin atau parakrin berpotensi mengaktifkan EGFR, karena ekspresi bersama EGFR dan TGF α terdeteksi pada tumor yang sama. EGFR juga dikontrol secara negatif. Ligase CBL E3 menargetkan protein EGFR untuk degradasi. Fosfatase mendefosforilasi EGFR dan dengan demikian mematikan sinyal EGFR. (Xu et al., 2016)



Gambar 3. Ringkasan patogenesis NSCLC. Urutan perubahan patologis dan molekuler yang terlibat dalam patogenesis kanker paru lebih dikenal dengan histologi karsinoma sel skuamosa (sisi kiri panel). Perubahan molekuler meliputi penghapusan kromosom, ketidakstabilan genetik, aktivasi molekul terkait inflamasi, proliferasi sel, mutasi onkogen (misalnya KRAS dan BRAF), dan inaktivasi gen penekan tumor (misalnya P16 dan TP53). Untuk adenokarsinoma paru (sisi kanan panel), setidaknya dua jalur molekuler telah diidentifikasi, jalur terkait merokok (KRAS) dan tidak merokok (EGFR dan HER2/NEU). Meskipun mutasi EGFR telah terdeteksi pada epitel pernapasan normal, mutasi HER2/NEU belum diteliti pada tahap awal perkembangan adenokarsinoma paru. (Raso & Wistuba, 2007)

e. Histopatologi

Kanker paru-paru diyakini muncul setelah serangkaian perubahan patologis progresif (lesi preneoplastik atau prekursor) pada mukosa pernapasan. Untuk NSCLC, klasifikasi histologis lesi prainvasif paru-paru Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2004 mencantumkan dua bentuk morfologi utama lesi praneoplastik: a) displasia skuamosa dan karsinoma in situ (CIS); dan, b) hiperplasia adenomatosa atipikal. Meskipun perubahan praneoplastik berurutan telah didefinisikan pada SCC, perubahan tersebut kurang terdokumentasi untuk adenokarsinoma dan histologi kanker paru lainnya (misalnya karsinoma besar, karsinoma paru sel kecil, dll.). Perubahan mukosa pada saluran napas besar yang mungkin mendahului SCC invasif termasuk displasia skuamosa dan CIS. Adenokarsinoma dapat didahului oleh perubahan morfologi termasuk hiperplasia adenomatosa atipikal pada saluran napas perifer. (Wistuba, 2012)



Gambar 4. Kelainan histologis berurutan yang terlibat dalam patogenesis karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma paru. Perubahan mukosa pada saluran napas besar yang mendahului karsinoma sel skuamosa invasif meliputi: hiperplasia, metaplasia skuamosa, displasia skuamosa, dan karsinoma in situ. Lesi skuamosa displastik mungkin memiliki intensitas yang berbeda: ringan, sedang dan berat. Hiperplasia adenomatosa atipikal (AAH) dianggap sebagai prekursor adenokarsinoma, terutama yang memiliki pola lepidik yang luas. AAH adalah lesi parenkim terpisah yang timbul di alveoli dekat bronkiolus terminal dan pernafasan. (Wistuba, 2012)

f. Stadium Kanker Paru

Staging kanker dijelaskan oleh sistem stadium TNM. Klasifikasi yang konsisten dan dapat direproduksi tersebut penting untuk memprediksi prognosis, memilih dan mengoptimalkan pengobatan, serta menilai respons terhadap pengobatan. Stadium TNM memiliki tiga komponen: fitur/luas tumor primer (T), keterlibatan kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M). Edisi kesembilan klasifikasi/stadium TNM untuk kanker paru-paru mulai diberlakukan secara resmi sejak Januari 2025. Revisi didasarkan pada rekomendasi dari analisis basis data *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).

Tabel 1. Stadium kanker paru (TNM IASLC)

TABLE TNM stage grouping according to the proposed 9 th edition of the TNM classification of lung cancers						
T/M	Label	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural, pericardial effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extra-thoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple extra-thoracic lesions in a single organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple extra-thoracic lesions in multiple organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

g. Manifestasi Klinis Kanker Paru

Batuk terjadi pada 50 - 75% pasien dengan kanker paru-paru. Batuk yang menghasilkan sejumlah besar sekresi encer dan mukoid terlihat pada adenokarsinoma musinosa. Dalam beberapa kasus, terutama yang memiliki

massa bronkial eksofitik, batuk dapat menandakan pneumonia pasca obstruktif sekunder. Hemoptisis terjadi pada 15 hingga 30% pasien dengan kanker paru-paru. Nyeri dada terjadi pada sekitar 20 hingga 40% pasien dengan kanker paru-paru, dan dispnea dapat terjadi pada sebanyak 25 hingga 40% kasus pada saat diagnosis. Namun, gejala-gejala ini mungkin terutama disebabkan oleh kanker paru-paru atau karena penyakit bronkopulmonalis yang mendasarinya. (Siddiqui F, 2025)

Keterlibatan pleura pada kanker paru-paru dapat bermanifestasi sebagai penebalan/nodul pleura atau efusi pleura ganas. Selama perjalanan penyakit mereka, sekitar 10 hingga 15% pasien dengan kanker paru-paru akan mengalami efusi pleura ganas, dengan beberapa menunjukkan efusi pleura unilateral sebagai satu-satunya ciri yang muncul. Sindrom vena cava superior dengan vena leher yang melebar, edema pada wajah, leher, dan ekstremitas atas, dan tampilan pletorik merupakan ciri umum kanker paru sel kecil. (Siddiqui F, 2025)

Metastasis dari kanker paru ke tulang sering kali bergejala, dan pasien mungkin datang dengan nyeri tulang di tempat metastasis dalam keadaan peningkatan alkali fosfatase serum dan hiperkalsemia. Hingga 20% pasien dengan NSCLC mungkin mengalami nyeri tulang sekunder akibat metastasis pada presentasi awal. Metastasis otak adalah ciri umum lain dari kanker paru pada kanker paru sel kecil (SCLC) dan kanker paru non-sel kecil (NSCLC). Lokasi umum metastasis lainnya pada kanker paru-paru termasuk hati, yang biasanya hanya bergejala pada penyakit lanjut. (Siddiqui F, 2025)

h. Pencitraan Radiologi pada Kanker Paru

Kanker paru-paru adalah salah satu penyebab utama kematian terkait kanker. Penilaian akurat mengenai luasnya penyakit penting dalam menentukan pendekatan pengobatan yang optimal. Foto thorax merupakan pemeriksaan pertama yang dilakukan saat menyelidiki kasus dugaan kanker paru. Meskipun pemeriksaan ini sangat baik dalam memberikan informasi awal tentang penyakit ini, namun tidak cukup untuk karakterisasi dan penentuan stadium yang optimal. *Computed tomography* (CT) adalah landasan pencitraan kanker paru-paru yang menjadi dasar penentuan penatalaksanaan lebih lanjut. (Purandare & Rangarajan, 2015)

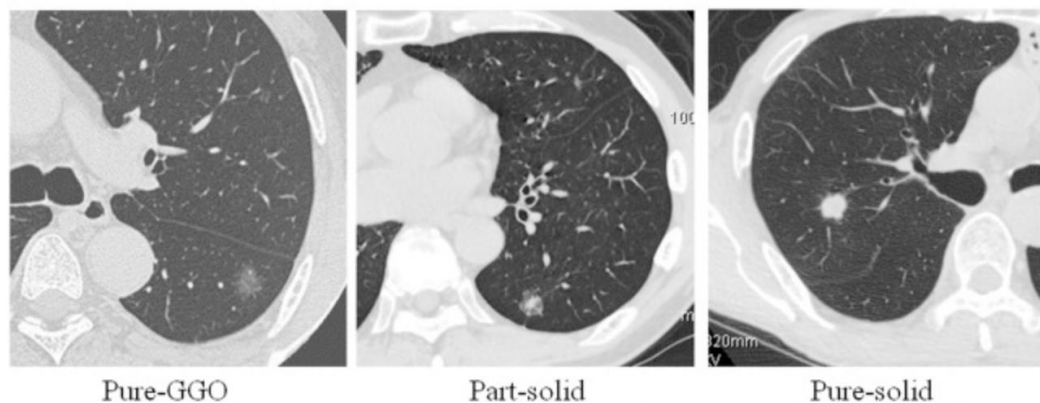
Computed Tomography (CT) adalah pencitraan kanker paru-paru yang menjadi dasar penentuan penatalaksanaan lebih lanjut. Pada CT akan tampak lebih jelas distribusi, lokasi, dan morfologi dari tumor, seperti dari densitas, margin, pola penyangatan, dan *air bronchogram*.

Distribusi tumor sendiri dibagi menjadi tipe central dan perifer. Berdasarkan Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), tumor sentral berarti tumor berada meliputi < 2 cm bronchial tree atau berada di dekat pleura mediastinal atau pericardial, termasuk carina, main bronchus kiri atau kanan, dan bifurcation secundum dari bronchial tree. Beberapa penelitian lainnya juga membagi tumor central dan perifer secara general menjadi bronchus (central) dan non bronchus (perifer). SCLC, SCC, dan sebagian ADC dapat tumbuh dari kompartemen sentral yaitu dari sel basal bronchial yang berupa stem cell cuboid yang bisa berdifferentiasi menjadi sel cilia atau mukosa, yang dapat tumbuh menjadi central ADC. Sebagian besar tumor lainnya, yaitu NSCLC dan SCLC berasal dari perokok. Zat karsinogenik akan mengakibatkan mutasi DNA dan mengakibatkan metaplasia epitel pada central airway dan bisa mengakibatkan tumbuhnya tumor. ADC dan tumor paru perifer lainnya dapat tumbuh pada area perifer yang terdiri dari bronkiolus dan alveolus yang memiliki bronchioalveolar stem cell (Clara cells) dan pneumosit tipe II, biasanya terjadi pada pasien tidak merokok atau perokok pasif dan diakibatkan oleh banyak factor, salah satunya karena mutasi genetik. (Brambilla et al, 2009)

Tumor paru dapat terjadi pada semua lobus. Dari beberapa penelitian, mayoritas ADC dan SCC lebih sering ditemukan di lobus superior. Lokasi predileksi adenocarcinoma sendiri sering pada lobus superior dan mungkin disebabkan karena pola inhalasi asap rokok, dikombinasikan dengan perfusi yang lebih lambat dan drainase limfatik yang lebih lambat, lalu mengakibatkan konsentrasi partikel yang lebih tinggi dan predisposisi lesi di lokasi tersebut. Akan tetapi pada pasien yang tidak merokok, distribusi adenocarcinoma tetap dominan di lobus atas dan tidak terdapat perbedaan signifikan pada jumlah kasus dengan perokok, sehingga faktor lainnya mungkin bisa dipertimbangkan, seperti pada penelitian Zou dkk, yang mendapatkan data bahwa tumor pada lobus superior lebih banyak yang memiliki mutasi EGFR. (Kinsey et al, 2014; Xie et al, 2021)

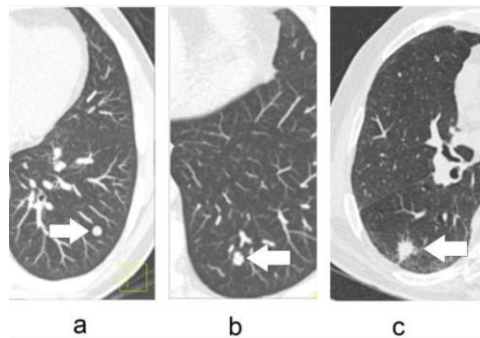
Densitas tumor paru terbagi menjadi *solid*, *partly solid*, dan *ground glass*. Densitas solid berarti bahwa densitas tumor menutupi/ mengaburkan sempurna

parenkim yang sehat. Tumor partly-solid memiliki sebagian densitas solid dengan densitas ground glass, dimana densitas ground glass sedikit lebih tinggi dibandingkan parenkim paru normal, dengan arsitektur parenkim paru normal dengan margin bronchial dan vascular normal. Komponen ground glass yang mengelilingi bagian solid disebut sebagai halo sign, dan pada kondisi malignan, dapat disebabkan karena penyebaran local tumor yang proliferasi pada permukaan alveolus yang masih intact tanpa invasi stromal atau vaskular. Menurut WHO, gambaran tumor partly-solid sering dikaitkan dengan adenocarcinoma. Morfologi densitas dapat menggambarkan perluasan dari tumor paru sehingga menjadi penting untuk diperhatikan. (Snoeckx et al, 2017)



Gambar 5. CT scan axial memperlihatkan densitas tumor berupa ground glass opacity, partly solid, dan solid (Hattori et al, 2016)

Margin tumor terbagi menjadi smooth, lobulated, dan spiculated. Margin tumor smooth umumnya dikaitkan dengan sifat jinak namun tidak menyingkirkan kemungkinan keganasan. Margin lobulated pada tumor disebabkan oleh perbedaan atau ketidaksamaan laju pertumbuhan, suatu temuan yang sangat berkaitan dengan keganasan. Tanda khas pada margin lobulated adalah “tanda notch”. Notch didefinisikan sebagai tonjolan mendadak pada kontur lesi. Temuan ini relatif sering ditemukan pada nodul ganas. Margin spiculated disebabkan oleh penebalan septa interlobular, fibrosis akibat obstruksi pembuluh paru atau saluran limfatik yang terisi sel tumor. Tumor dengan margin spiculated lebih mungkin bersifat malignant dibandingkan dengan tumor yang memiliki tepi smooth. Data dari uji acak skrining kanker paru Belanda-Belgia (NELSON) menunjukkan bahwa spiculated serta lobulated memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk kanker paru dibandingkan tepi smooth. (Snoeckx et al, 2017)



Gambar 6. CT scan thorax potongan axial memperlihatkan tumor dengan margin smooth (a), lobulated (b), dan spiculated (c) (Han et al, 2017)

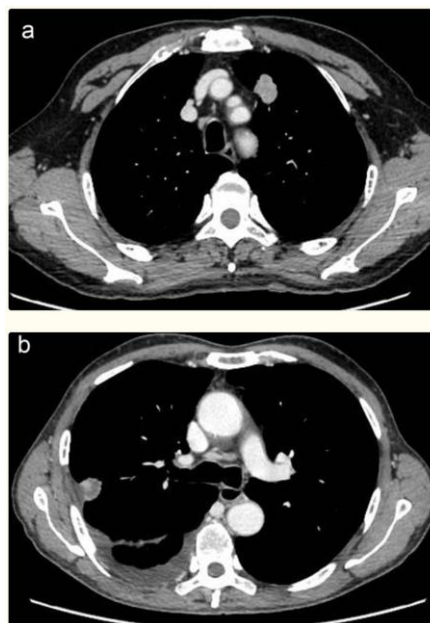
Air bronchogram adalah karakteristik radiologis yang merujuk pada struktur udara berbentuk tabung atau bercabang di dalam lesi, yang paling sering terlihat pada pneumonia. Munculnya karakteristik ini dikaitkan dengan proses pengisian “alveolar”, di mana sel tumor tumbuh sepanjang dinding alveoli dengan mempertahankan arsitekturnya serta menghasilkan mukus dalam jumlah besar sehingga bronkus yang masih berisi udara dikelilingi oleh alveoli yang terisi mukus dan tumor. (Wang, 2023) Temuan ini lebih sering didapatkan pada adenokarsinoma, khususnya yang memiliki densitas partly-solid, dibandingkan dengan jenis kanker paru lainnya. Dalam praktiknya, air bronchogram sign juga dapat ditemukan pada kanker paru yang solid. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa keberadaan air bronchogram bersifat prediktif terhadap adanya mutasi EGFR pada adenokarsinoma. (Snoeckx et al, 2017)



Gambar 7. CT Scan Thorax potongan axial memperlihatkan nodul paru spiculated dengan struktur bronchus di dalamnya (air bronchogram sign) (Snoeckx et al, 2017)

Pemberian kontras pada pemeriksaan CT scan thorax dalam mengevaluasi kanker paru penting karena kontras akan memasuki pembuluh darah sehingga memperlihatkan lebih jelas visualisasi lesi, melihat banyak atau tidaknya angiogenesis yang terjadi pada tumor yang akan tampak sebagai

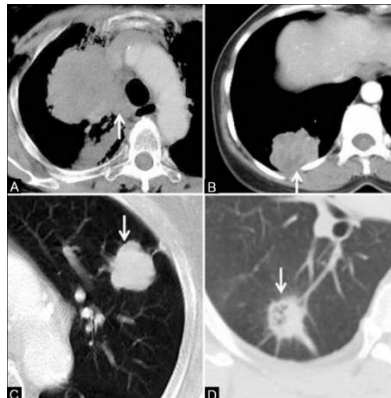
penyangatan dari tumor. Penyangatan tumor bisa tidak terjadi karena kurangnya pembentukan vaskular baru, homogen, ataupun heterogen. Pada tumor yang benign biasanya penyangatan yang terjadi minimal atau tidak signifikan sedangkan pada tumor yang ganas biasanya akan tampak penyangatan karena adanya angiogenesis yang terjadi dan terbentuk vaskular-vaskular baru. Pola penyangatan yang heterogen bisa menggambarkan neovaskularisasi rapid yang tidak merata, nekrosis, ataupun perdarahan intratumoral. Beberapa referensi menyatakan bahwa batasan suatu massa dikatakan menyayat atau tidak adalah apabila terdapat peningkatan ± 15 HU di titik yang sama pada saat dilakukan pengukuran atenuasi massa tersebut. (Liu et al, 2016)



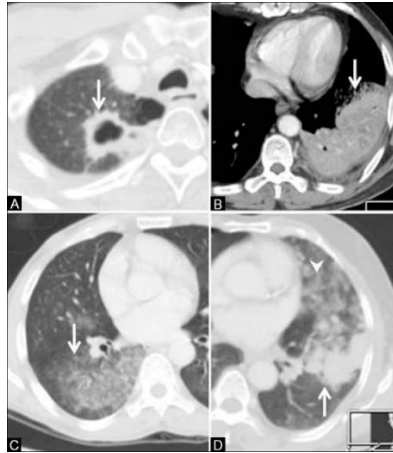
Gambar 8. CT scan potongan axial menunjukkan penyangatan homogen (a) dan heterogen (b) (Liu et al, 2016)

Tumor primer menunjukkan spektrum gambaran yang luas. NSCLC dapat berupa massa yang terletak di pusat, menyerang struktur mediastinum, atau lesi yang terletak di perifer yang menyerang dinding dada. *Air bronchogram* didefinisikan sebagai bronkus atau bronkiolus yang berisi udara di dalam area opasifikasi alveoli di sekitarnya. Adanya *air bronchogram* di dalam nodul menimbulkan kecurigaan tinggi terhadap keganasan paru. Tumor dapat memiliki tepi yang regular, berlobulasi, atau tidak beraturan dan berspikulasi. Tumor dapat berbentuk padat homogen atau dapat mengalami nekrosis sentral dan kavitasi. Hingga 80% dari keganasan paru primer dapat muncul dengan tepi tidak regular,

terutama tepi yang *spiculated* yang sudah diketahui berhubungan dengan keganasan paru primer. Tumor yang terletak di sentral dan berongga lebih cenderung memiliki histologi skuamosa. Terkadang tumor menyerupai patologi infeksi dan terlihat sebagai area konsolidasi, *ground-glass opacity*. Gambaran seperti ini lebih sering terlihat pada adenokarsinoma dan subtipenya. Campuran kepadatan atau nodul *ground-glass* murni dan konsolidasi dengan *air bronchogram* terlihat pada karsinoma bronkoalveolar, yang sekarang disebut sebagai adenokarsinoma in situ. Ketika kanker paru-paru terdeteksi secara tidak sengaja pada pasien tanpa gejala, kanker ini sering kali terlihat sebagai nodul paru soliter yang dapat memiliki tampilan pencitraan yang bervariasi. Nodul dengan densitas sub solid mengandung komponen *ground-glass opacity* yang umum terlihat pada pertumbuhan lepidik adenokarsinoma paru. Pertumbuhan lepidik didefinisikan sebagai perkembangan tumor di sepanjang dinding alveolar. Hal ini biasanya diamati pada adenokarsinoma paru primer. (Lee et al., 2021; Purandare & Rangarajan, 2015)

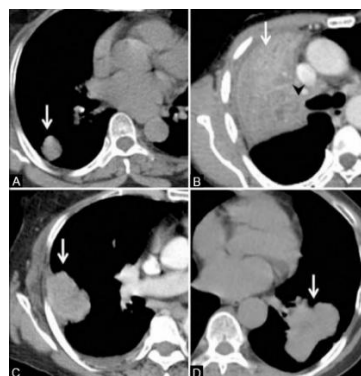


Gambar 9 (AD). Gambaran kanker paru-paru. Massa terletak di sentral dengan invasi mediastinum (panah, A), massa yang terletak di perifer berbatasan dengan pleura (panah, B), massa dengan tepi yang *lobulated* (panah, C) dan dengan tepi *spiculated* dan ireguler (panah, D). (Purandare & Rangarajan, 2015)



Gambar 10 (AD). Kanker paru-paru dengan pola radiologi atipikal. Kanker sel skuamosa muncul sebagai massa kavitas (panah, A). Adenokarsinoma muncul sebagai konsolidasi padat (panah, B). Karsinoma bronkoalveolar (adenokarsinoma in situ) muncul sebagai opacity ground-glass (panah, C) dan kepadatan campuran, nodul solid (panah), dan ground-glass (panah) di D. (Purandare & Rangarajan, 2015)

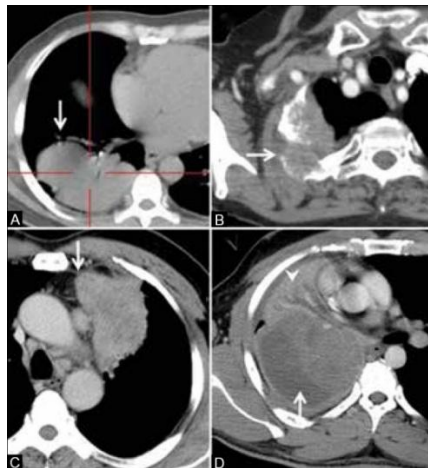
CT scan merupakan modalitas pencitraan yang paling umum digunakan untuk penentuan stadium T. Tumor T1, T2, T3, dan beberapa T4 dianggap dapat dioperasi secara teknis. Bahkan jika suatu tumor diklasifikasikan sebagai T1, informasi tertentu yang relevan perlu disampaikan kepada ahli bedah, seperti kedekatan tumor dengan arteri pulmonalis utama dan apakah tumor melintasi celah tersebut, karena pendekatan pembedahan mungkin harus diubah. Keterlibatan tumor endobronkial dan jaraknya dari karina merupakan temuan penting yang dapat menentukan pendekatan bedah. (Purandare & Rangarajan, 2015)



Gambar 11 (AD). Tumor stadium T1 dan T2. Tumor stadium T1 karena ukurannya <3 cm (panah, A). Tumor endobronkial stadium T2 (panah) menyebabkan pneumonitis terbatas pada lobus atas (panah) pada B. Tumor T2a >3 cm tetapi <5 cm (panah, C). Tumor T2b >5 cm tetapi <7 cm (panah di D). (Purandare & Rangarajan, 2015)

Sensitivitas CT scan yang dilaporkan untuk invasi dinding dada bervariasi dari 38 - 87% dan spesifisitasnya bervariasi dari 40 hingga 90%. Demikian pula, MRI juga menunjukkan rentang sensitivitas yang luas (63-90%) dengan spesifisitas 84-86%. Temuan invasi yang lebih pasti adalah lisis/destruksi atau sklerosis pasti pada tulang rusuk, dan tumor jaringan lunak pada otot dinding dada. Menurut sebuah penelitian, nyeri lokal lebih sensitif dan akurat dibandingkan CT scan dalam memprediksi invasi dinding dada. (Purandare & Rangarajan, 2015)

Invasi mediastinum merupakan temuan penting dalam menentukan resektabilitas. Invasi tumor pada pleura mediastinum dan jaringan lemak diklasifikasikan sebagai stadium T3 dan tidak menghalangi reseksi. Namun, infiltrasi pembuluh darah besar mediastinum, esofagus, trakea, dan badan vertebral digolongkan sebagai T4 dan membuat tumor tidak dapat direseksi. Temuan pada CT scan seperti hilangnya bidang lemak antara tumor dan mediastinum, lingkaran kontak antara tumor dan aorta, dan lamanya kontak anatomi antara tumor dan mediastinum bukanlah tanda pasti adanya invasi. Baik CT scan maupun MRI memiliki kemampuan yang mirip (56-89% untuk CT dan 50-93% untuk MRI) dalam memprediksi invasi mediastinum. (Purandare & Rangarajan, 2015)



Gambar 12 (AD). Tumor stadium T3. Tumor T3 karena ukurannya >7 cm (panah, A), mengikis tulang rusuk (panah, B), menginfiltrasi pleura mediastinum tetapi tidak ke pembuluh darah (panah, C), dan menyebabkan atelektasis seluruh paru (panah, D). (Purandare & Rangarajan, 2015)



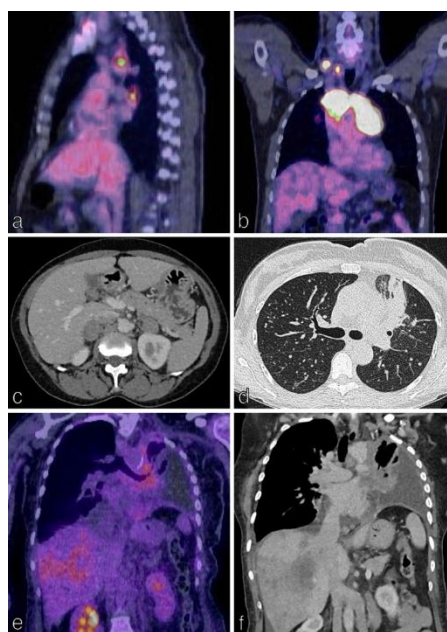
Gambar 13 (AD). Tumor stadium T4. Tumor T4 akibat invasi arteri pulmonalis (panah, A), aorta desendens (panah, B), badan vertebra (panah, C), vena cava superior dengan trombus (panah, D). (Purandare & Rangarajan, 2015)

Klasifikasi kelenjar getah bening (N) ditentukan berdasarkan keterlibatan kelenjar getah bening intrathorax dan kelenjar getah bening diukur berdasarkan diameter terpendek. N1 mengacu pada penyakit pada kelenjar getah bening peribronkial, hilus, dan intrapulmonal ipsilateral (termasuk yang meluas langsung). N2 mencakup metastasis di kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral dan/atau subkarinal; pasien dapat menderita penyakit N2 tunggal atau multistasiun. N3 mengacu pada penyakit pada kelenjar getah bening hilus kontralateral, ipsi atau kontralateral, atau kelenjar getah bening supraklavikula. F-FDG PET/CT memainkan peran penting dalam memetakan penyakit kelenjar getah bening pada kanker paru-paru dan dalam mengidentifikasi target pengambilan sampel histologis dan perencanaan radioterapi.

Metastasis kanker paru umumnya terjadi melalui dua jalur utama, yaitu hematogen dan limfogen. Penyebaran secara hematogen akan menyebarkan sel-sel kanker melalui aliran darah menuju organ target baik ke paru, organ sekitar paru seperti ke pleura dan tulang area thorax, dan organ jauh seperti otak, hati, dan adrenal. Sel kanker menginvasi pembuluh darah di sekitar tumor primer, kemudian melanjutkan perjalanannya melalui sirkulasi sistemik. Kapasitas tumor untuk membentuk pembuluh darah baru melalui angiogenesis, yang dimediasi oleh faktor-faktor seperti VEGF, memainkan peran penting dalam proses ini.

Penyebaran tumor limfogen terjadi melalui sistem limfatik, di mana sel-sel kanker menyebar ke kelenjar getah bening regional, seperti yang ditemukan di mediastinum dan hilus paru-paru, sebelum akhirnya mencapai organ vital lainnya.

Jalur ini sering menjadi indikator buruknya prognosis, mengingat keterlibatan kelenjar getah bening secara signifikan meningkatkan kemungkinan metastasis jauh. (Tamura T. et al. 2014; Febriani A. Et al. 2018). Beban penyakit metastatik dibagi menjadi M0, M1a (nodul tumor terpisah di paru kontralateral, efusi pleura ganas, metastasis pleura, efusi perikardial ganas, penebalan/nodul/massa perikardial), M1b (metastasis ekstrathoracic tunggal dalam organ tunggal) dan M1c (metastasis ekstrathorax multipel pada satu organ atau banyak organ). Bentuk metastasis pleura yang tampak di MSCT scan thorax bisa berupa penebalan pleura, nodul pleura, dan efusi. Sedangkan pada tulang akan ditemukan sebagai lesi osteoblastik, litik, dan campuran. Metastasis pada otak akan tampak sebagai lesi noduler dengan berbagai densitas, edema, lesi hemoragik, atau penyngatan berbentuk rim enhancement post kontras.

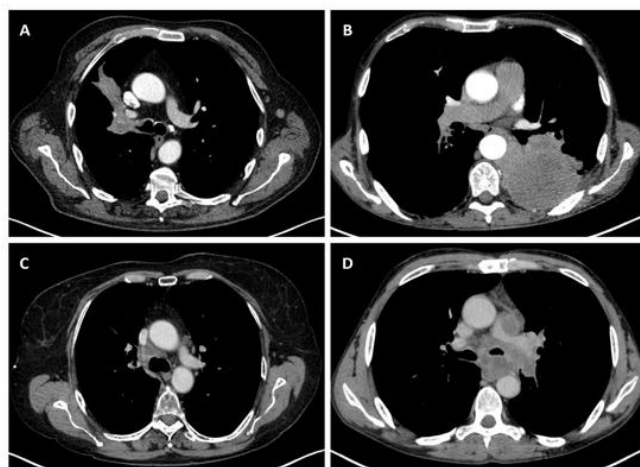


Gambar 14. Stadium TNM dalam kategori NSCLC-nodal (N) dan metastatik (M). Klasifikasi nodal (N) ditentukan berdasarkan keterlibatan kelenjar getah bening intrathoracic, diukur dalam diameter terpendek. F-FDG PET/CT memainkan peran penting dalam memetakan penyakit kelenjar getah bening pada kanker paru-paru dan dalam mengidentifikasi metastasis jauh. (a) Penyakit N2: F-FDG PET/CT yang menyatu dan saggital menunjukkan serapan FDG pada kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral pada pria berusia 55 tahun dengan NSCLC paru lobus kanan atas; metastasis nodal dikonfirmasi pada EBUS-TBNA. (b) Penyakit N3: F-FDG PET/CT koronal yang menyatu menunjukkan serapan FDG pada kelenjar getah bening mediastinum bilateral dan supraklavikula kanan pada pria berusia 50 tahun dengan NSCLC lobus kanan bawah 3 cm (tidak dicitrakan); metastasis nodus dikonfirmasi dengan biopsi yang dipandu USG pada nodus supraklavikula kanan. (c) Penyakit M1C: CT axial perut menunjukkan metastasis adrenal bilateral pada pria berusia 65 tahun dengan NSCLC yang dikonfirmasi secara histologis. (d – f) Penyakit T4N2M1C pada pasien berusia 54 tahun dengan tumor primer paru kiri terlihat pada CT dada axial (d), kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral terlihat pada 18F-FDG PET/CT mahkota (e), efusi pleura kiri dan metastasis hati multipel yang ditunjukkan pada PET/CT 18F-FDG mahkota (e) dan CT dada koronal (f). EBUS-TBNA, aspirasi jarum transbronkial yang dipandu USG endobronkial; TNM, Tumor, Node, Metastasis. (Panunzio & Sartori, 2020)

i. Karakteristik radiologi berdasarkan jenis sel

- **Small cell lung cancer**

Small cell lung cancer (SCLC) mewakili 18% dari seluruh kanker paru-paru. SCLC sering muncul dengan hilus yang besar dan massa kelenjar getah bening mediastinum. Massa parenkim yang tidak berdekatan dapat diidentifikasi hingga 41% di CT dan jarang mengalami kavitas. Massa di dalam atau di dekat hilus merupakan karakteristik dari SCLC dan tumor tersebut mungkin terlihat invasi mediastinum. (Hollings & Shaw, 2002)

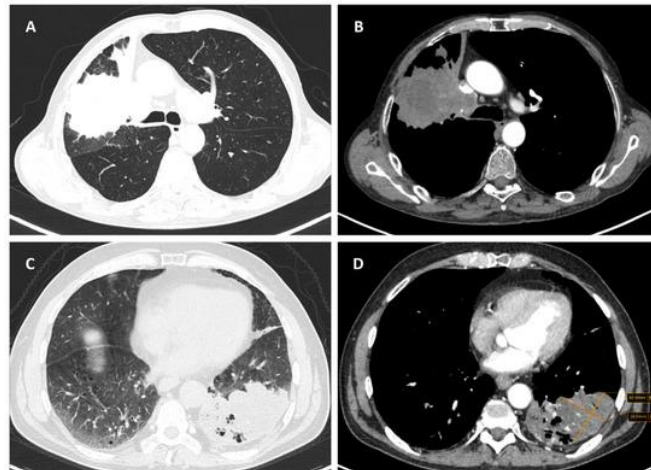


Gambar 15. CT axial dari empat kasus *small cell lung cancer* (SCLC) berbeda: (A) massa hilus kanan dengan atelektasis segmental dan perluasan ke bronkus utama kanan; (B) massa volumetrik kiri dengan nekrosis sentral, invasi pleura, dan perluasan periaorta; (C) tumor kanan sentral berukuran kecil dengan lokasi paratrakeal; dan (D) tumor kiri sentral dengan invasi mediastinum penting yang melibatkan pulmonary trunk, arteri pulmonalis kiri, bronkus utama kiri, dan esofagus. (Ciofiac et al., 2024)

- **Adenokarsinoma**

Adenokarsinoma merupakan subtype dari NSCLC dan mewakili 41% dari seluruh kanker paru-paru, termasuk karsinoma bronkoalveolar. Adenokarsinoma biasanya terletak di perifer dan berukuran diameter <4 cm; hanya 4% yang menunjukkan kavitas. Keterlibatan hilus atau hilus dan mediastinum terlihat pada 51% kasus dan penelitian baru-baru ini menjelaskan dua gambaran karakteristik pada CT: opasitas ground glass terlokalisasi yang tumbuh perlahan (waktu penggandaan >1 tahun) atau massa padat yang tumbuh lebih cepat (waktu penggandaan <1 tahun). Adenokarsinoma biasanya menunjukkan pola pertumbuhan histologis yang ditandai dengan struktur asinus, papiler, dan padat. Adenokarsinoma bisa tampak sebagai nodul yang ground glass, partly solid, maupun solid disertai air bronchogram dengan permukaan spiculated. Tanda

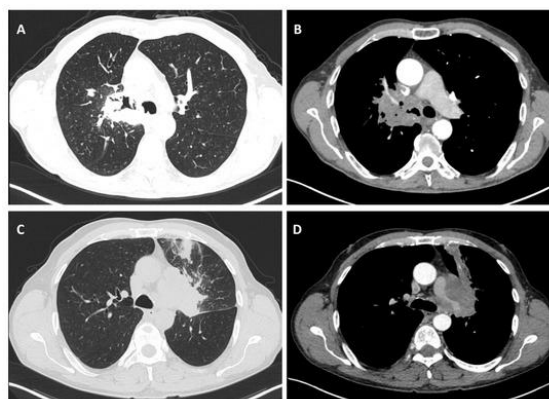
berkas pembuluh darah, yang menunjukkan adanya fibrosis jaringan internal yang menarik struktur yang berdekatan, lebih sering dikaitkan dengan adenokarsinoma. (Ciofiac et al., 2024; Hollings & Shaw, 2002)



Gambar 16. CT axial dari dua kasus adenokarsinoma (A) massa perifer kanan (diameter tumor maksimal lebih dari tiga sentimeter) dengan tepi berbintik, area atelektasis kecil, dan invasi hilus (B) Jaringan lunak yang menunjukkan tumor yang sama seperti (A) dengan nekrosis sentral dan invasi pleura, termasuk bronkus kanan utama; dan (C,D) massa perifer dengan pneumonitis yang berdekatan di lobus bawah kiri. (Ciofiac et al., 2024)

- **Karsinoma sel skuamosa**

NSCLC subtype karsinoma sel skuamosa mewakili 30% dari seluruh kanker paru-paru. Tumor ini lebih sering terletak di sentral paru-paru dan dapat tumbuh jauh lebih besar dari diameter 4 cm 17. Kavitas terlihat pada 82%. Penyakit ini umumnya menyebabkan kolaps paru segmental atau lobar karena lokasinya yang sentral.(Hollings & Shaw, 2002)



Gambar 17. CT axial dari dua kasus karsinoma sel skuamosa yang berbeda: (A, B) menunjukkan massa hilus kanan dengan rongga dan gelembung udara di dalamnya, dengan invasi pembuluh darah hilus dan bronkus utama kanan yang memanjang kurang dari 2 cm dari karina; dan (C, D) menunjukkan massa hilus kiri dengan atelektasis, nekrosis, penebalan septum, dan invasi penting pada batang paru dan arteri pulmonalis kiri.

- **Karsinoma sel besar**

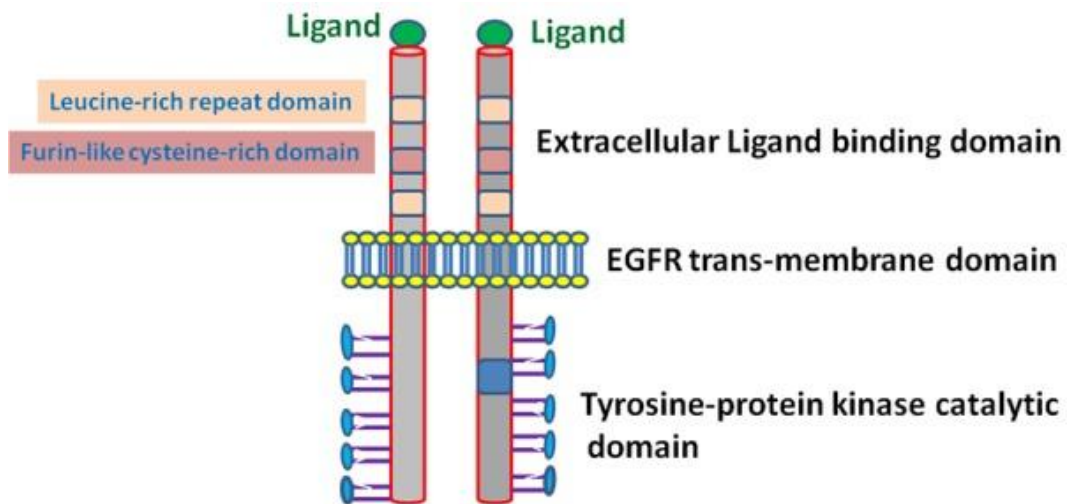
Karsinoma sel besar mewakili 9% dari seluruh kanker paru-paru. Karsinoma sel besar atau raksasa adalah NSCLC yang berdiferensiasi buruk dan didiagnosis secara histologis setelah pengecualian diferensiasi adenokarsinomatosa atau skuamosa. Kanker paru-paru sel besar biasanya terlihat sebagai massa perifer besar dengan atenuasi padat dan batas tidak teratur. Nekrosis fokal dapat terjadi. Karakteristik lainnya termasuk pertumbuhan yang cepat dan metastasis awal. (Hollings & Shaw, 2002)



Gambar 18. Karsinoma sel besar ditunjukkan sebagai lesi massa jaringan lunak berlobulasi dengan hilangnya garis pembatas yang jelas pada mediastinum dan kelenjar getah bening mediastinum yang cukup besar. (Gharraf et al., 2020)

1.2.3 Epidermal Growth Factor Receptor pada Kanker Paru

Epidermal growth factor (EGF) receptor (EGFR), juga dikenal sebagai ErbB1/HER1, adalah prototipe dari keluarga EGFR yang juga mencakup ErbB2/HER2/Neu, ErbB3/HER3, dan ErbB4/HER4. EGFR dipetakan ke kromosom 7 lengan pendek q22, mencakup 110 kb DNA yang terbagi menjadi 28 ekson. Pada sel normal, ekspresi EGFR diperkirakan dari 40.000–100.000 reseptor per sel, sedangkan ekspresi berlebihan lebih dari 106 reseptor per sel diamati pada sel kanker. EGFR disintesis sebagai prekursor residu 1210 yang dibelah di terminal N untuk menghasilkan EGFR transmembran residu 1186 yang maatur. Dari terminal N ke terminal C, EGFR terdiri dari (1) lengan pengikat ligan ekstraseluler dan dimerisasi (ekson 1–16), (2) domain transmembran hidrofobik (ekson 17), dan (3) tirosin kinase intraseluler dan domain ekor terminal C (ekson 18–28). (Wee and Wang, 2017)

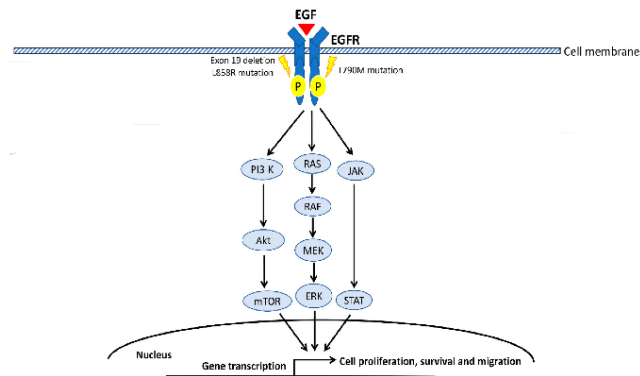


Gambar 19. Struktur EGFR dan pengikatan ligan. (T. Liu et al., 2017)

EGFR adalah reseptor tirosin kinase yang umumnya meningkat pada kanker seperti pada NSCLC, kanker kolorektal metastatik, glioblastoma, kanker kepala dan leher, kanker pankreas, dan kanker payudara. Berbagai mekanisme memediasi peningkatan aktivitas EGFR, termasuk mutasi umum dan pemotongan pada domain ekstraselulernya, seperti pada pemotongan EGFRvIII, serta pada domain kinasenya, seperti mutasi L858R dan T790M, atau pemotongan ekson 19. Aberasi EGFR ini mengaktifkan jalur pensinyalan pro-onkogenik hilir secara berlebihan, termasuk jalur RAS-RAF-MEK-ERK MAPK dan AKT-PI3K-mTOR. Jalur ini kemudian mengaktifkan banyak keluaran biologis yang bermanfaat bagi proliferasi sel kanker, termasuk inisiasi kronis dan perkembangannya melalui siklus sel. (Wee and Wang, 2017)

Mutasi DNA pada EGFR yang dideteksi oleh reaksi berantai polimerase (PCR) dapat terjadi di daerah yang berhubungan dengan bagian ekstraseluler atau intraseluler dari protein. Mutasi domain kinase EGFR terutama terjadi pada ekson 18–21, dan meningkatkan aktivitas kinase EGFR, yang menyebabkan hiperaktivasi jalur sinyal pro-survival hilir yang mendorong tumorigenesis sel NSCLC. Tiga jalur sinyal hilir utama yang diaktifkan oleh EGFR adalah mitogen-activated protein kinases (MAPK)/extracellular signal-regulated kinases (ERK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mTOR, dan jalur sinyal interleukin 6(IL-6)/Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). (Hsu *et al.*, 2019) Disregulasi EGFR menyebabkan peningkatan aktivitas jalur intraseluler, melalui autofosforilasi tirosin kinase, yang secara langsung atau tidak

langsung menyebabkan proliferasi sel, angiogenesis, invasi dan metastasis. Peningkatan ekspresi EGFR telah diidentifikasi pada 40% hingga 89% NSCLC, dengan tingkat tertinggi terlihat pada tumor skuamosa (89%) dan terendah pada adenokarsinoma (41%).(Prabhakar, 2015)



Gambar 20. Jalur Epidermal growth factor receptor (EGFR) pada non-small cell lung cancer (NSCLC). (Hsu *et al.*, 2019)

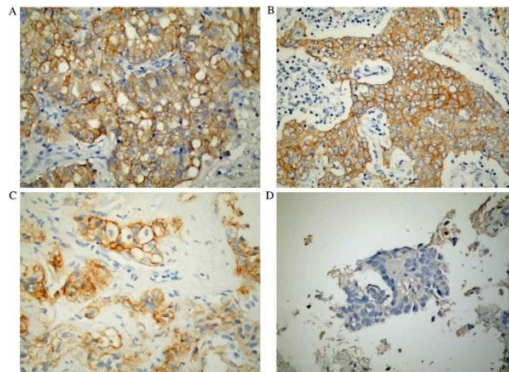
Faktor genetik juga berkontribusi terhadap aktivasi EGFR. Mutasi dalam EGFR mempengaruhi sekresi dan aktivasi faktor pertumbuhan autokrin dan induksi pada kanker paru-paru. Mutasi EGFR juga mempengaruhi beragam jalur sinyal faktor pertumbuhan pada neoplasma paru, yang pada akhirnya menyebabkan karsinogenesis dan metastasis paru yang agresif. Adenokarsinoma yang diinduksi mutasi EGFR, khususnya karsinoma sel bronchioloalveolar (BAC) yang sekarang sudah diklasifikasikan kembali menjadi adenocarcinoma in situ dan *minimally invasive* adenocarcinoma, telah dilaporkan sebagai bentuk umum dari NSCLC. Dari sekitar 120 pasien adenokarsinoma di Jepang, sekitar 50% memiliki ciri-ciri *invasive* non-mucinous. Sekitar 80% dari pasien ini menunjukkan mutasi signifikan pada gen EGFR dan mungkin dapat diobati dengan menggunakan inhibitor tirosin kinase EGFR. Selain adenokarsinoma, ciri-ciri lain dari karsinoma paru-paru termasuk tumor asinar, padat papiler, lepid, mikropapiler, dan musinosa papiler. (T. Liu *et al.*, 2017)

a. Pemeriksaan Epidermal Growth Factor Receptor

Sampel jaringan subjek kanker paru dikumpulkan secara bronkoskopi untuk mendeteksi mutasi EGFR. Mutasi EGFR dideteksi dengan metode imunohistokimia (IHC). Bagian jaringan yang difiksasi dengan formalin dan tertanam parafin dipotong menjadi bagian berurutan setebal 4 µm. Setelah

deparaffinisasi dan rehidrasi, bagian direbus dalam buffer sitrat (0,01 M, pH 6,0) untuk pengambilan antigen. Bagian kemudian diinkubasi dengan 3% H₂O₂ dan 5% serum untuk memblokir aktivitas peroksidase endogen dan pengikatan non-spesifik. Dua antibodi primer (antibodi monoklonal spesifik mutasi delE746-A750 (6B6) dan antibodi monoklonal spesifik mutasi L858R (43B2)) digunakan untuk mendeteksi mutasi EGFR. Bagian tersebut kemudian diinkubasi dengan antibodi sekunder yang terbiotinilasi dan divisualisasikan dengan DAB. Counterstaining dilakukan dengan hematoxylin. Bagian-bagian tersebut didehidrasi dalam alkohol dan dipasang dengan DPX. (Gaur et al., 2018)

Skor pewarnaan IHC didasarkan pada intensitas pewarnaan dan persentase positif (0-100%) sel dalam membran dan/atau sitoplasma sel tumor. Empat nilai digunakan: 0, 1+, 2+, dan 3+. 0 berarti tidak ada pewarnaan; 1+ berarti pewarnaan membran samar dan/atau sitoplasma pada kurang dari 10% sel positif; 2+ berarti pewarnaan membran dan/atau sitoplasma sedang pada lebih dari 10% dan kurang dari 50% sel; 3+ berarti membran kuat dan/atau pewarnaan sitoplasma lebih dari 50% sel positif. skor 0 dan 1+ dianggap negatif; sedangkan 2+ dan 3+ dianggap sebagai kasus positif. (Gaur et al., 2018)



Gambar 21. Contoh representatif pewarnaan imunohistokimia positif dan negatif untuk EGFR. Pewarnaan membran diberi skor sebagai berikut: (A) 3+ untuk pewarnaan gelap pada membran linier yang terlihat pada perbesaran $\times 100$; (B) 2+ untuk pewarnaan menengah terlihat pada perbesaran $\times 400$; (C) 1+ untuk pewarnaan cahaya hanya terlihat pada perbesaran $\times 400$; dan (D) 0 karena tidak ada pewarnaan yang terlihat pada perbesaran $\times 400$. (Avilés-Salas et al., 2017)

1.2.4 Beberapa Penelitian Terkait Penilaian Gambaran CT Scan dengan Status *Epidermal Growth Factor Receptor* pada pasien *Non Small Cell Lung Cancer*

Kanker paru merupakan keganasan nonhematologi yang sering terjadi dan mewakili 18% dari semua neoplasma. Sekitar 85% neoplasma paru merupakan

NSCLC, yang terdiri dari tiga sub tipe utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar, yang dapat dipengaruhi oleh mutasi pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), homolog onkogen virus sarkoma tikus Kirsten (KRAS), dan mutasi kinase limfoma anaplastik (ALK). Deteksi mutasi EGFR pada pasien dengan NSCLC telah menjadi relevan dalam beberapa tahun terakhir karena pengembangan epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI), yang telah menunjukkan hasil yang lebih baik daripada kemoterapi pada pasien tertentu. Dalam beberapa skenario, tidak memungkinkan untuk memperoleh jaringan yang memadai untuk analisis mutasi EGFR karena ketidakmampuan pasien, jaringan kecil dalam biopsi, atau artefak pengambilan sampel. Oleh karena itu, hubungan antara pola CT scan thorax dan mutasi EGFR pada NSCLC telah menjadi topik penelitian aktif dalam beberapa tahun terakhir karena potensinya untuk memprediksi efikasi terapeutik EGFR TKI pada pasien yang sampel jaringannya tidak dapat diperoleh dengan sukses.

Pada penelitian Liu dkk, yang menganalisis hubungan antara status mutasi EGFR, sub tipe histologis dominan, dan karakteristik CT scan pada adenokarsinoma paru pada sekelompok pasien Asia. menunjukkan mutasi EGFR ditemukan pada 168 (43,6%) dari 385 pasien. Mutasi ditemukan lebih sering pada (a) pasien perempuan ($P < 0.001$); (b) mereka yang tidak pernah merokok ($P < 0.001$); (c) mereka dengan adenokarsinoma dominan lepidik ($P = 0.001$) atau tingkat patologis intermediet ($P < 0.001$); (e) tumor yang lebih kecil ($P < .001$); (f) tumor dengan spikulasi ($P = 0.019$), ground-glass opacity atau ground-glass opacity campuran ($P < 0.001$), bronkogram udara ($P = 0.006$), lusin seperti gelembung ($P < 0.001$), konvergensi vaskular ($P = 0.024$), bundel bronkovaskuler yang berdekatan menebal ($P = 0.027$), atau retraksi pleura ($P < 0.001$); dan (g) tumor tanpa perlekatan pleura ($P = 0.004$), batas yang jelas ($P = 0.010$), peningkatan heterogen yang nyata ($P = 0.001$), emfisema perifer berat ($P = 0.002$), fibrosis perifer berat ($P = 0.013$), atau limfadenopati ($P = 0.028$). (Liu *et al.*, 2016)

Pada penelitian lain, yang menganalisis untuk menentukan apakah keberadaan pola klinis dan tomografi terkomputasi (CT) spesifik berhubungan dengan mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) pada pasien NSCLC menunjukkan ground-glass opacity, bronkogram udara, konvergensi vaskular, retraksi pleura, tepi berbintik, stadium penyakit awal, jenis kelamin perempuan, dan status bukan perokok merupakan faktor risiko signifikan untuk mutasi EGFR. (Ortiz *et al.*, 2022)

Pada penelitian lain, yang menyelidiki hubungan antara fitur CT dan mutasi EGFR pada NSCLC. menunjukan mutasi EGFR hadir dalam NSCLC dengan ground-glass opacity sebagian padat, berbeda dengan ground-glass opacity nonpadat (OR = 0,49, 95% CI = 0,25–0,96, P = 0,04). Fitur CT lainnya seperti ukuran tumor, kavitasi, bronkogram udara, lobulasi, dan spikulasi tidak menunjukkan korelasi signifikan secara statistik dengan mutasi EGFR secara individual (masing-masing P = 0,91; 0,67; 0,12; 0,45; dan 0,36). (Cheng *et al.*, 2017)

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
Liu Y, Kim J, Qu F, Liu S, Wang H, Balagurunathan Y, Ye Z, Gillies RJ.(Liu <i>et al.</i> , 2016)	385 pasien Non-small cell lung cancer yang menjalani pemeriksaan CT scan dan EGFR	Kohort retrospektif	Mutasi ditemukan lebih sering tumor yang lebih kecil ($P < .001$); spiculated ($P = 0.019$), ground-glass opacity atau ground-glass opacity campuran ($P < 0.001$), bronkogram udara ($P = 0.006$), lusensi bubble-like ($P < 0.001$), konvergensi vaskular ($P = 0.024$), penebalan bronkovaskular ($P = 0.027$), atau retraksi pleura ($P < 0.001$); dan (g) tumor tanpa perlekatan pleura ($P = 0.004$), batas yang jelas ($P = 0.010$),penyangatan heterogen pasca kontras ($P = 0.001$), emfisema perifer berat ($P = 0.002$), fibrosis perifer berat ($P = 0.013$), atau limfadenopati ($P = 0.028$)
Ortiz AFH, Camacho TC, Vásquez AF, Del Castillo Herazo V, Neira JGA, Yepes MM, Camacho EC. (Ortiz <i>et al.</i> , 2022)	Sebanyak 34 penelitian pasien NSCLC yang menghubungkan antara mutasi EGFR dan masing-masing fitur CT scan	Metanalisis	NSCLC terkait dengan kejadian mutasi, seperti mutasi positif EGFR berhubungan dengan ground-glass opacity, bronkogram udara, konvergensi vaskular, retraksi pleura, tepi spiculated, stadium penyakit awal, jenis kelamin perempuan, dan status bukan perokok merupakan faktor risiko signifikan untuk mutasi EGFR.

Qiu X, Yuan H, Sima B.(Qiu, Yuan and Sima, 2019)	192 pasien dengan NSCLC (adenokarsinoma), yang tumornya didiagnosis dan diuji untuk mutasi EGFR	Kohort retrospektif	Jenis kelamin perempuan (rasio peluang [OR] 3,23), fitur CT paru-paru limfangitis karsinomatosa (OR 2,66), kepadatan lesi semi-padat (OR 3,56), dan tanda spiculated (OR 1,61) merupakan faktor risiko independen yang relevan dengan mutasi EGFR.
Cheng Z, Shan F, Yang Y, Shi Y, Zhang Z. (Cheng <i>et al.</i> , 2017)	Sebanyak 13 penelitian yang terdiri dari 2146 pasien NSCLC yang menghubungkan antara mutasi EGFR dan masing-masing fitur CT scan	Metanalisis	mutasi EGFR hadir dalam NSCLC dengan ground-glass opacity sebagian padat, berbeda dengan ground-glass opacity nonpadat (OR = 0,49, 95% CI = 0,25–0,96, P = 0,04). Fitur CT lainnya seperti ukuran tumor, kavitas, bronkogram udara, lobulasi, dan spikulasi tidak menunjukkan korelasi signifikan secara statistik dengan mutasi EGFR secara individual (masing-masing P = 0,91; 0,67; 0,12; 0,45; dan 0,36)

1.3 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui “Apakah terdapat hubungan gambaran massa paru pada MSCT scan thorax dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”?

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 TUJUAN UTAMA

Mengetahui hubungan gambaran massa paru pada MSCT scan thorax dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4.2 TUJUAN KHUSUS

1. Mengetahui karakteristik pasien NSCLC dengan status mutasi EGFR
2. Mengetahui karakteristik gambaran radiologi massa paru berdasarkan pemeriksaan MSCT scan thorax pada pasien NSCLC dikaitkan dengan status mutasi EGFR
3. Mengetahui hasil pemeriksaan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC
4. Menentukan hubungan gambaran massa paru pada MSCT scan thorax dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan gambaran massa paru pada MSCT Scan Thorax dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.6 MANFAAT PENELITIAN

1.6.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Memberikan informasi ilmiah terkait hubungan gambaran massa paru berdasarkan temuan radiologi MSCT scan thorax pada pasien NSCLC dengan status mutasi EGFR di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.6.2 Manfaat Aplikasi

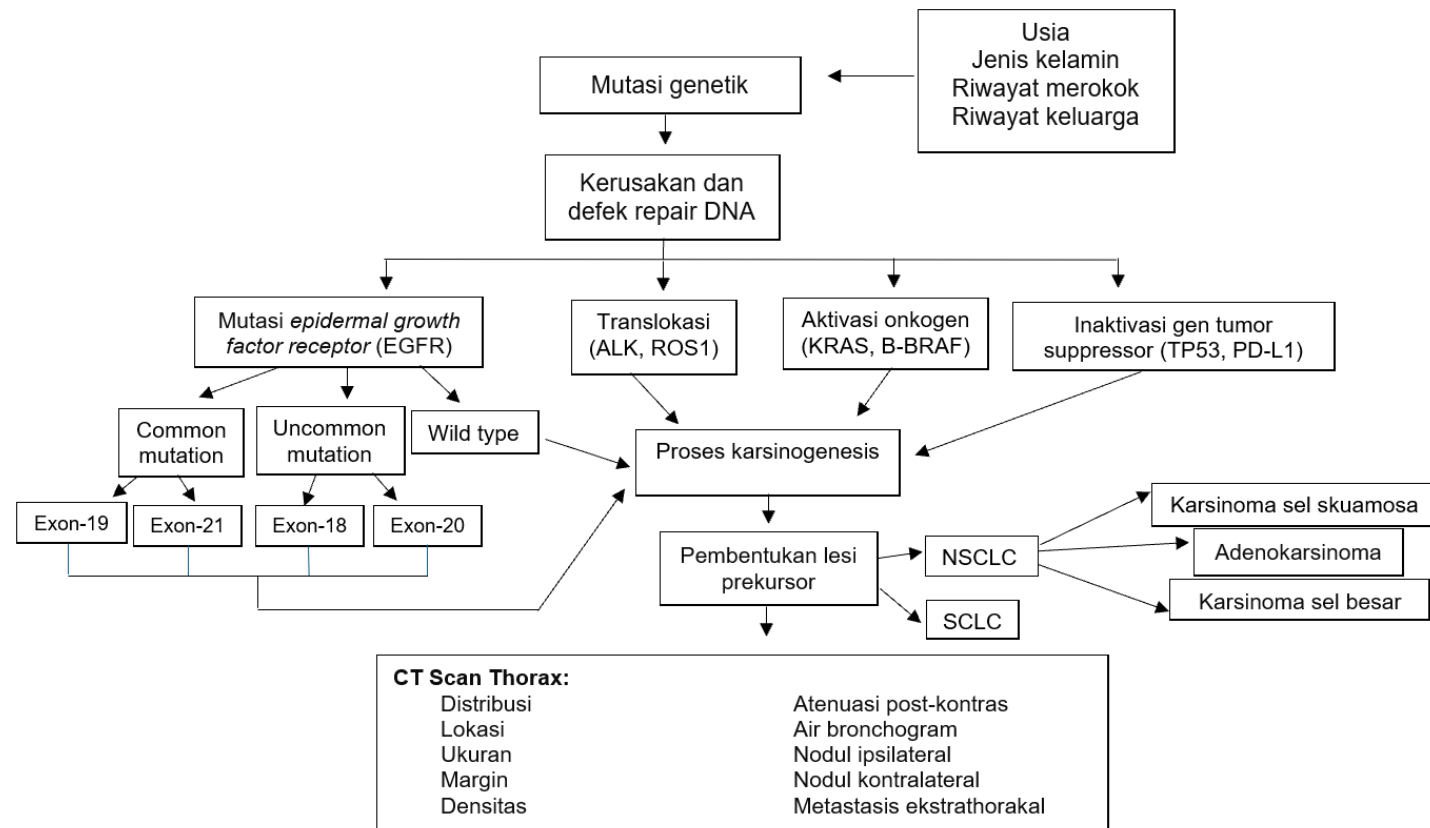
- Dalam bidang akademik, hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah mengenai karakteristik gambaran massa paru dengan status

mutasi EGFR pasien NSCLC melalui pemeriksaan MSCT scan thorax di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

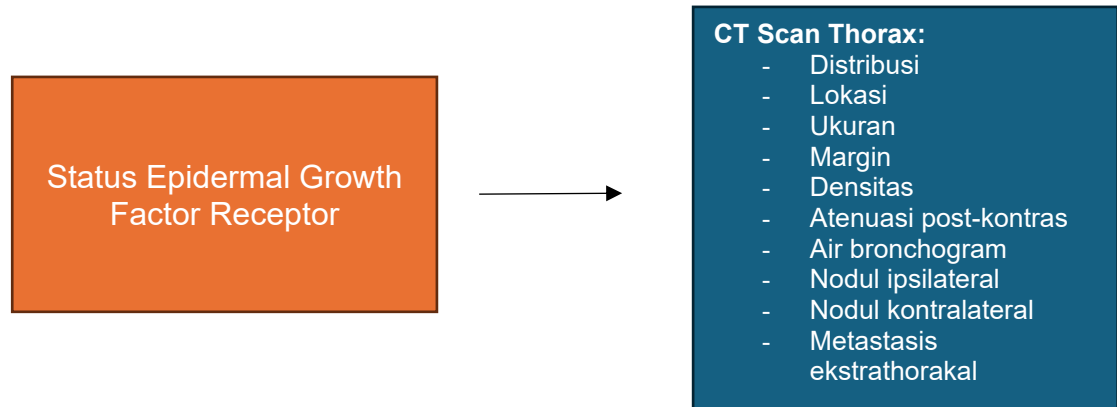
- Dalam bidang pelayanan kesehatan, hasil penelitian dapat membantu klinisi dalam menentukan diagnosis, terapi dan prognosis berpedoman pada gambaran MSCT scan pasien tumor paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian-penelitian selanjutnya

BAB II KERANGKA PENELITIAN

2.1 KERANGKA TEORI



2.2 KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Variabel Dependent



Variabel Independent