

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1 Definisi

Kanker paru adalah keganasan yang berasal dari luar paru (metastasis tumor paru) maupun yang berasal dari paru sendiri, dimana kelainan dapat disebabkan oleh kumpulan perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, yang dapat mengakibatkan proliferasi sel yang tidak dapat di kendalikan.¹ Kanker paru primer yaitu tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus.

2.1.2 Klasifikasi

Ada dua jenis utama kanker paru di kategorikan berdasarkan ukuran serta adanya sel ganas yang terlihat melalui histopatologi dengan mikroskop, kanker paru karsinoma bukan sel kecil 80%, kanker paru karsinoma sel kecil 16,8%. Klasifikasi ini berdasarkan pada kriteria histologi yang sangat penting dalam penanganan klinis serta prognosis klinis.

Table 2 Frekuensi Kanker Paru Berdasarkan Jenis Histologi

Tipe Histologi	Frekuensi (%)
Kanker paru karsinoma bukan sel kecil	80.4
Kanker paru karsinoma sel kecil	16.8
Karsinoid	0.8
Sarkoma	0.1
Kanker paru yang tidak spesifik	1.9

TNM klasifikasi kanker paru karsinoma bukan sel kecil^{6,7}

Tumor primer (T)

TX : Tumor primer tidak dapat dinilai, atau tumor dibuktikan dengan adanya sel-sel ganas dalam sputum atau bronkial tetapi tidak di visualisasikan dengan bronkoskopi

T0 : Tidak terdapat tumor primer

Tis : Karsinoma in situ

T1 : Tumor ≤ 3 cm , di kelilingi oleh paru-paru atau pleura visceral, tidak ada bukti bronkoskopi invasi lebih proksimal dari bronkus lobus (tidak dibronkus utama) , penyebaran tumor dangkal di saluran udara yang utama (terbatas pada dinding bronkus)

T1a : Tumor ≤ 2 cm dalam dimensi terbesar

T1b : Tumor > 2 cm tetapi ≤ 3 cm dalam dimensi terbesar.

T2 : Tumor > 3 cm tetapi ≤ 7 cm atau tumor dengan salah satu dari berikut :

- Menyerang pleura visceral
- Terutama melibatkan bronkus ≥ 2 cm distal karina
- Terkait dengan atelektasis/pneumonitis obstruktif memperluas ke daerah hilus tetapi tidak melibatkan seluruh paru-paru

T2a : Tumor > 3 cm tetapi ≤ 5 cm dalam dimensi terbesar

T2b : Tumor > 5 cm tetapi ≤ 7 cm dalam dimensi terbesar

T3 : Tumor > 7 cm atau yang langsung menyerang salah satu dari berikut :

- Dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), diafragma, saraf phrenikus, pleura mediastinal, atau parietal perikardium ; atau tumor di bronkus utama <2cm distal karina tetapi tanpa keterlibatan karina
- Atau atelektasis terkait/pneumonitis obstruktif seluruh paru-paru atau nodul tumor terpisah di lobus yang sama

T4 : Tumor dari berbagai ukuran yang menyerang salah satu dari berikut : mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, esofagus, vertebral, atau karina; tonjolan kecil tumor terpisah dalam lobus ipsilateral yang berbeda

Kelenjar getah bening (N)

NX : Kelenjar getah bening tidak dapat di nilai

N0 : Tidak ada metastasis

N1 : Metastasis di peribronkial ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening hilus ipsilateral dan nodul intrapulmo, termasuk keterlibatan secara langsung

N2 : Metastasis di mediastinum dan/atau subkranial kelenjar getah bening ipsilateral

N3 : Metastasis di mediastinum kontralateral, hilus kontralateral, ipsilateral atau kontralateral sisi tidak sama panjang, atau kelenjar getah bening supraklavikula

Metastasis jauh (M)

MX : Metastasis jauh tidak dapat dinilai

M0 : Metastasis tidak jauh

M1 : Metastasis jauh

M1a : Nodul tumor terpisah di lobus kontralateral; tumor dengan nodul pleura atau pleura ganas (atau perikardial) efusi

M1b : Metastasis jauh

2.2 Epidemiologi

Kanker paru merupakan kanker terbanyak secara insidensi dan mortalitas. Di seluruh dunia terdapat 1,1 juta kasus baru per tahun dan 0,95 juta kematian pada penderita laki - laki. Dan 0,51 juta kasus baru per tahun dan 0,43 juta kematian pada penderita wanita.⁸

Diperkirakan 226.160 kasus baru kanker paru di tahun 2012, terhitung sekitar 14% dari diagnosa kanker. Tingkat kejadian telah menurun pada pria selama dua terakhir dekade, dari tingginya 102 (kasus per 100.000 orang) pada tahun 1984 dan 72 (kasus per 100.000 orang) pada tahun 2008. Pada wanita, terjadi penurunan setelah dalam jangka panjang meningkat secara bertahap. Dari tahun 2004 hingga 2008, kejadian kanker paru mengalami penurunan sebesar 1,9% per tahun pada pria dan 0,3% per tahun pada perempuan.⁹

2.3 Etiologi

Secara umum penyebab kanker paru belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa kepustakaan menyebutkan etiologi kanker paru sangat berhubungan dengan frekuensi kebiasaan merokok. Asap rokok mengandung sekitar 60 jenis karsinogen dapat menyebabkan terjadinya mutasi DNA.^{3,10}

Etiologi kanker paru dapat dibedakan dua jenis, yaitu : faktor resiko yang dapat dimodifikasi antara lain polusi udara, asap rokok lingkungan, makanan, karsinogen di lingkungan pekerjaan dan beberapa jenis penyakit paru juga sangat berpengaruh terhadap dengan meningkatnya risiko berkembangnya kanker paru. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain faktor genetika, jenis kelamin.¹¹

A. Faktor Genetika

Menurut penelitian adanya riwayat orang tua menderita kanker paru, makan anaknya memiliki resiko menderita kanker paru lebih dari lima kali. Pada orang bukan perokok namun memiliki riwayat keluarga menderita kanker paru, maka resiko menderita kanker paru lebih besar, apabila dibandingkan dengan orang perokok tetapi tidak memiliki riwayat dalam keluarga kanker paru.^{12,13}

B. Jenis Kelamin

Laki - laki memiliki resiko lebih besar daripada perempuan karena laki-laki memiliki kebiasaan merokok dengan jumlah lebih besar.¹¹

Setiap tahun lebih banyak orang yang didiagnosis dengan kanker paru-paru, tetapi banyak perempuan yang hidup dengan penyakit ini. Tingkat kasus baru pada tahun 2011 menunjukkan bahwa pria mengembangkan kanker paru-paru lebih sering daripada wanita (64,8 dan 48,6 per 100.000 masing-masing)¹⁴

C. Merokok

Lebih dari 87% penderita kanker paru adalah perokok namun hanya sekitar 20% dari perokok yang berkembang menjadi kanker paru. Asap rokok yang di hirup secara langsung maupun perokok pasif, mengandung zat kimia dan zat karsinogen, yang dapat merangsang perubahan sebagian besar gen yang mengontrol homeostatis alveolar normal dan sel-sel bronkial.^{15,16}

Hubungan antara merokok dengan kanker paru pada penelitian epidemiologi adalah : jumlah rokok yang dihisap perhari, usia pada saat mulai merokok, jumlah dan lamanya tahun merokok, jenis hisapan/kedalaman hispan rokok, kandungan tar dan nikotin dalam rokok.¹⁷

D. Polusi Udara

Polusi udara yang berada di luar maupun di luar ruangan, gas buangan kendaraan bermotor / bermobil juga mengandung unsur-unsur karsinogenik. Belakangan terakhir ini, bahan dekorasi ruangan seperti formaldehid dan gas radon, mungkin juga beresiko menimbulkan kanker paru.¹²

E. Paparan Pekerjaan

Sekitar 3% sampai 17% kanker paru disebabkan oleh paparan unsur-unsur karsinogenik yang terdapat pada lingkungan pekerjaan. Misalnya : asebostos, kromium, hidrokarbon polisiklik. Dari unsur tersebut yang paling sering adalah asebestos. Gas radon yang ditemukan secara alami dalam batu, air tanah dan tanah juga dapat meningkatkan kanker paru.^{11,12,18}

2.4 Patogenesis

Kanker paru dimulai oleh aktivitas onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen merupakan gen yang diyakinin sebagai penyebab seseorang untuk terkena kanker. Proto-onkogen berubah menjadi onkogen jika terpapar karsinogen yang spesifik. Pada proto-onkogen mutasi yang terjadi yaitu *K-ras* menyebabkan adenokarsinoma paru sampai 10-30%. Epidermal growth factor reseptor (EGFR) mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, serta invasi tumor. Berkembangnya EGFR serta mutasi sering dijumpai pada kanker paru non-small sel sehingga menjadikan dasar terapi menggunakan penghambat EGFR. Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p ini paling sering menyebabkan karsinoma paru non-small sel. Gen p53 tumor supresor berada dikromosom 17p yang didapatkan 60-75% dari kasus.¹⁹

Sejumlah gen polimorfik berkaitan dengan kanker paru, termasuk gen polimorfik yang mengkode interleukin-1, sitokrom P450, caspase-8 sebagai pencetus apoptosis serta XRCC1 sebagai molekul DNA repair. Individu yang terdapat gen polimorfik seperti ini lebih sering terkena kanker paru apabila terpapar zat karsinogenik.¹⁹

2.5 Gambaran klinis

Tanda dan Gejala

Tanda-tanda dan gejala yang menunjukkan adanya kanker paru²⁰ :

- Batuk pada pasien kanker paru-paru sekitar 65%-75%

- Hemoptisis pada pasien kanker paru-paru sekitar 6%-35%, dan sekitar 20-30% pada pasien akan mengembangkan hemoptisis, dengan 3% mengalami hemoptisis yang fatal
- Sesak nafas pada pasien kanker paru-paru sekitar 65%. Penyebab sesak napas pada kanker paru-paru termasuk paru-paru parenkim utama, efusi pleura, pneumonia, dan komplikasi dari kemoterapi atau terapi radiasi, seperti pneumonitis
- Nyeri dinding dada pada pasien kanker paru-paru sekitar 50%. Nyeri dada dapat terjadi karena penyebaran langsung dari tumor ke permukaan pleura
- Suara serak pada pasien kanker paru-paru sekitar 18%
- Kehilangan berat badan, nyeri tulang, sakit kepala, kelelahan, anoreksia

Bila kanker tumbuh di sekitar saluran napas, keadaan ini dapat menghambat aliran udara, menyebabkan sesak napas. Hambatan ini dapat menyebabkan adanya akumulasi sekret di belakang sumbatan, dan menyebabkan terjadinya pneumonia.²¹

Bergantung pada jenis tumornya, fenomena paraneoplastik mungkin adalah yang pertama kali menarik perhatian mengenai adanya penyakit ini.²² Pada kanker paru, fenomena ini dapat meliputi sindrom Lambert-Eaton myastenik (kelemahan otot yang disebabkan oleh autoantibodi), hiperkalsemia, atau sindrom dari ketidakstabilan hormon antidiuretik (SIADH).²¹

Kebanyakan gejala pada kanker paru (turunnya berat badan, demam, hilangnya nafsu makan, kelelahan) tidak spesifik. Kebanyakan orang, kanker telah menyebar

dari lokasi awalnya saat timbul gejala dan datang ke dokter. Lokasi umum untuk penyebarannya termasuk otak, tulang, kelenjar adrenal, hati, perikardium, dan ginjal.^{10,23}

Suara serak yang terjadi karena paralisis nervus laringeus rekurens terjadi pada sekitar 18% pasien. Paralisis nervus phrenikus mungkin ditunjukkan dengan adanya dispnea atau hemidiafragma yang terangkat pada foto toraks. Tumor sulkus pulmonalis superior (tumor pancoast) mungkin datang dengan sindroma Horner dan ditandai dengan pleksopati brakhial serta rasa nyeri sepanjang serabut saraf yang terlibat. Invasi dinding dada seringkali ditandai dengan nyeri pleuritis yang menetap. Efusi pleura mungkin datang dengan dispnea, suara nafas melemah, dan pekak pada perkusi. Obstruksi esofagus mungkin menyebabkan disfagia. Obstruksi vena cava superior ditandai dengan edema pada wajah dan plethora serta dilatasi vena pada tubuh bagian atas, bahu, dan lengan. Meskipun keterlibatan perikardial seringkali di temukan saatotopsi, pasien jarang datang dengan efusi perikardium simptomatik atau tamponade.^{23,24}

2.6 Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang

2.6.1 Diagnosis

Selain pemeriksaan klinis ada pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk pengenalan awal adalah pemeriksaan foto toraks dan/atau pemeriksaan sitologi sputum. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran dengan tepi yang tidak rata dan penarikan pleura dan bahkan destruksi tulang dinding dada. Sitologi sputum akan memberikan hasil positif jika tumor ada dibagian sentral atau intrabronkus. Pada bidang teknologi endoskopi autofloresensi telah terbukti dapat mendeteksi

lesi prakanker maupun lesi kanker yang lokasi sentral. Bronkoskopi autofloresensi dapat mendeteksi karsinoma in situ yang mungkin terlihat normal dengan bronkoskopi biasa karena pada lesi keganasan stadium dini sulit terlihat dengan menggunakan bronkoskopi konvensional.

Untuk mengetahui sel kanker, tindakan diagnostik dapat dilaksanakan dari cara yang paling sederhana hingga tindakan invasif tergantung dari keadaan pasien. Pilihan terapi nya antara lain : biopsi jarum halus jika ada masa superfisial, pungsi dan biopsi pleura jika ada efusi pleura, bronkoskopi disertai dengan bilasan, kuretase, biopsi masa intra bronkus sebagai untuk mendapatkan jenis histologi.

Untuk mengetahui stadium penyakitnya, tindakan diagnostik dapat dilakukan antara lain : foto toraks, CT-scan toraks sampai kelenjar suprarenal dan bronkoskopi. Pada pemeriksaan CT-scan kepala dan bone scan dilakukan apabila pasien ada keluhan (atas indikasi) atau pada pasien yang akan dilakukan pembedahan.

Tumor marker (petanda tumor) hanya bermanfaat untuk evaluasi hasil terapi dan tidak dilakukan untuk diagnosis kanker paru. Untuk pasien dengan kondisi tertentu diagnosis nya jika tidak dapat ditegakkan walau sudah dilakukan berbagai prosedur diagnosis maka torakotomi eskplorasi dapat dilakukan.^{8,9,25}

2.6.2 Pemeriksaan Radiologis

Hasil pemeriksaan radiologis adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang mutlak dibutuhkan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis, serta penentuan stadium penyakit. Pemeriksaan radiologis paru yaitu foto toraks PA/Lateral, bila mungkin CT-scan toraks, bone scan, bone survey, USG abdomen

dan brain-CT dibutuhkan untuk menentukan letak kelainan, ukuran tumor dan metastasis.

a. Foto toraks : pada pemeriksaan foto toraks PA/Lateral akan dapat dilihat bila masa tumor dengan ukuran tumor lebih dari 1cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai identasi pleura, tumor satelit,dll. Pada foto tumor juga dapat ditemukan telah invasi ke dinding dada, efusi pleura, efusi perikar dan metastasis intrapulmonar. Sedangkan keterlibatan KGB untuk menentukan N agak sulit ditentukan dengan foto toraks saja.

Bila foto toraks menunjukkan gambaran efusi pluera yang luas harus diikuti dengan pengosongan isi pleura dengan punksi berulang atau pemasangan WSD dan ulangan foto toraks agar bila ada tumor primer dapat diperlihatkan. Keganasan harus dipikirkan bila cairan bersifat produktif, dan/atau cairan serohemoragik.

b. CT-Scan toraks : ini dapat menentukan kelainan diparu secara lebih baik daripada foto toraks. CT-Scan dapat mendeteksi tumor dengan ukuran lebih kecil dari 1cm secara lebih tepat. Bila terdapat penekanan terhadap bronkus, tumor intra bronkial, atelektasis, efusi pleura yang tidak masif dan telah keterlibatan KGB yang sangat berperan untuk menentukan stage juga lebih baik karena pembesaran KGB (N1s/d N3) dapat dideteksi. Deikian juga ketelitiannya mendeteksi kemungkinan metastasis intrapulmoner.

c. Pemeriksaan radiologi lain : kekurangan dari foto toraks dan CT-Scan toraks adalah tidak mampu mendeteksi telah terjadinya metastasis jauh. Untuk itu dibutuhkan pemeriksaan radiologik lain, misalnya Brain-CT Scan untuk

mendeteksi metastasis di tulang kepala/jaringan otak, bone scan dan/atau bone survey dapat mendeteksi metastasis diseluruh jaringan tulang tubuh. USG abdomen dapat melihat ada tidaknya metastasis dihati, kelenjar adrenal dan organ lain dalam rongga perut.²⁶

2.7 Manajemen terapi

2.7.1 Terapi Farmakologis

Kemoterapi untuk karsinoma paru

Platinum Based

Kemoterapi merupakan pilihan terapi lini pertama pada hampir 70% sampai 80% pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) yang luas (stadium III) atau yang sudah bermetastase (stadium IV), yang merupakan 80-85% dari kasus kanker paru. Standar lini pertama kemoterapi pada pasien dengan tampilan status baik(0/1) ialah platinum based (Sisplatin atau Karboplatin) yang dikombinasikan dengan generasi ketiga sitotoksik agen(Gemcitabin, vinorelbin, paklitaksel, atau dosetaksel).²⁷

Kemoterapi untuk kanker paru minimal berupa regimen yang terdiri dari lebih satu obat anti kanker dan diberikan dengan siklus 21 atau 28 hari setiap siklusnya. Kemoterapi untuk kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) diberikan sampai enam siklus dengan Sisplatin based regimen, yang diberikan ialah Sisplatin dengan Etoposid, Sisplatin dengan Irinotekan dimana pada keadaan tertentu Sisplatin dapat digantikan dengan Karboplatin dan Irinotekan digantikan dengan Dosetaksel.^{9,28}

Kemoterapi untuk kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dapat diberikan enam siklus (pada kasus tertentu dapat diberikan lebih dari 6 siklus) dengan platinum based regimen yang diberikan sebagai terapi lini pertama adalah : Karboplatin/Sisplatin dengan Etoposid, Karboplatin/Sisplatin dengan Gempitabin, Karboplatin/Sisplatin dengan Paklitaksel, Karboplatin/Sisplatin dengan Dosetaksel.^{9,28}

Joan H.Schiller,M.D. Dkk (2002) melakukan penelitian klinis secara random terhadap KPKBSK dengan membandingkan empat regimen kemoterapi yaitu Sisplatin dengan Paklitaksel, Sisplatin dengan Gemcitabin, Sisplatin dengan dosetaksel dan Karboplatin dengan Paklitaksel. Penelitian dilakukan terhadap 1207 pasien antara oktober 1996 sampai mei 1999. Pada pasien yang mendapat Sisplatin dengan Paklitaksel rata-rata angka harapan hidup satu tahun dan dua tahun 31% dan 10%. Pasien dengan Sisplatin dengan Gempitabin 36%, Sisplatin dengan Dosetaksel 31% dan Karboplatin dengan Paklitaksel 34%. Penelitian ini hanya dilakukan pada pasien dengan tampilan status 0 atau 1.

Kemoterapi pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK)²⁹

Berbagai obat dianggap aktif untuk KPKBSK, dengan respon objektif >15% diantaranya adriamisin, sisplatin, karboplatin, mitomisin-C, ifosfamid, paklitaksel, dosetaksel, gempitabin dan lain - lain. Pada saat ini, paduan obat berbasis platinum amat dianjurkan. Paduan obat yang menggunakan obat-obat baru seperti paklitaksel, gempitabin, dosetaksel, dll menunjukkan respon yang cukup baik serta perbaikan masa tahan hidup yang berarti.

Jenis obat yang mudah didapat di Indonesia, antara lain sisplatin, karboplatin, etoposid, siklofosfamid, mitomisin-C, metoreksat, adriamisin, doksorubisin, paklitaksel, dosetaksel dan gemitabin.

Paduan obat lain yang jarang atau belum digunakan di Indonesia adalah :

- 5-FU + Adriamisin + Mitomisin-C
- CAP I
- Sisplatin + Vindesin
- Sisplatin + CPT-11
- Sisplatin + Vinorelbin

Di Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI - RS Persahabatan dan RSK Dharmais, beberapa paduan obat telah digunakan. Paduan obat adriamisin, mitomisin C dan 5-fluorourasil dapat mengurangi keluhan subjektif pada lebih dari 50% penderita, tampilan membaik pada 3-% sedangkan respon objektif terdapat pada 22,2% penderita. Penelitian yang menggunakan paduan obat paklitaksel dan karboplatin efek samping gangguan gastrointestinal terlihat pada semua penderita dan gangguan hematologi terdapat pada 6,7% penderita. Sedangkan kerontokan rambut tidak terlihat pada 30%. Tiga puluh dua persen penderita hidup 1 tahun setelah pengobatan, 11% tahan hidup sampai 15 bulan dan tidak ada yang hidup sampai 2 tahun. Hasil yang hampir sama juga didapat dengan menggunakan paklitaksel yang diproduksi dengan cara berbeda + karboplatin dalam siklus tiap 21 hari.

Dosetaksel, paklitaksel dan gemitabin, masing-masing dikombinasikan dengan sisplatin/karboplatin merupakan obat-obat baru yang saat ini dianjurkan untuk KPKBSK. Sandler dkk, membandingkan penggunaan sisplatin tunggal dengan paduan gemitabin + etoposid secara random pada penderita KPKBSK dan menyimpulkan bahwa untuk terapi lini pertama paduan gemitabin + sisplatin lebih superior dibandingkan dengan sisplatin tunggal. Namun, toksisiti hematologik terutama neutropenia grade 4 dan trombositopenia grade 4 lebih rendah pada penggunaan sisplatin tunggal.

Meskipun bervariasi tetapi toksisiti hematologi grade 3 dan 4 ditemukan pada semua paduan obat itu, trombositopenia dan anemia lebih sering ditemukan pada paduan sisplatin + gemitabin dibandingkan dengan kontrol, karena gemitabin diberikan setiap minggu sehingga pasien lebih sering kontrol (hari 1, 8 dan 15 dalam siklus 28 hari). Toksisiti gastrointestinal lebih jarang ditemukan pada paduan karboplatin + paklitaksel, demikian juga penggunaan antibiotik akibat infeksi pada pemberian kemoterapi.

Kemoterapi pada kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK)^{29,30}

Penderita karsinoma sel kecil bila tidak diobati hanya memiliki daya tahan hidup antara 6-17 minggu. Tindakan pembedahan berpengaruh kecil pada angka tahan hidup.

Kira-kira 10% penderita karsinoma sel kecil telah menderita metastasis di susunan saraf pusat (SSP) pada saat diagnosis ditegakkan dan 20-50% akan memberikan metastasis tersebut selama perjalanan penyakit. Pada penderita yang

hidup lebih dari 2 tahun, 60-80% penderita menderita metastasis ke otak. Sebagian besar obat yang digunakan pada pengobatan karsinoma anaplastik sel kecil tidak dapat menembus sawar darah otak. Penderita yang mengalami metastasis di otak biasanya juga menderita metastasis di tempat lain.

Di RS Persahabatan, Jakarta kemoterapi pada KPKSK dilakukan dengan paduan obat siklofosamid + vinkristin + adriamisin menurut anjuran UICC atau sisplatin + etoposid. Jumlah penderita jenis ini tidak begitu banyak, lagipula yang mampu menyediakan obat masih amat terbatas. Tetapi terlihat 70% penderita mengalami respons subjektif yang cukup nyata. Tampilan membaik pada 71,4% dan 14,3% mengalami kenaikan berat badan. Efek samping berupa gangguan hemopoetik dan gejala gastrointestinal terlihat pada semua kasus, 57% tidak mengalami kerontokan rambut dan respons objektif terlihat pada 70%. Dua puluh lima persen penderita hidup sampai 15 bulan dan masa tengah tahan hidup 2-5 bulan.

Telah dilakukan uji klinis beberapa jenis obat sitostatik baru untuk KPKSK seperti topotekan, irinotekan, paklitaksel, dosetaksel, vinoralibin, dan gemsitabin.

Dari berbagai uji klinis terlihat bahwa penggunaan obat baru kemoterapi pada KPKSK dapat memperpanjang angka tahan hidup. Efikasi kemoterapi irinotekan + sisplatin tiap 28 hari sebanyak 6 siklus dan radiasi 50,6 Gy pada pasien limited stage memberikan respons objektif 85%. Efikasi kemoterapi gemsitabin + sisplatin tiap 21 hari dengan siklus maksimal 6 pada penyebab yang ekstensif di dapat objektif respons 53%.

Pembedahan, radiasi

Bedah merupakan terapi utama pada KPBSK derajat I-II dan derajat IIIA yang masih dapat direseksi setelah diberikan kemoterapi neoadjuvan.

Radiasi dapat diberikan pada lesi primer dan atau lesi metastasis. Radiasi diberikan pada kasus derajat dini yang berpotensi untuk direseksi namun terdapat kontraindikasi operasi (radiasi definitif). Radiasi dapat dikombinasikan dengan kemoterapi dengan setting konkuren (bersamaan), alternating (sering seling) atau sekunsial (diberikan sebelum atau setelah kemoterapi selesai).

2.7.2 Penatalaksanaan

Kemoterapi diberikan apabila memenuhi syarat yaitu keadaan umum baik, skala Kanofsky diatas > 70 , fungsi hati, ginjal dan homeostatik (darah) baik dan masalah finansial dapat diatasi. Syarat homeostatik yang memenuhi syarat yaitu : HB $> 10\text{gr\%}$, leukosit $> 4000/\text{dl}$, trombosit $> 100000/\text{dl}$.⁹

Tabel 3 Tampilan umum berdasarkan skala Karnofsky dan WHO.⁹

Skala	Pengertian
90 – 100	Dapat beraktifiti normal, tanpa keluhan yang menetap
70 – 80	Dapat beraktifiti normal, tetapi ada keluhan berhubungan dengan sakitnya
50 – 70	Membutuhkan bantuan orang lain untuk melakukan aktifitas yang spesifik
30 – 50	Sangat bergantung pada bantuan orang lain untuk aktifitas rutin
10 – 30	Tidak dapat bangkit dari tempat tidur

Indikasi pemberian kemoterapi pada kanker paru ialah³¹ :

1. Penderita kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) tanpa atau dengan gejala.
2. Penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) yang inoperabel (stage IIIB & IV), jika memenuhi syarat dapat dikombinasikan dengan radioterapi, secara konkuren, sekuensial.
3. Kemoterapi adjuvan yaitu kemoterapi pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stage I, II dan III yang telah dibedah.
4. Kemoterapi neoadjuvan yaitu kemoterapi pada penderita stage IIIA dan beberapa kasus stage IIIB yang akan menjalani pembedahan. Dalam hal ini kemoterapi merupakan bagian terapi multimodaliti.

Penderita yang akan mendapat kemoterapi terlebih dahulu harus menjalani pemeriksaan dan penilaian, sehingga terpenuhi syarat-syarat sebagai berikut³¹ :

1. Diagnosis histologis telah dipastikan

Pemilihan obat yang digunakan tergantung pada jenis histologi. Oleh karena itu diagnosis histologis perlu ditegakkan. Apabila ahli patologi sulit menentukan jenis yang pasti, maka bagi kepentingan kemoterapi minimal harus dibedakan antara :

- Jenis karsinoma sel kecil
 - Jenis karsinoma bukan sel kecil, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma dan karsinoma sel besar.
2. Tampilan status menurut skala Karnofsky minimal 60-70 atau skala WHO
 3. Pemeriksaan darah perifer untuk pemberian siklus pertama :

Sedangkan untuk pemberian siklus berikutnya, jika nilai-nilai diatas itu lebih rendah maka beberapa jenis obat masih dapat diberikan dengan penyesuaian dosis.

4. Sebaiknya faal hati dalam batas normal
5. Faal ginjal dalam batas normal, terutama bila akan digunakan obat yang nefrotoksik. Untuk pemberian kemoterapi yang mengandung sisplatin, kreatinin klearense harus lebih besar daripada 70ml/menit. Apabila nilai ini lebih kecil, sedangkan kreatinin normal dan penderita tua sebaiknya digunakan karboplatin.

2.8 Prognosis

Secara keseluruhan prognosis kanker paru buruk. Angka harapan hidup sampai 5 tahun pasien kanker paru jenis karsinoma sel kecil dengan tahap batasan sekitar 20%, sedangkan yang tahap ekstensif sangat buruk < 1%.

Angka harapan hidup sampai 5 tahun pasien kanker paru jenis sel karsinoma bukan sel kecil bervariasi berdasarkan stadium, 60%-70% pasien dengan stadium I, dan < 1% pada pasien dengan stadium IV. Rata-rata pasien kanker paru jenis sel karsinoma bukan sel kecil yang telah bermetastase jika tidak

diterapi angka harapan hidupnya 6 bulan. Saat ini harapan hidup pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil stadium dini maupun lanjut meningkat, dari yang didapat harapan hidup pasien dengan stadium dini apabila diberikan regimen platinum-based setelah dilakukan reseksi. Terapi target juga meningkatkan harapan hidup pasien dengan stadium IV. Namun pada penyakit yang telah bernetastase hasilnya masih mengecewakan.

2.9 Komplikasi

Anemia merupakan komplikasi yang sering pada penderita kanker paru dengan prevalensi 63%. Anemia berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker. Anemia mengganggu respon pengobatan radiasi, karena anemia mengurangi kemampuan darah untuk mengangkut oksigen sehingga jaringan kekurangan oksigen. Anemia menyebabkan hipoksia tumor sehingga tumor solid resisten terhadap ionisasi radiasi dan beberapa bentuk kemoterapi.³² Penelitian retrospektif oleh Hirarki A dan Maeda T, di Jepang terhadap 611 pasien kanker paru menunjukkan bahwa kadar hemoglobin <13g/dl pada laki-laki dan <12g/dl pada perempuan berhubungan dengan menurunnya median lama hidup secara signifikan.^{33,34}

Dengan menggunakan cut of point kadar hemoglobin yang sama untuk anemia, didapatkan hasil yang tidak berbeda pada penelitian ini. Ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker paru tanpa anemia lebih baik, yaitu sebesar 33,3% dengan median lama hidup 206 hari. Sedangkan penderita dengan anemia ketahanan hidup 1 tahun hanya 13,1% dengan median lama hidup 122 hari. Meskipun demikian, ketahanan hidup 1 tahun tidak berbeda makna. Sebagian besar penderita kanker paru (79%)

mempunyai kadar albumin <3,5g/dl. Ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker paru dengan kadar albumin >3,5 g/dl lebih baik dibandingkan kadar albumin <3,5 g/dl.³⁵

Efusi pleura karena kanker paru dapat terjadi pada semua jenis histologi, tetapi penyebab yang sering adenokarsinoma. Akumulasi efusi di rongga pleura terjadi akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah karena reaksi inflamasi yang ditimbulkan oleh infiltrasi sel kanker pada pleura parietal dan atau visceral, invasi langsung tumor yang berdekatan dengan pleura dan obstruksi pada kelenjar limfe. Terdapatnya efusi pleura ganas pada kanker paru menggambarkan kondisi terminal (end stage) penyakit keganasan dengan prognosis buruk.^{10,23}

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Larry Nicholas,MD (2011), komplikasi lain dapat terjadi karena adanya metastasis seperti metastasis kelenjar getah bening sekitar 80%, hati 40%, otak 27%, pleura 21%, tulang 20%, ginjal 18%, perikardium 17%, pankreas 9%, kerongkongan 7%, tiroid dan dinding dada 5%. Dengan berbagai komplikasi seperti diatas maka pasien memiliki resiko untuk meninggal.

2.10 Penyebab kematian kanker paru

Kanker paru-paru dapat mematikan seseorang dengan berbagai cara. Obstruksi bronkus dari kanker paru-paru dapat menyebabkan pneumonia, yang dapat menyebabkan kematian secara langsung.³⁶ Kanker paru-paru dapat menyerang dan mengganggu pembuluh darah dengan adanya perdarahan yang fatal. Keadaan hiperkoagulasi dari kanker paru-paru dapat berakibat fatal paru tromboemboli.³⁶ Ini

hanya beberapa mekanisme kematian akibat kanker paru-paru, meskipun kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian kanker di seluruh dunia.

Jika tromboemboli paru merupakan penyebab kematian pada kanker paru, maka antikoagulan bisa mencegah komplikasi yang fatal tersebut. Tentu saja jika perdarahan merupakan penyebab langsung umum untuk kematian, maka antikoagulan dapat sebagai tindakan untuk memperpanjang hidup pasien dengan kanker paru-paru. Jika penyebab langsung kematian yang tidak dapat diobati, maka tenaga kesehatan harus sudah memahami tentang prognosis dan klinis yang dapat meringankan penderitaan pasien.³⁶ Penyebab paling umum kematian pada kanker paru adalah infeksi penyebab kematian 20% dari pasien. Hal ini di ikuti oleh berbagai komplikasi metastasis penyebab kematian 18% dari pasien, perdarahan paru penyebab kematian 12% dari pasien, tromboemboli paru penyebab kematian 10% dari pasien, paru difus kerusakan alveolar penyebab kematian 7% dari pasien dan penyebab lain-lain 3%.³⁷ Penyebab kematian memiliki resiko yang besar dengan memiliki berbagai komplikasi.