

Tata Kelola Karsinoma Bronkioloalveolar Stadium Dini di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Retta RD Siburian¹, Oviliani Wijayanti², Zulkifli Amin³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Divisi Respiriologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRAK

Kanker paru adalah tumor yang tumbuh dari epitel respiratori (bronkus, bronkiolus, dan alveoli). Adenokarsinoma merupakan tipe yang kerap terjadi pada bronkioloalveoli. Karsinoma bronkioloalveolar meliputi permukaan alveolar tanpa menginvasi atau merusak jaringan paru. Faktor risiko utamanya adalah tembakau. Akan tetapi, pada individu berisiko rendah (bukan perokok, wanita, dewasa muda), kanker paru tetap dapat ditemukan dengan adenokarsinoma sebagai predominasi. Pada kasus ini, seorang wanita berusia 59 tahun memiliki keluhan sesuai gejala karsinoma paru tanpa ada faktor risiko. Foto polos toraks memperlihatkan massa pada paru sebelah kiri, kemudian CT scan memperjelas adanya massa paru dengan gambaran ireguler. Biopsi dengan bantuan CT scan mendapat gambaran adenokarsinoma. Staging memberikan hasil T1bN0M0 sehingga dilakukan reseksi massa paru. Pemeriksaan jaringan pasca-reseksi menunjukkan staging T3N0M0 sehingga dilakukan prosedur kemoterapi ajuvan dengan sisplatin dan paklitaksel.

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita, 59 tahun, dirujuk dari RSU Tangerang dengan diagnosis tumor paru. Sejak tiga tahun, pasien merasa nyeri dada sisi kiri yang menembus ke punggung dan memberat dengan aktivitas. Dada terasa penuh pada kedua sisi. Sejak satu bulan pasien mulai batuk berdahak putih tanpa darah, disertai sesak terutama saat kelelahan. Nafsu makan berkurang, perut terasa begah, keringat dingin hilang-timbul, tidak ada keringat malam maupun demam. Berat badan turun 4 kg dalam satu bulan. Pasien kemudian berobat dan menjalani rontgen dada, dikatakan ada tumor paru dan dirujuk untuk CT scan dan tindakan selanjutnya. Riwayat penyakit paru maupun merokok disangkal.

Dari pemeriksaan fisis, didapatkan frekuensi napas dua puluh kali per menit, suhu afebris, konjungtiva pucat, kelenjar getah bening di leher tidak teraba, pemeriksaan jantung dalam batas normal. Tekanan vena jugularis, pemeriksaan jantung, paru, abdomen, dan ekstremitas dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium darah perifer lengkap,

hitung jenis, fungsi hati, fungsi ginjal, gula darah, dan elektrolit dalam batas normal. Pemeriksaan elektrokardiografi pun tidak menemukan kelainan.

Hasil foto toraks menemukan bayangan bulat di parakardial kiri, suspek nodul berukuran 2,5 cm, hilus normal, sinus dan diafragma normal, kesan suspek metastasis di paru kiri. Pada CT scan toraks didapati lesi bertepi ireguler, berbatas relatif tegas, berukuran 2,8 cm x 2,3 cm di segmen 9 paru sinistra. *Window mediastinum* memperlihatkan struktur yang normal tanpa pembesaran kelenjar getah bening hilar ataupun mediastinum. Tidak terlihat massa tumor atau sisa-sisa timus. Diambil kesimpulan suspek tumor paru bronkogenik pada segmen 9 paru kiri.

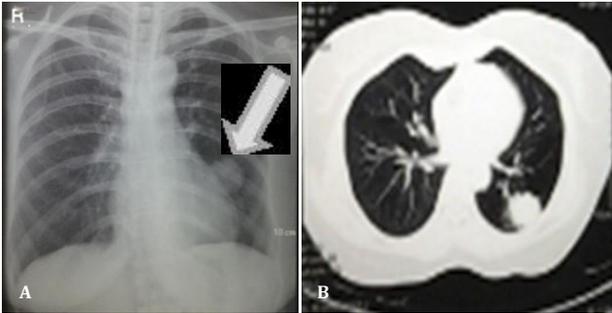
Selanjutnya, dilakukan biopsi transtorakal yang dipandu CT scan. Hasil biopsi menunjukkan sel tumor yang tersusun berkelompok, berinti pleomorfik di tepi, berkromatin kasar dengan sitoplasma banyak yang tampak bervakuol, beranak inti nyata. Pada kesimpulan tertulis karsinoma paru "non-small cell" yang mengarah pada adenokarsinoma. Untuk staging dilakukan foto polos kranium, USG abdomen, dan *bone scan*. Tidak tampak gambaran metastasis tulang

Korespondensi:
dr. Retta R. D. Siburian
No. Kontak: 081934151510
Email
:
rettariama@yahoo.com

Indonesian Journal of
CHEST

Critical and Emergency Medicine

Vol. 1, No. 4
October - Dec 2014



Gambar 1. (A) Foto Polos Toraks Pasien; (B) Gambaran CT Scan Pasien

pada *bone scan*, kelainan kalvaria pada foto Schedel, anteroposterior, dan lateral, maupun metastasis tulang-tulang kepala pada foto polos kranium. Gambaran USG abdomen normal.

Pasien dikonsultasikan ke bagian bedah toraks untuk terapi. Tiga bulan setelah biopsi transtorakal, dilakukan lobektomi inferior dengan torakotomi posterolateral kiri. Hasil pemeriksaan patologi anatomi jaringan mendapatkan gambaran histologis adenokarsinoma bronkioloalveolar berdiferensiasi sedang. Terdapat satu kelenjar getah bening tanpa anak sebar. Batas sayatan bronkus tidak mengandung jaringan tumor. Berdasarkan *staging* pascaoperasi, diagnosis akhir adalah adenokarsinoma paru T3N0M0 stadium IIB. Pasien lalu menjalani kemoterapi dengan sisplatin-paklitaksel.

DISKUSI

Karsinoma paru sering didapatkan pada keadaan lanjut, yang berdampak pada terapi dan angka kelangsungan hidup. Sulitnya, sampai saat ini skrining kanker paru belum terbukti menurunkan mortalitas penderita. Oleh karena itu, *American Cancer Society* maupun *U.S. Preventive Services Task Force* tidak menganjurkan skrining kanker paru meskipun pada individu berisiko tinggi. Foto polos dan CT *scan* merupakan modalitas yang paling banyak diteliti sebagai alat skrining. CT *scan* lebih sensitif mendeteksi adanya nodul paru dibandingkan dengan foto polos toraks, tetapi lebih jarang digunakan menimbang biaya yang lebih tinggi dan risiko efek radiasi.¹

Menilik kasus di atas, pasien adalah wanita berusia kurang dari 60 tahun tanpa kebiasaan merokok. Selain penurunan berat badan, gejala yang timbul seperti batuk, sesak napas, dan nyeri dada pun awalnya sulit dibedakan dari penyakit jantung

kongestif atau penyakit jantung koroner, apalagi pasien memiliki riwayat hipertensi dan hasil pemeriksaan fisis tidak mengarah pada massa di rongga toraks.

Gejala yang dikeluhkan pasien menjadi indikasi foto polos toraks.^{2,3} Massa yang terlihat pada foto polos toraks kemudian mengindikasikan pemeriksaan CT *scan*. CT *scan* tidak hanya bermanfaat untuk mengonfirmasi adanya massa, tetapi sekaligus untuk mengetahui ukuran dan karakteristik massa (berbatas tegas, terkalsifikasi, berspikula), memastikan lokasi massa untuk pendekatan teknik biopsi yang tepat, mendeteksi keterlibatan organ lain (terutama kelenjar adrenal dan hepar), serta pembesaran kelenjar getah bening untuk penetapan *staging*.^{1,4}

Selain CT *scan*, modalitas lain yang dapat digunakan untuk mendiagnosis keganasan paru ialah *positron emission tomography* (PET) *scan*. Fasilitas ini tersedia di rumah sakit besar dan negara-negara maju. PET *scan* dapat menentukan kecenderungan ganas atau jinak dengan hasil yang lebih baik.³ Memanfaatkan aktivitas ambilan glukosa dan laju glikolisis yang lebih cepat pada sel kanker dibanding sel normal, pemeriksaan ini mengandalkan analog glukosa yaitu [¹⁸F]fluro-2-deoksi-D-glukosa (FDG). FDG akan ikut terambil oleh sel bersama glukosa, namun hanya difosforilasi tanpa dimetabolisme lebih lanjut sehingga terakumulasi dalam sel. Akumulasi isotop inilah yang ditangkap oleh detektor PET.¹

Baik CT *scan* maupun PET *scan* belum dapat dianggap sebagai satu-satunya alat diagnostik baku emas menggantikan mediastinoskopi dan bedah. Kekurangan CT *scan* ialah tingginya angka temuan positif palsu baik dalam mendeteksi metastasis mediastinum maupun adenopati ganas, sehingga hasil *staging* dengan CT *scan* belum dianggap konklusif. Selain itu, CT *scan* tidak dapat mendeteksi aktivitas metabolisme sel tumor. Bertolak belakang dari itu, PET *scan* merupakan pemeriksaan metabolisme, namun kurang peka dalam menggambarkan anatomi massa. Hasil negatif pada PET *scan* akan didapatkan pada massa berukuran kurang dari 7 mm. Oleh karena itu, hasil negatif pada PET *scan* tidak dapat menjadi acuan jika ukuran massa dari CT *scan* kurang dari 1 cm.¹

Pada pasien ini didapatkan massa paru di segmen 9 paru kiri. Dengan bantuan CT *scan*, pemeriksaan dilanjutkan dengan biopsi. Hasilnya, didapatkan gambaran sesuai dengan adenokarsinoma, khususnya karsinoma bronkioloalveolar, atau yang pada

kategorisasi terbaru disebut dengan adenokarsinoma in situ (lesi prainvasif).⁵ Hasil ini sesuai dengan jenis kanker paru yang paling sering dijumpai pada pasien bukan perokok.^{2,5}

Setelah penegakan diagnosis awal, pada pasien dilakukan *staging* sesuai prosedur. *Staging* kanker paru meliputi 2 bagian, yakni menetapkan lokasi tumor dan kemungkinan sisi metastasis (*staging* anatomis) dan menilai kemampuan pasien untuk menerima berbagai terapi antitumor (*staging* fisiologis).³ Digunakan beberapa modalitas, yaitu foto polos Schedel-AP-lateral, *bone scan*, *CT scan* toraks, dan *USG* abdomen.⁴ Dari sejumlah pemeriksaan, tidak ditemukan tanda metastasis. Diagnosis klinis ditetapkan sebagai karsinoma bronkioloalveolar stadium IA (T1bN0M0) sehingga tata laksana yang direncanakan adalah reseksi massa.⁶

Reseksi massa paru adalah pilihan utama pada stadium dini kanker paru bukan sel kecil. Pilihan prosedur operasi yang dapat diambil antara lain lobektomi atau pneumonektomi pada pasien yang berada dalam kondisi layak operasi. Kesintasan lima tahun pasien kanker paru stadium IA adalah sebesar 73%, sedangkan stadium IB sebesar 58%. Pada pasien yang tidak layak operasi, biasanya pada pasien yang tidak memiliki kapasitas paru memadai, pilihan reseksi yang dapat diambil ialah segmentektomi atau *wedge resection*. Tanpa reseksi total, kemungkinan rekurensi lokal meningkat,⁷ namun kesintasan lima tahun tidak banyak berbeda.¹

Dewasa ini, prosedur invasif minimal seperti lobektomi dengan *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) semakin dipertimbangkan. Sebuah *systematic review* melaporkan peningkatan kesintasan lima tahun dan penurunan rekurensi sistemik dengan lobektomi VATS, sedangkan sebuah metaanalisis melaporkan penurunan angka kejadian komplikasi selama perawatan di rumah sakit. Akan tetapi, belum terdapat uji klinis terandomisasi yang cukup kuat untuk mengatakan bahwa lobektomi dengan torakostomi terbuka atau VATS lebih unggul dalam meningkatkan kesintasan secara general, sehingga pilihan metode kembali pada kemampuan operator.⁷

Pada pasien, dilakukan lobektomi inferior dengan torakotomi posterolateral kiri. Dilakukan pemeriksaan patologi anatomi jaringan dengan hasil gambaran adenokarsinoma berdiferensiasi sedang, sesuai gambaran bronkioloalveolar. Terdapat satu kelenjar getah bening tanpa anak sebar. Batas sayatan

bronkus tidak mengandung jaringan tumor. *Staging* pascaoperasi dilakukan dan didapatkan stadium IIB (T3N0M0). Penilaian pascaoperasi menjadi penting untuk menentukan tindakan selanjutnya. Adanya perubahan *staging* pada kasus ini dapat dikaitkan dengan jarak tiga bulan antara ditegakkannya diagnosis sampai dilakukannya tindakan. Terapi selanjutnya disesuaikan dengan kanker paru stadium IIB, yaitu kemoterapi ajuvan dengan sisplatin dan paklitaksel.⁸

Sudah banyak penelitian yang mendukung kemoterapi ajuvan berbasis sisplatin untuk kanker paru bukan sel kecil stadium II-III. Sebanyak 23 uji klinis terandomisasi dan lima metaanalisis merangkum manfaat kemoterapi ajuvan berbasis sisplatin dengan kisaran *hazard ratio* 0,74-0,87. Sebagian besar studi menggunakan kombinasi sisplatin berdosisi minimal 300 mg/m² dengan satu obat lain dalam tiga sampai empat siklus. Kombinasi yang paling lumrah dipakai adalah sisplatin-vinorelbin.⁷

Selain pendekatan konvensional, pendekatan molekular semakin banyak diteliti, terutama pada adenokarsinoma yang notabene banyak menyerang pasien tanpa faktor risiko (wanita, ras Asia, usia kurang dari 60 tahun, bukan perokok). Sejumlah biomarker seperti *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan onkogen fusi antara *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* (EML4)-*anaplastic lymphoma kinase* (ALK) berpotensi sebagai biomarker prognostik dan prediktif. Uji mutasi EGFR dan uji rearansem gen ALK direkomendasikan pada pasien adenokarsinoma risiko rendah seperti pada pasien di atas. Mutasi EGFR ditemukan pada 80-85% pasien dengan kanker paru bukan sel kecil. Pada pasien-pasien ini, terapi lini pertama adalah kemoterapi dengan erlotinib atau gefitinib.⁵

KESIMPULAN

Adenokarsinoma bronkioloalveolar merupakan jenis kanker paru yang kerap ditemui pada individu berisiko rendah, seperti wanita, usia di bawah 60 tahun, dan bukan perokok. Gejala yang muncul umumnya kurang khas, seperti batuk, sesak napas, nyeri dada, dan penurunan berat badan. Kecurigaaan kanker paru umumnya berawal dari temuan nodul pada foto polos toraks. *CT scan* merupakan modalitas penegakan diagnosis sekaligus penuntun biopsi transtorakal untuk memastikan gambar histopatologis. Setelah

adenokarsinoma bronkioloalveolar ditegakkan, dilakukan *staging* anatomis dan fisiologis dengan modalitas foto polos Schedel-AP-lateral, *bone scan*, CT *scan* toraks, dan USG abdomen. Terapi lini pertama pada kanker paru stadium dini ialah reseksi. *Staging* pascaoperasi penting dilakukan karena hasilnya dapat berbeda dari *staging* praoperasi dan menentukan tindakan selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silvestri GA, Jett JR. Clinical aspects of lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JE, et al, editors. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine Volume II. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1116-44.
2. Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes J. Lung cancer in women. Lung Cancer: Targets and Therapy 2012. 3:79-89.
3. Binder D, Hegenbarth K. Emerging options for the management of non-small cell lung cancer. Clin Med Insights Oncol 2013; 7:221-34.
4. Amin Z. Buku ajar ilmu penyakit dalam: kanker paru. Ed 4. Jakarta: Interna Publishing; 2009. h.2254-62.
5. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10:1236-71.
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan kanker paru di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2003.
7. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6):vi89-vi98.
8. Keller SM, Adak S, Wagner H. A randomized trial of post-operative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer: eastern cooperative oncology group. N Engl J Med 2000; 343(17):1217-22.

