

Kanker Paru: Sebuah Kajian Singkat

Tim Editor

Korespondensi: **Tim Editor**

Kontak: pulmonologi89@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Kanker paru adalah penyebab utama kematian akibat kanker. Sekitar 32% dari semua kematian akibat kanker pada pria dan 25% pada wanita disebabkan oleh kanker paru. Sebagian besar kasus kanker paru terjadi pada individu berusia 35-75 tahun dengan insidensi puncak terjadi antara usia 55-65 tahun. Di Amerika Serikat pada tahun 2010, 157.300 orang diproyeksikan meninggal akibat kanker paru-paru. Angka tersebut melebihi total jumlah kematian akibat kanker kolon, rektum, payudara, dan prostat. Hanya sekitar 2% pasien kanker paru yang didiagnosis dengan metastasis dapat tetap hidup lima tahun setelah diagnosis. Tingkat kelangsungan hidup untuk kanker paru yang didiagnosis pada stadium awal lebih tinggi, yakni sekitar 49% dapat bertahan hidup selama lima tahun atau lebih.

DEFINISI

Kanker paru umumnya dibagi menjadi dua kategori besar, yakni kanker paru sel kecil (*small cell lung cancer*-SCLC) dan kanker paru non-sel kecil (*non-small cell lung cancer*-NSCLC). Kategori NSCLC terbagi lagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Sekitar 80% kasus kanker paru merupakan NSCLC.

EPIDEMIOLOGI

Jumlah kasus kanker paru di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta tahun 1998 menduduki urutan ke-3 sesudah kanker payudara dan leher rahim. Angka kematian akibat kanker paru di seluruh dunia mencapai kurang lebih satu juta penduduk tiap tahunnya. Oleh sebab sistem pencatatan kita belum baik, prevalensi pasti kanker paru di Indonesia belum diketahui. Di negara berkembang lain, insidensi

kanker paru dilaporkan meningkat dengan cepat karena konsumsi rokok berlebihan, misalnya China yang mengkonsumsi 30% rokok dunia. Sebagian besar kanker paru mengenai pria (65%) dengan *life time risk* 1:13, sedangkan pada wanita risikonya 1:20.

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Penyebab pasti kanker paru belum diketahui, namun paparan atau inhalasi berkepanjangan suatu zat yang bersifat karsinogenik merupakan faktor penyebab utama, disamping adanya faktor lain seperti kekebalan tubuh, genetik, dan lain-lain. Dari beberapa kepustakaan, telah dilaporkan bahwa etiologi kanker paru sangat berhubungan dengan kebiasaan merokok. Lombard dan Doering (1928) melaporkan tingginya insiden kanker paru pada perokok dibandingkan dengan yang tidak merokok. Terdapat hubungan antara rata-rata jumlah rokok yang dihisap per hari dengan tingginya insiden kanker paru. Dikatakan bahwa 1 dari 9 perokok berat akan menderita kanker paru. Laporan beberapa penelitian mengatakan bahwa perokok pasif pun berisiko terkena kanker paru. Diperkirakan 25% kanker paru dari pasien bukan perokok berasal dari perokok pasif. Terdapat perubahan/mutasi beberapa gen yang berperan dalam kanker paru, yakni *proto oncogen*, *tumor suppressor gene*, dan *gene encoding enzyme*.

Etiologi lain dari kanker paru yang pernah dilaporkan adalah sebagai berikut:

- a. Paparan zat karsinogen, seperti :
 - Asbestos, sering menimbulkan mesotelioma
 - Radiasi ion pada pekerja tambang uranium
 - Radon, arsen, kromium, nikel, polisiklik hidrokarbon, vinil klorida
- b. Polusi udara
- c. Penyakit paru seperti pneumonitis interstisial kronik
- d. Riwayat paparan radiasi daerah torak
- e. Genetik

PATOLOGI

1. NSCLC

- Adenokarsinoma
Kanker khas dengan bentuk formasi glandular dan kecenderungan ke arah pembentukan konfigurasi papilari. Biasanya membentuk musin dan sering tumbuh dari jaringan fibrosis paru. Dengan penanda tumor *carcinoma embrionic antigen* (CEA), karsinoma ini bisa dibedakan dari mesotelioma.
- Karsinoma sel skuamosa/karsinoma bronkogenik
Karsinoma sel skuamosa memiliki ciri khas yaitu adanya proses keratinisasi dan pembentukan jembatan intraselular. Studi sitologi memperlihatkan perubahan yang nyata dari displasia skuamosa ke karsinoma insitu.
- Karsinoma bronkoalveolar
Kanker ini merupakan subtype dari adenokarsinoma yang mengikuti permukaan alveolar tanpa menginvasi atau merusak jaringan paru.
- Karsinoma sel besar
Jenis ini merupakan suatu subtype dengan gambaran histologis yang dibuat secara eksklusif. Karsinoma sel besar tidak memberikan gambaran diferensiasi skuamosa atau glandular dengan sel bersifat anaplastik, tidak berdiferensiasi, dan biasanya disertai infiltrasi sel neutrofil.

2. SCLC

Gambaran histologi khas adalah dominasi sel kecil yang hampir semuanya diisi oleh mukus dengan sebaran kromatin dan sedikit nukleoli. Jenis ini disebut juga *oat cell carcinoma* karena bentuknya mirip dengan bentuk biji gandum. Karsinoma sel kecil cenderung berkumpul di sekeliling pembuluh darah halus menyerupai pseudoroset. Sel-sel yang bermitosis banyak ditemukan disertai gambaran nekrosis. Komponen DNA yang terlepas menyebabkan warna gelap di sekitar pembuluh darah.

GEJALA DAN TANDA

Pada stadium awal, sebagian besar kanker paru tidak menunjukkan gejala klinis. Gejala dan tanda kanker paru umumnya terjadi pada kasus stadium lanjut, antara lain:

- Lokal:
 - Batuk baru atau batuk yang lebih hebat pada batuk kronis
 - Hemoptisis
 - Mengi/ *stridor* karena obstruksi saluran napas
 - Kadang terdapat kavitas seperti abses paru
 - Atelektasis
- Invasi lokal:
 - Nyeri dada
 - Sesak napas karena efusi pleura
 - Invasi ke perikardium yang menyebabkan tamponade atau aritmia
 - Sindrom vena kava superior
 - Sindrom Horner (*facial anhidrosis, ptosis, miosis*)
 - Suara serak, karena penekanan berulang pada N. laringeal
 - Sindrom Pancoast, karena invasi pada pleksus brachialis dan saraf simpatis servikalis
- Gejala penyakit metastasis:
 - Pada otak, tulang, hati, adrenal
 - Limfadenopati servikal dan supraklavikula (sering menyertai metastasis)
- Sindroma Paraneoplastik: Terdapat pada 10% pasien dengan kanker paru
 - Sistemik : penurunan berat badan, anoreksia, demam
 - Hematologi : leukositosis, anemia, hiperkoagulasi
 - Endokrin : sekresi berlebihan hormon paratiroid
 - Dermatologik : eritema multiformis, hiperkeratosis, jari tabuh
 - Renal : *syndrome of inappropriate andiuretic hormone* (SIADH)
 - Neurologik : demencia, ataksia, tremor, neuropati perifer
 - Neuromiopati
 - Hipertrofi osteoartropati
- Asimtomatik dengan kelainan radiologis
 - Sering terdapat pada perokok dengan PPOK yang terdeteksi secara radiologis
 - Kelainan berupa nodul soliter

DIAGNOSIS

Modalitas diagnosis yang dapat digunakan berupa:

- Sitologi sputum
- Foto toraks
- CT-scan paru
- Bronkoskopi
- PET/CT-scan

Penentuan stadium dilakukan dengan menilai kondisi tumor primer, kelenjar getah bening, dan status metastasis.

Tabel 1 - Stadium Tumor Paru

Tumor Primer (T)				
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai, atau diagnosis tumor berdasarkan temuan sel-sel ganas dari sputum atau sikatan bronkial tapi tidak tampak pada pemeriksaan pencitraan atau bronkoskopi			
T0	Tidak terbukti adanya tumor primer			
Tis	Karsinoma in situ			
T1	Tumor ≤3.0 cm, dikelilingi parenkim paru atau pleura visceral, dan tidak ada bukti invasi ke proksimal dari bronkus lobaris (tidak ditemukan di bronkus utama) pada pemeriksaan bronkoskopi			
T2	Tumor dengan ukuran atau penyebaran berikut: Ukuran < 3 cm Keterlibatan bronkus utama, >2 cm di bawah karina Keterlibatan pleura visceral Disertai atelektasi atau pneumonitis obstruktif yang menyebar sampai ke hilus tetapi tidak melibatkan seluruh parenkim paru			
T3	Tumor berapapun ukurannya yang menginvasi langsung ke: dinding dada (termasuk tumor sulus superior), diafragma, pleural mediastinum, atau perikardium parietal, atau tumor di bronkus utama < 2 cm di bawah karina, tetapi tidak ada keterlibatan karina; atau disertai atelektasi atau pneumonitis obstruktif seluruh parenkim paru			
T4	Tumor berapapun ukurannya yang telah menginvasi ke: mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, esofagus vertebra, karina, atau tumor disertai dengan efusi pleura atau perikardial maligna, atau dengan nodul-tumor satelit di lobus paru tumor primer ipsilateral			
Kelenjar Getah Bening Regional (N)				
NX	Kelenjar getah bening (KGB) regional tidak dapat dinilai			
N0	Tidak ada metastasis ke KGB regional			
N1	Metastasis ke KGB peribronkial dan/ atau hilar ipsilateral dan kelenjar intrapulmonal akibat ekstensi langsung dari tumor primer			
N2	Metastasis ke KGB mediastinal ipsilateral dan/ atau nodus limfatikus di bagian bawah karina			
N3	Metastasis ke KGB mediastinal kontralateral, hilar kontralateral, <i>scalenus</i> ipsilateral atau kontralateral, atau subklavikula			
Metastasis Jauh (M)				
MX	Adanya metastasis jauh tidak dapat dinilai			
M0	Tidak ada metastasis jauh			
M1	Terdapat metastasis jauh			
Grup Stadium				Angka harapan hidup 5 tahun (%)
Stadium 0	Karsinoma in situ			
Stadium I A	T1	N0	M0	67%
Stadium I B	T2	N0	M0	57%
Stadium II A	T1	N1	M0	55%
Stadium II B	T2	N1	M0	39%
	T3	N0	M0	
Stadium III A	T3	N1	M0	23%
	T1-3	N2	M0	
Stadium III B	T4	N0-2	M0	5%
	T1-4	N3	M0	
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1	1%

TATA LAKSANA

Terdapat perbedaan fundamental antara perangai biologis NSCLC dengan SCLC sehingga tata laksananya pun harus dibedakan:

1. NSCLC

Staging TNM yang didasarkan ukuran tumor (T), kelenjar getah bening yang terlibat (N), dan ada tidaknya metastasis bermanfaat dalam penentuan tata laksana NSCLC ini. *Staging* dimulai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti serta perhatian khusus kepada keadaan sistemik, kardiopulmonal, neurologi, dan skeletal. Hitung jenis sel darah tepi dan pemeriksaan kimia darah diperlukan untuk mencari kemungkinan adanya metastasis ke sumsum tulang, hati, dan tengkorak.

Terapi Bedah

Terapi bedah adalah pilihan pertama pada stadium I atau II pada pasien dengan parenkim paru yang adekuat. Reseksi paru biasanya ditoleransi baik bila hasil prediktif FEV₁ pasca reseksi yang didapat dari pemeriksaan spirometri preoperatif dan pemeriksaan kuantitatif ventilasi perfusi melebihi 1000 ml. Prosedur lobektomi atau pneumonektomi tetap jadi standar bila segmentektomi dan reseksi baji bilobektomi atau reseksi *sleeve* menjadi pilihan pada situasi tertentu.

Angka ketahanan hidup penderita yang dioperasi pada stadium I mendekati 60%, stadium II 26-37 %, dan IIA 17-36,3%. Pada stadium IIIa, masih terdapat kontroversi mengenai keberhasilan operasi bila kelenjar mediastinum ipsilateral atau dinding toraks terdapat metastasis. Penderita stadium IIb dan IV tidak dioperasi saja melainkan diterapi dengan kombinasi modalitas, yaitu gabungan radiasi dan kemoterapi dengan operasi (dua atau tiga modalitas). Terapi kombinasi dilaporkan dapat memperpanjang ketahanan hidup dari beberapa studi yang dilaporkan.

Radioterapi

Pada beberapa kasus yang tidak dapat dioperasi, radioterapi dilakukan sebagai pengobatan kuratif. Namun, radioterapi bisa juga sebagai terapi adjuvan/paliatif pada tumor dengan komplikasi, misalnya dengan tujuan mengurangi efek obstruksi/penekanan terhadap pembuluh darah/bronkus.

Efek samping yang sering terjadi adalah disfagia karena esofagitis post radiasi, sedangkan pneumonitis post radiasi jarang terjadi (<10%). Radiasi dosis paruh

yang bertujuan kuratif secara teoritis bermanfaat pada kasus yang tidak dapat dioperasi, namun belum disokong data percobaan klinis yang sah. Keberhasilan memperpanjang ketahanan hidup sampai 20% dengan cara radiasi dosis paruh ini didapat dari kasus stadium I usia lanjut, kasus dengan penyakit penyerta sebagai penyulit operasi, atau penderita yang menolak dioperasi.

Penderita dengan metastasis sebatas N1-2 atau saat operasi terlihat tumor sudah merambat sebatas sayatan operasi dianjurkan untuk dilakukan radiasi post operasi. Radiasi preoperasi untuk mengecilkan ukuran tumor agar saat reseksi dapat dicapai lebih komplit, seperti pada tumor Pancoast atau kasus stadium IIb, dilaporkan bermanfaat dari beberapa pusat kanker. Radiasi paliatif juga dilaporkan sangat bermanfaat pada kasus sindrom vena kava superior, kasus dengan komplikasi dalam rongga dada akibat kanker (hemoptisis, batuk berulang, atelektasis), serta nyeri akibat metastasis ke tulang tengkorak dan tulang.

Kemoterapi

Pengobatan kuratif kemoterapi dikombinasikan secara terintegrasi dengan modalitas pengobatan kanker lainnya pada pasien dengan penyakit lokoregional lanjut. Kemoterapi digunakan sebagai terapi baku untuk pasien mulai dari stadium IIIa dan pengobatan paliatif. Kemoterapi adjuvan diberikan mulai dari stadium II agar tumor lokoregional dapat direseksi lengkap. Kemoterapi diberikan setelah terapi lokal definitif dengan pembedahan, radioterapi, atau keduanya. Regimen yang dikembangkan adalah CAP (siklofosamid, doksorubisin, dan cisplatin).

Kemoradioterapi konkomitan bertujuan untuk meningkatkan kontrol lokoregional dimulai dari stage III (tumor lokoregional yang tidak dapat direseksi). Protokol yang digunakan adalah protokol dengan basis cisplatin misalnya FP (5-Fluorouracil dan cisplatin), selanjutnya dikembangkan dengan memasukkan etoposide menjadi protokol EFP. Pada protokol FP, 68% kasus menjadi dapat direseksi komplit. Pada protokol EFP, kasus yang dapat direseksi komplit menjadi 76%.

Sebagian besar obat sitostatik mempunyai aktivitas yang cukup baik pada terapi NSCLC dengan tingkat respon antara 15-33%. Walaupun demikian, penggunaan obat tunggal tidak dapat mencapai remisi komplit. Kombinasi beberapa sitostatik telah banyak diteliti untuk meningkatkan tingkat respon yang akan memperpanjang harapan hidup. Salah

satunya regimen CAMP (siklofosamid, doksorubisin, metotreksat, prokarbasin) yang memberikan tingkat respon sebesar 26%. Obat baru saat ini telah banyak dihasilkan dan dicobakan sebagai obat tunggal, seperti Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbine, Gemcitabine, dan Irenotecan dengan hasil yang cukup menjanjikan.

Terapi Biologi dan Gen

Penggunaan agen biologi seperti Levamisole, BCG, interferon, dan interleukin dengan kombinasi modalitas lainnya hasilnya masih kontroversial. Akhir-akhir ini dikembangkan pula penyalarsan gen (Chimeric) dengan cara transplantasi sel punca dari darah tepi maupun sumsum tulang alogenik.

2. SCLC

SCLC dibagi menjadi dua, yaitu: (1) *limited-stage disease* yang diobati dengan tujuan kuratif (kombinasi kemoterapi dan radiasi) dengan angka keberhasilan terapi sebesar 20%; (2) *extensive-stage disease* yang diobati dengan kemoterapi dengan angka respon terapi inisial sebesar 60-70% dan angka respon terapi komplit sebesar 20-30%. Angka *median-survival time* untuk *limited-stage disease* adalah 18 bulan dan untuk *extensive-stage disease* adalah 9 bulan.

PROGNOSIS

1. NSCLC

- Prognosis kanker paru terutama bergantung pada stadium penyakit.
- Sekitar 75% pasien KSS meninggal akibat komplikasi torakal, 25% akibat komplikasi ekstratorakal, dan 2% meninggal karena gangguan sistem saraf pusat.
- Hampir 40% pasien adenokarsinoma dan karsinoma sel besar meninggal akibat komplikasi torakal, 55% akibat komplikasi ekstratorakal, 15% bermetastasis ke otak, 8-9% meninggal karena kelainan sistem saraf pusat.
- Kemungkinan hidup rata-rata penderita tumor metastasis bervariasi dari 6 bulan sampai dengan 1 tahun. Hal ini sangat tergantung pada:
 - Status performa pasien - (skala Karnofsky)
 - Luasnya penyakit
 - Adanya penurunan berat badan dalam 6 bulan terakhir

2. SCLC

- Angka ketahanan hidup rata-rata (*median survival time*) meningkat dari <3 bulan menjadi 1 tahun.
- Pada kelompok *limited disease*, angka ketahanan hidup rata-rata naik menjadi 1-2 tahun dan 20% pasien dapat tetap hidup dalam 2 tahun.
- Sekitar 30% pasien meninggal karena komplikasi lokal dari tumor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amin Z. Kanker Paru. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan FKUI; 2006. hal.1015-20.
2. Lung Cancer. In: Brown KK, Lee-Chiong T, Chapman S, Robinson G, et al. Oxford American Handbook of Pulmonary Medicine. Oxford:Oxford University Press; 2009. p.161-86
3. Lee-Chiong TL, Matthay RA. Lung Cancer. In: Parsons PE, Heffner JE. Pulmonary Respiratory Therapy Secrets. Colorado: Hanley & Belfus; 1997. p.330-6.
4. Tan WW. Non-Small Cell Lung Cancer. [updated 2012, accessed on May 9th, 2012]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/279960-overview>

