

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1 Definisi

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (*karsinoma bronkus/bronchogenic carcinoma*)⁷

2.1.2 Epidemiologi

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13 persen dari semua diagnosis kanker.⁸ Selain itu, kanker paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki.⁹ Di Amerika Serikat, diperkirakan terdapat sekitar 221.200 kasus baru dan 158.040 kematian akibat kanker paru pada tahun 2015.¹⁰ Di Indonesia, kanker paru merupakan jenis kanker terbanyak pada laki-laki, dan terbanyak kelima untuk semua jenis kanker pada perempuan. Kanker paru juga merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada laki-laki dan kedua terbanyak pada perempuan.¹¹

Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 RS di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan, dan merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan. Berdasarkan data hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan, lebih dari 50 persen kasus

dari semua jenis kanker yang didiagnosa adalah kasus kanker paru. Data registrasi kanker Rumah Sakit Dharmais tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) setelah kanker nasofaring (13,63%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%)⁷

2.1.3 Faktor Risiko

2.1.3.1 Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki tingkat metilasi pada gen *Ras Association domain Family 1A* (RASSF1A) yang lebih tinggi, 17,9%, dibandingkan dengan perempuan yaitu 7,5% dengan nilai $P < 0,01$.¹² dimana gen RASSF1A merupakan salah satu tumor supresor yang mengkode protein menyerupai RAS efektor protein, sehingga apabila terjadi metilasi yang menginduksi inaktivasi dari ekspresi gen tersebut maka akan menimbulkan hilangnya inhibisi pada *Cyclin D1* sehingga *cell cycle arrest* tidak terjadi. Hal ini tentunya menyebabkan sel membelah secara tidak terkendali dan menjadi kanker.

2.1.3.2 Umur

Risiko terkena kanker akan meningkat seiring bertambahnya usia. Penelitian terdahulu menunjukkan adanya kecenderungan pola merokok sesuai umur turut mempengaruhi terjadinya kanker paru. Populasi yang berumur 50-75 tahun, 77% merupakan perokok aktif ($p < 0,0003$) sedangkan pada orang yang berumur diatas 75 tahun, hanya 23% yang merupakan perokok.¹³ Populasi yang berumur 45-49 tahun menunjukkan inaktivasi gen MTHFR paling tinggi dibandingkan kelompok umur lainnya yaitu 18,5% ($P < 0,01$) yang terkait erat

dengan kebiasaan merokok. Golongan umur 50-64 tahun memiliki inaktivasi gen tertinggi pada gen *Cadherin-1* (CDH1) dan *Glutathione S-transferase* P-1 (GSTP1) sedangkan golongan umur >70 tahun memiliki kecenderungan inaktivasi gen GSTP1 dan RASSF1A tertinggi dibanding kelompok umur lainnya. Hal ini menyebabkan golongan umur diatas 45 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menderita kanker paru.¹²

2.1.3.3 Riwayat Keluarga

Berdasarkan hasil penelitian, apabila memiliki riwayat keluarga yang mengidap kanker paru-paru, akan lebih berisiko terkena penyakit tersebut lebih dini.¹⁴ Hal ini terkait dengan adanya kerentanan pada kromosom 6q23–25.¹⁵ Risiko kanker paru pada individu dengan riwayat kanker paru pada keluarga tingkat pertama (*first-degree relatives*) meningkat sebesar 50% dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga yang terkena kanker paru.

2.1.3.4 Merokok

Merokok memiliki hubungan erat dengan kejadian kanker paru. Rokok mengandung lebih dari 7.000 zat kimia, dan 69 diantaranya diakui sebagai karsinogen.¹⁶ Karsinogen yang erat kaitannya dengan kanker paru adalah 4-(*methyl-nitrosamino*)-1-(3-pyridyl)-1-butanone atau *Nicotine-derived nitrosamine ketone* (NNK), *N'-nitrosonornicotine* (NNN) dan *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH). NNK dengan dosis 1,8mg/kg dapat menginduksi kanker paru pada mencit. Estimasi dosis terendah NNK pada perokok dengan lama merokok 40 tahun adalah sekitar 1,1 mg/kg sehingga risiko terkena kanker paru akan semakin tinggi apabila waktu paparan rokok semakin lama.¹⁷ Merokok juga

mempengaruhi metilasi gen *Methylene tetrahydrofolate reductase* (MTHFR), tingkat metilasi gen MTHFR pada orang yang merokok lebih tinggi secara signifikan yaitu 72,1% ($P < 0,01$) dibandingkan dengan mantan perokok (63,8%) dan yang tidak merokok (31,6%). MTHFR merupakan produk gen yang memainkan peran sebagai methionine pool serta memastikan bahwa kadar homosistein dalam tubuh tidak mencapai level toksik. Enzim MTHFR mengkatalis sintesis metionin yang dibutuhkan dalam metabolisme S-adenosilmetionin yang memiliki peran penting pada proses metilasi DNA dan ekspresinya dapat mengubah metilasi DNA yang bersangkutan. Inaktivasi MTHFR menyebabkan penurunan signifikan *5-metilsitosin* yang akan menginduksi hipometilasi DNA yang nantinya akan mengganggu program *cell death* yang memicu perkembangan tumor.¹⁸

2.1.3.5 Paparan Pekerjaan

Faktor ini cukup memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kanker paru-paru. Dua penelitian mengungkapkan perkiraan proporsi penyebab kasus kanker paru-paru karena paparan zat saat bekerja adalah 14.5% di Inggris¹⁹ dan 12.5% pada pria di Perancis.²⁰ Zat karsinogenik tersebut antara lain asbestos, silika, radon, logam berat, dan *polycyclic aromatic hydrocarbons*.²¹

2.1.4 Klasifikasi

Secara umum, kanker paru dapat dibedakan menjadi kanker paru karsinoma sel kecil (*Small Cell Lung Cancer/ SCLC*) dan kanker paru karsinoma non-sel kecil (*Non-Small Cell Lung Cancer/ NSCLC*). NSCLC kemudian dikelompokkan menjadi *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, dan *large*

cell carcinoma.²²

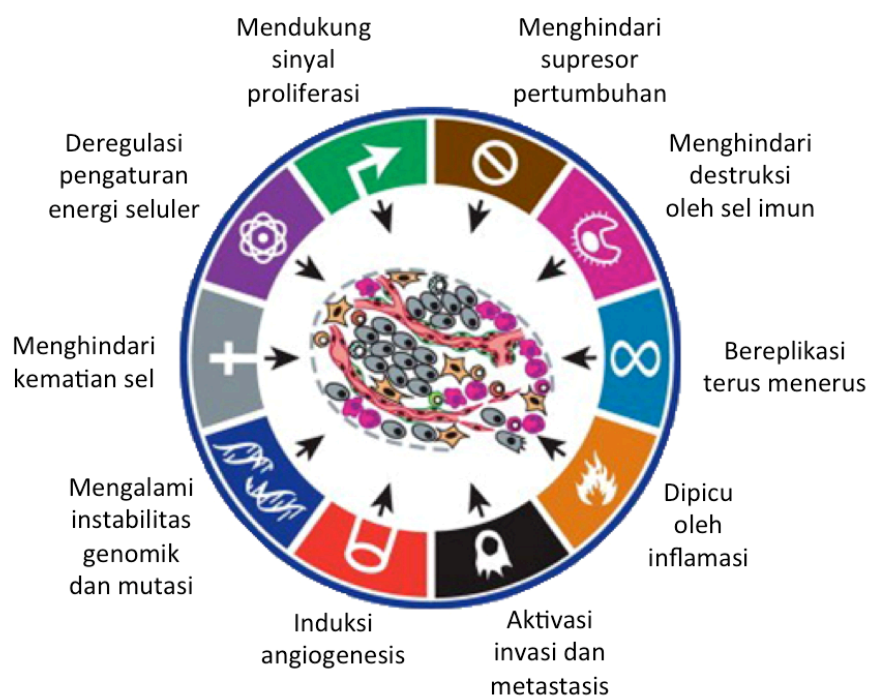
NSCLC merupakan jenis yang paling sering terjadi, yaitu sekitar 80%-85% dari seluruh kasus kanker paru.²³ Squamous-cell carcinoma meliputi 25–30% dari semua kasus kanker paru. Sel ini timbul dari sel epitel skuamosa pada bronkus bagian tengah paru-paru. Kanker subtipe ini sangat erat terkait dengan kebiasaan merokok.²⁴ Tipe paling sering dari NSCLC adalah adenokarsinoma, dengan persentase 40% dari seluruh kasus kanker paru. Sel ini berasal dari sel alveolar tipe II yang mensekresi lendir dan substansi lainnya.³ Adenokarsinoma merupakan tipe kanker paru yang paling umum terjadi pada semua orang.²⁵ Tipe ini biasanya tumbuh pada bagian tepi paru-paru.³ Dibandingkan dengan tipe kanker paru yang lain, adenokarsinoma tumbuh lebih lambat dan lebih mudah terdeteksi sebelum menyebar ke organ lain. *Large cell (undifferentiated) carcinoma* meliputi 5–10% dari seluruh kasus kanker paru, dan sangat erat terkait dengan riwayat merokok. Tipe ini seringkali tumbuh pada bagian tengah paru-paru, terkadang juga terdapat di sekitar kelenjar getah bening, dinding dada, maupun organ lain.²⁶

Tipe kedua dari kanker paru-paru adalah SCLC, yang dikelompokkan secara histologis menjadi: *pure small cell*, *mixed small cell*, dan *large cell carcinoma*. SCLC biasanya lebih agresif dari NSCLC dan sering terdapat metastasis jauh, terutama ke tulang, hepar, kelenjar adrenal, perikardium, otak, dan medula spinalis.

2.1.5 Patogenesis

Perubahan genetik dan molekuler yang terlibat dalam proses

karsinogenesis tumor epitel, termasuk paru-paru, sangat beragam dan kompleks. Karakteristik sel kanker dapat ditinjau secara sistematis menggunakan *Hallmark of Cancer* menurut Hanahan dan Weinberg, yaitu *sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, avoiding immune destruction, enabling replicative immortality, tumor-promoting inflammation, activating invasion and metastasis, inducing angiogenesis, genome instability and mutation, resisting cell death*, dan *deregulating cellular energetics*.²⁷



2.1.5.1 *Sustaining proliferative signaling* (mendukung sinyal proliferasi)

Sel kanker mengalami deregulasi sinyal pertumbuhan dan menyebabkan sinyal pertumbuhan selalu ada atau terjadi overekspresi dari reseptor sinyal pertumbuhan, yang pada akhirnya menyebabkan sel kanker berproliferasi terus menerus. Beberapa faktor pertumbuhan dan reseptor dikode oleh proto-onkogen, salah satunya adalah RAS, yang merupakan bagian dari jalur

transduksi sinyal penting. Mutasi titik gen KRAS terdeteksi pada 15% sampai 20% dari semua NSCLC dan sekitar 30% adenokarsinoma paru, dengan mutasi tersering pada kodon 12.²⁹ Mutasi KRAS sering dikaitkan dengan aktivitas merokok.

Dua reseptor faktor pertumbuhan tirosin kinase, EGFR dan Her2 / Neu, sering diekspresikan secara berlebihan di NSCLC.³⁰ Mutasi somatik EGFR dan HER2 / NEU telah dilaporkan pada pasien dengan adenokarsinoma paru yang tidak pernah merokok atau perokok ringan, perempuan, dan Etnis Asia timur.^{29,31,32} Mutasi EGFR telah terdeteksi pada 40% adenokarsinoma paru dan hanya pada 3% histologi NSCLC lainnya.³³ Mutasi tersering yang terdeteksi pada EGFR di antara pasien kanker paru-paru adalah delesi pada ekson 19 atau ekson 21.³⁴ Her2 / Neu terdeteksi pada kira-kira 30% NSCLC, dan secara signifikan lebih sering terjadi pada non-perokok (3,2%) dan pasien dengan adenokarsinoma (2,8%).²⁹

2.1.5.2 *Evading growth suppressors* (menghindari supresor pertumbuhan)

Pada keadaan normal, terdapat *tumor suppressor genes* yang berperan dalam pengaturan aktivitas pertumbuhan sel. *Tumor suppressor genes* yang sering ditemukan pada kanker paru adalah TP53 (17p13), RB (13q12), P16 (9p21), dan *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) (10q22).³⁵ Gen TP53 mengkode protein yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang dapat mendeteksi dan mengikat bagian DNA yang rusak. Urutan kromosom 17p13, lokasi lokus TP53, sering ditemukan hilang pada NSCLC (65%). Jalur p16 / *Retinoblastoma* (RB) mengatur transisi fase G1 ke S dalam siklus sel. Di sebagian besar NSCLC, jalur ini pada

umunya terganggu oleh adanya kelainan siklin D1, *Cyclin-dependent kinase-4* (CDK4) (kelainan P16 terlihat pada 30% sampai 50% kasus).

2.1.5.3 *Avoiding immune destruction* (menghindari destruksi oleh sel imun)

Seperti jenis tumor lainnya, NSCLC dapat membangun lingkungan mikro tumor immunosupresif yang kondusif terhadap pertumbuhan tumor. Sebagai contoh, tumor NSCLC telah terbukti mengandung sejumlah besar sel Treg yang mengekspresikan kadar *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4) yang tinggi pada permukaannya dan secara langsung menghambat proliferasi sel T.^{36,37} Selain itu, pada NSCLC, sel T CD8 + yang menginfiltrasi tumor telah menunjukkan peningkatan ekspresi *Programmed cell death protein 1* (PD-1), yang menandakan terganggunya fungsi imun.³⁸ Peningkatan ekspresi *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) juga ditemukan pada sel tumor NSCLC dan berhubungan dengan supresi pematangan sel dendritik,³⁹ yang pada akhirnya dapat mengganggu aktivitas imun di lingkungan mikro tumor. Hal ini disebabkan oleh kemampuan sel tumor paru untuk menghambat ekspresi pada permukaan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I/ekspresi antigen tumor, sehingga sel-sel tumor dapat menghindar dari sistem imun. Sel tumor paru juga dapat melepaskan sitokin penekan imun, termasuk IL-10 dan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β).²⁷

2.1.5.4 *Enabling replicative immortality* (bereplikasi terus menerus)

Ujung kromosom manusia (telomere) mengandung urutan heksamer TTAGGG yang berulang.⁴⁰ Pada sel normal, tidak ada aktivitas telomerase sehingga terjadi pemendekan telomer secara progresif. Hal ini menyebabkan

penuaan sel dan kematian sel secara normal. Sebagian besar sel kanker, termasuk pada NSCLC (80%), memiliki aktivitas telomerase sehingga terjadi pengulangan heksamer selama pembelahan sel, sehingga sel bereplikasi terus menerus.

2.1.5.5 *Tumor-promoting inflammation*

Terdapat 15% keganasan di seluruh dunia yang berkaitan dengan infeksi, dengan jumlah total keseluruhan 1,2 juta kasus per tahun.⁴¹ Infeksi persisten menyebabkan peradangan kronis, dimana leukosit dan sel fagosit lainnya akan memproduksi spesies reaktif oksigen dan nitrogen yang dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel yang sedang berproliferasi. Spesies reaktif oksigen dan nitrogen akan berinteraksi dengan DNA dan menyebabkan perubahan genomik permanen seperti mutasi titik, delesi, atau penataan ulang.⁴²

2.1.5.6 *Activating invasion and metastasis (aktivasi invasi dan metastasis)*

Tahap invasi dan metastasis dimulai dari lepasnya sel kanker dari tumor primernya.⁴³ Langkah awal dari pelepasan sel kanker bergantung pada molekul adhesi sel (CAMs), yang meliputi cadherin, integrin, selectin, dan superfamili immunoglobulin.⁴⁴ E-cadherin adalah mediator langsung interaksi adhesi antar sel⁴⁵ dan berfungsi dalam pengaturan sinyal intraselular. Hilangnya fungsi E-cadherin dapat disebabkan oleh mutasi atau *gene silencing*.⁴⁶ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa penurunan atau tidak adanya E-cadherin berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan NSCLC.⁴⁷

2.1.5.7 *Inducing angiogenesis (induksi angiogenesis)*

Nutrisi dan oksigen yang diberikan oleh pembuluh darah sangat penting untuk kelangsungan hidup sel. Oleh karena itu, angiogenesis sangat penting untuk

pertumbuhan tumor. Angiogenesis melibatkan interaksi antara sel tumor, sel endotel, dan sel stroma. Sejumlah faktor angiogenik, termasuk induser dan penghambat yang mengatur proliferasi dan migrasi sel endotel, dapat dijumpai pada kanker paru-paru. Faktor pertumbuhan endotel vaskular / *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), juga dikenal sebagai faktor permeabilitas vaskular, merupakan faktor pengatur utama angiogenesis. Ekspresi VEGF yang tinggi, dilaporkan sekitar 60% dari stadium I NSCLCs, terkait erat dengan angiogenesis intratumoral dan prognosis yang buruk.⁴⁸

2.1.5.8 *Genome instability and mutation* (mengalami instabilitas genomik dan mutasi)

Sel-sel dalam tubuh mengalami mutasi untuk kemudian berkembang menjadi kanker. Sebenarnya tubuh pun memiliki fungsi untuk memperbaiki gen yang termutasi, tetapi proses tersebut terjadi sangat lambat. Sementara, sel kanker diketahui menyebabkan peningkatan mutasi untuk lebih memacu tumorigenesisnya. Mutabilitas tersebut dapat terjadi dengan peningkatan sensitivitas terhadap suatu mutagen, misalnya dengan kerusakan komponen-komponen pemelihara gen.⁴⁹

2.1.5.9 *Resisting cell death* (menghindari kematian sel)

Sel tumor sering lolos dari kematian sel terprogram atau apoptosis karena adanya gen TP53 dan proto-onkogen BCL2.⁵⁰ Ada dua jalur utama yang memediasi apoptosis: (1) jalur reseptor kematian (faktor nekrosis tumor, Fas ligand, atau reseptor TRAIL – *Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand*), yang mengaktifkan *caspase-8* dan *caspase-10*; dan (2) jalur

mitokondrial, yang mengaktifkan *caspase-9*. P53 mengaktifkan *B-cell lymphoma-2* (Bcl-2), yang menghambat apoptosis melalui jalur mitokondria. Sel tumor paru melakukan over ekspresi Bcl-2 untuk mengatasi sinyal apoptosis dari ekspresi Myc dan Ras. Studi imunohistokimia telah menunjukkan bahwa protein Bcl-2 sering diekspresikan pada NSCLC.^{51,52}

2.1.5.10 Deregulating cellular energetics (deregulasi pengaturan energi seluler)

Sel kanker dapat meningkatkan glikolisis dan uptake glukosa ke dalam sel yang menyebabkan produksi energi dalam sel kanker lebih banyak dibanding sel normal. Energi tersebut digunakan untuk sel kanker berproliferasi.

2.1.6 Tanda dan Gejala²²

Tanda dan gejala dari kanker paru meliputi : batuk, dispneu, suara serak, nyeri dada, *wheezing*, hemoptisis, mual muntah, wajah dan ekstremitas bengkak, anoreksia, penurunan berat badan, lelah, dan nyeri tulang.

2.1.7 Stadium Klinis

Penentuan stadium penyakit berdasarkan sistem TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) versi 7 tahun 2010 untuk kanker paru (ICD-10 C33-34) adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Stadium Klinis Kanker Paru

Occult Carcinoma	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0

Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3 (>7cm)	N0	M0
Stadium IIIA	T1a	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Sembarang T	N3	M0
Stadium IVA	Sembarang T	Sembarang N	M1a (pleura, paru kontralateral)
Stadium IVB	Sembarang T	Sembarang N	M1b (metastasis jauh)

Keterangan :

Status Tumor Primer (T)

Tx : Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)

T0 : Tidak tampak lesi atau tumor primer

Tis : *Carcinoma in situ*

T1 : Ukuran terbesar tumor primer ≤ 3 cm tanpa lesi invasi intra bronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris

T1a : Ukuran tumor primer ≤ 2 cm

T1b : Ukuran tumor primer >2 cm tetapi ≤ 3 cm

T2 : Ukuran terbesar tumor primer >3 cm tetapi ≤ 7 cm, invasi intrabronkus dengan jarak lesi ≥ 2 cm dari distal karina, berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif pada daerah hilus atau invasi ke pleura visera

T2a : Ukuran tumor primer >3 cm tetapi ≤ 5 cm

T2b : Ukuran tumor primer >5 cm tetapi ≤ 7 cm

T3 : Ukuran tumor primer > 7 cm atau tumor menginvasi dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, pericardium. Lesi intrabronkus ≤ 2 cm distal karina tanpa keterlibatan karina. Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif di paru. Lebih dari satu nodul dalam satu lobus yang sama dengan tumor primer.

T4 : Ukuran tumor primer sembarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinum, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esophagus, vertebral body. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor (ipsilateral).

Keterlibatan Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

Nx : Metastasis ke KGB mediastinum sulit dinilai dari gambaran radiologi

N0 : Tidak ditemukan metastasis ke KGB

N1 : Metastasis ke KGB peribronkus, hilus, intrapulmonary ipsilateral

N2 : Metastasis ke KGB mediastinum ipsilateral dan atau subkarina

N3 : Metastasis ke KGB peribronkial, hilus, intrapulmoner, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula

Metastasis (M)

Mx : Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi

M0 : Tidak ditemukan metastasis

M1 : Terdapat metastasis jauh

M1a : Metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi pericardium

M1b : Metastasis jauh ke organ lain (otak, tulang, hepar, atau KGB leher, aksila, suprarenal, dll)

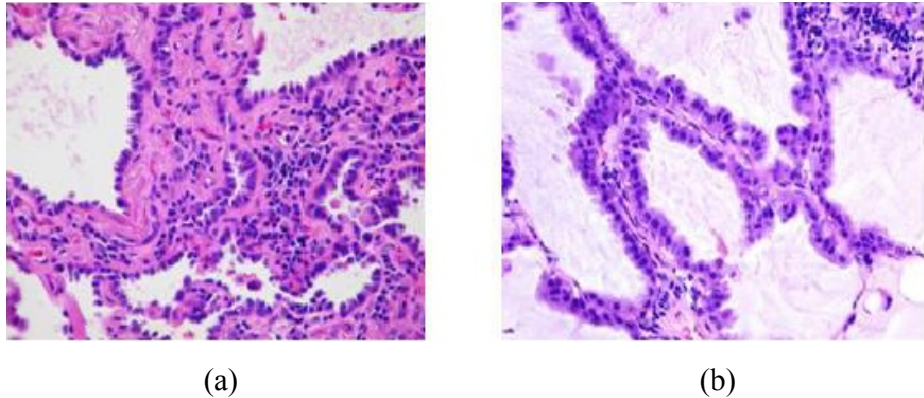
2.2 Adenokarsinoma Paru

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), *American Thoracic Society (ATS)*, dan *European Respiratory (ERS)* pada tahun 2014 mengklasifikasikan adenokarsinoma paru sebagai berikut :

a. *Preinvasive adenocarcinoma*

Preinvasive adenocarcinoma merupakan kanker paru di mana belum terjadi invasi sel kanker ke jaringan sekitar.

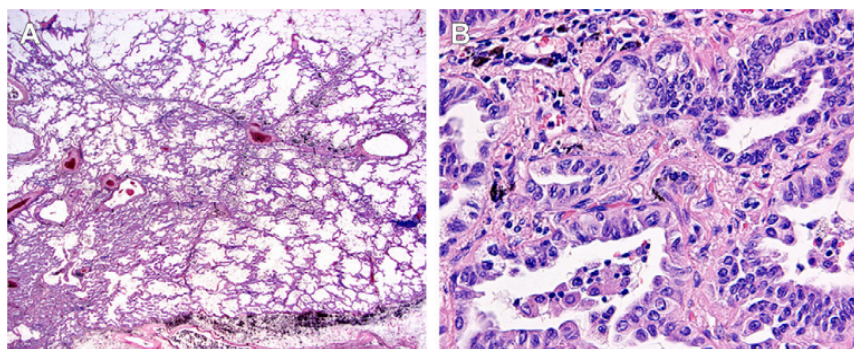
- *Atypical adenomatous hyperplasia* merupakan proliferasi sel kecil ($\leq 0,5$ cm) berupa perubahan pneumosit tipe II dan/atau sel Clara ringan hingga sedang.
- *Adenocarcinoma in situ (AIS)* merupakan neoplasia kecil ($\leq 0,3$ cm) dengan gambaran lepidic sepanjang struktur alveolus tanpa adanya invasi stroma, vaskular, atau pleural.⁵³



Gambar 2. Adenokarsinoma preinvasif
 (a) *Atypical Adenomatous Hyperplasia*, (b) Adenokarsinoma in situ

b. *Minimally invasive adenocarcinoma (MIA)*

MIA merupakan tumor dengan pola pertumbuhan lepidic yang berukuran 3 cm dan memiliki 5 mm komponen invasif. Beberapa data menggambarkan pasien dengan MIA memiliki ketahanan hidup bebas dari penyakit selama 5 tahun sebesar hampir 100%.^{54,55} Sebagian besar kasus yaitu *nonmucinous*, namun kasus *mucinous* juga dapat terjadi meskipun jarang. Pada CT Scan, MIA *nonmucinous* biasanya menunjukkan gambaran *ground-glass nodule* dengan komponen padat berukuran 5 mm atau kurang, sedangkan pada MIA *mucinous* tampak sebagai gambaran nodul padat.⁵⁴

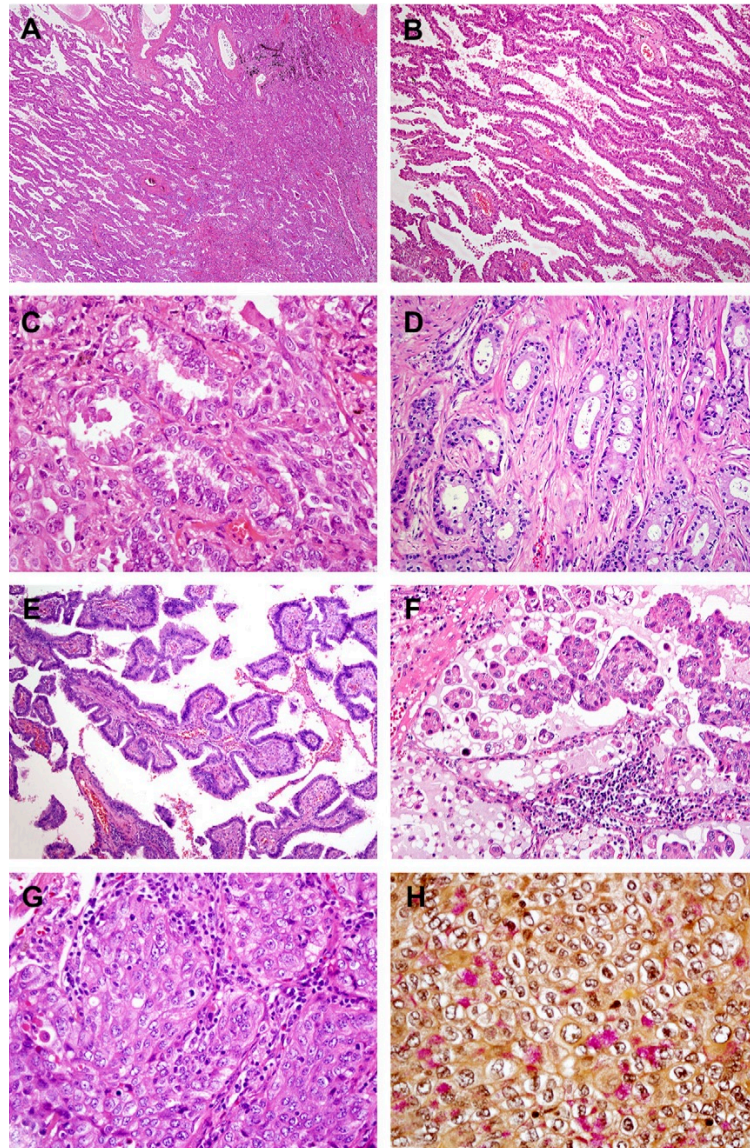


Gambar 3. *Minimally invasive adenocarcinoma* tipe *nonmucinous*.⁵⁴

c. *Invasive adenocarcinoma*

Tumor invasif menyumbang sekitar 70-90% dari total keseluruhan kasus adenokarsinoma, dan seringkali terdiri dari berbagai pola histologis.

- *LPA (Lepidic predominant adenocarcinoma)* memiliki kesamaan dengan AIS dan MIA terkait dengan pertumbuhan lepidic, namun ditambah dengan salah satu dari : fokus invasif tumor >5mm, ukuran tumor >3 cm, invasi ke pembuluh limfe, pembuluh darah, atau pleura.
- *Acinar predominant adenocarcinoma* merupakan tipe tersering, yaitu mencapai 40% dari semua kasus adenokarsinoma invasif. Tipe ini tersusun atas kelenjar berbentuk lingkaran dengan lumen yang dikelilingi oleh sel tumor.
- *Papilar predominant adenocarcinoma* menunjukkan gambaran sel glandular yang tumbuh di sepanjang inti fibrovaskular.
- Pada *solid predominant adenocarcinoma*, terlihat gambaran sel tumor berbentuk poligonal yang membentuk lapisan.
- Pola *micropapillary predominant* berkaitan dengan prognosis buruk pada stadium awal adenokarsinoma.

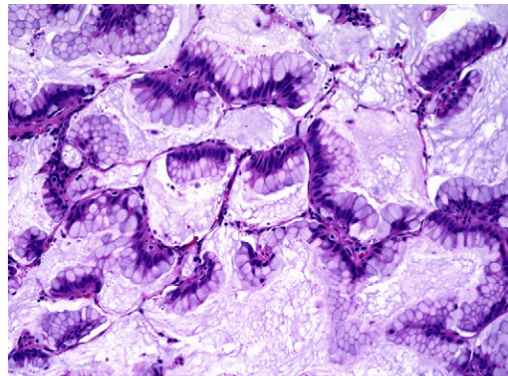


Gambar 4. *Invasive adenocarcinoma* dengan berbagai pola histologis⁵⁶

d. *Variants of invasive adenocarcinomas (VIA)*

Varian adenokarsinoma paru terdiri dari *invasive mucinous adenocarcinoma*, *colloid adenocarcinoma*, *fetal adenocarcinoma*, dan *enteric adenocarcinoma*.⁵⁴ *Invasive mucinous adenocarcinoma*, yang sebelumnya disebut dengan BAC (*bronchoalveolar carcinoma*), dipisahkan dengan *invasive adenocarcinoma* tipe *nonmucinous* karena

sering dikaitkan dengan mutasi KRAS, rendahnya faktor transkripsi tiroid-1 / *Thyroid Transcription Factor-1* (TTF-1), dan sering terjadi lesi paru multisentris. Secara histologis, tumor ini menunjukkan berbagai variasi pertumbuhan lepidic, acinar, papiler, atau micropapillary, yang terdiri dari sel kolumnar dengan mucin dan nukleus kecil yang terletak pada basal sel.⁵⁴ Pada CT Scan, didapatkan gambaran konsolidasi lokal atau multifokal dengan air bronchogram yang membentuk nodul dan konsolidasi lobaris.

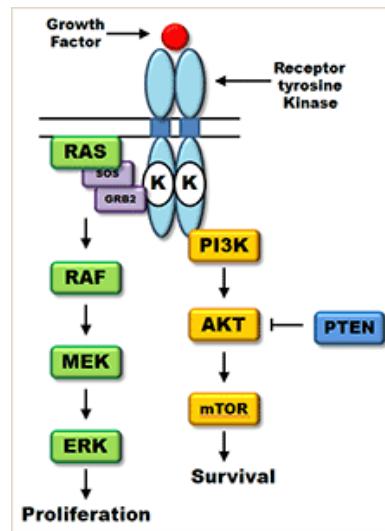


Gambar 5. *Invasive mucinous adenocarcinoma*⁵⁶

2.3 *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*

Epidermal growth factor receptor (EGFR) termasuk dalam golongan reseptor tirosin kinase (RTKs) yang mencakup tiga anggota lainnya, yaitu *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2) / ERBB2 / *Neuraminidase* (NEU), HER3 / ERBB3, dan HER4 / ERBB4. Reseptor ini terletak di membran sel dan memiliki struktur yang serupa.^{57,58} Pengikatan ligan, seperti faktor pertumbuhan epidermal / *Epidermal Growth Factor* (EGF), akan meningkatkan aktivitas tirosin kinase EGFR yang kemudian menghasilkan pengaktifan beberapa jalur *downstream* pada sel, termasuk jalur *Phosphatidylinositol-3-kinase – AKT –*

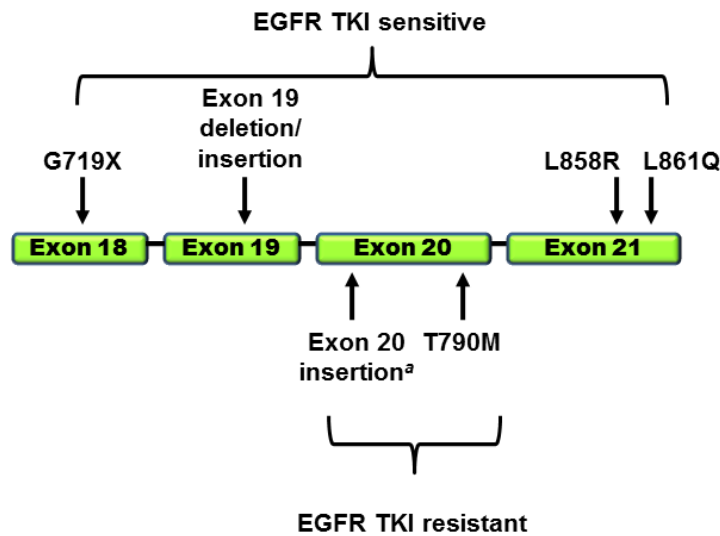
mammalian Target of Rapamycin (PI3K-AKT-mTOR), yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel, dan jalur RAS-RAF-MEK-ERK atau *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) *pathway*, yang terlibat dalam proliferasi sel.



Gambar 6. Skema jalur pensinyalan EGFR

2.3.1 Mutasi EGFR pada NSCLC

Sekitar 10% pasien dengan NSCLC di Amerika dan 35% di Asia Timur terdapat mutasi pada EGFR.^{59,60} Mutasi ini terjadi pada ekson EGFR 18-21, dan 90% nya merupakan delesi pada ekson 19 atau mutasi titik pada ekson 21 (L858R).⁶¹ Mutasi ini meningkatkan aktivitas kinase EGFR, dan menyebabkan hiperaktivasi jalur sinyal *pro-survival*. Terlepas dari faktor etnis, mutasi EGFR lebih sering ditemukan pada wanita yang tidak pernah merokok (atau kurang dari 100 batang rokok selama masa hidup pasien) dengan tipe adenokarsinoma.^{59,60}



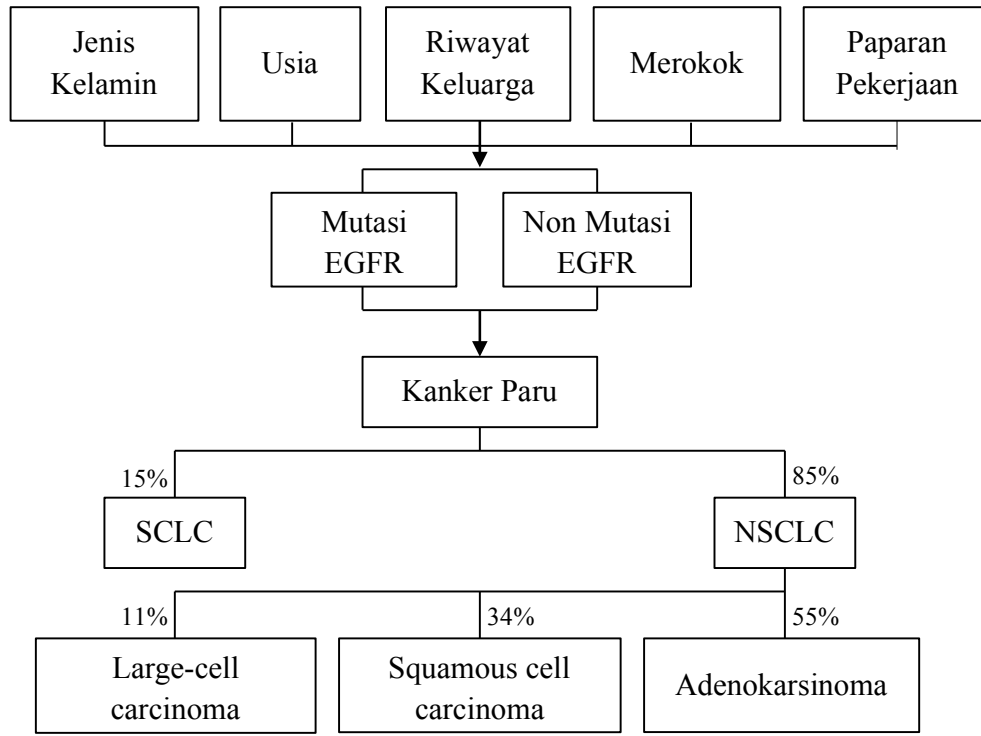
Gambar 7. Skema mutasi EGFR pada ekson 18-21.

2.3.2 Non mutasi EGFR pada NSCLC

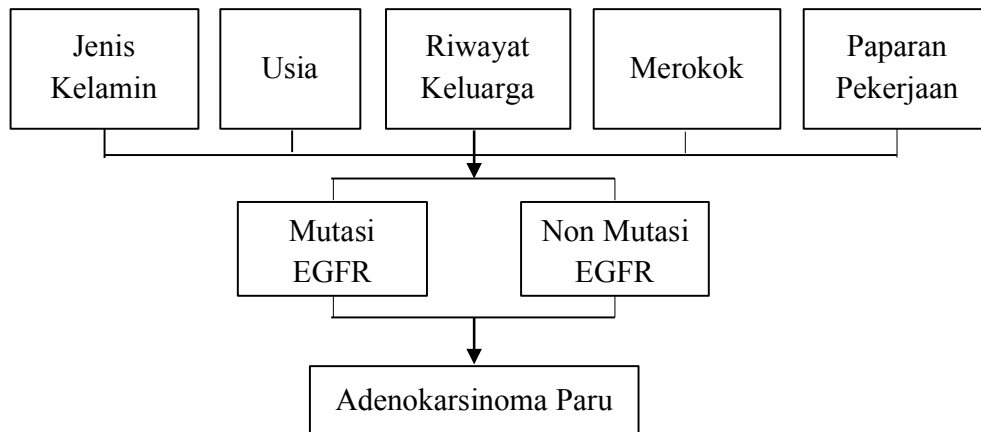
Sekitar 72-90% NSCLC tidak terdeteksi adanya mutasi EGFR.^{59,60} EGFR dengan "tidak ada mutasi yang terdeteksi" berarti bahwa tumor diuji untuk satu atau lebih mutasi EGFR dan tidak ada yang terdeteksi, yang terkadang disebut sebagai EGFR "*wild type*". Namun, kedua penamaan ini tidak harus mengacu pada hal yang sama. Sebenarnya, status mutasi EGFR harus memenuhi syarat berdasarkan metode pengujian yang digunakan. Misalnya, jika pengujian hanya mencakup sekuensing EGFR pada ekson 19 dan 21 (lokasi dari mutasi EGFR yang paling umum) dan tidak ada mutasi yang terdeteksi, maka status mutasi EGFR untuk tumor tersebut adalah "*wild type* pada ekson 19 dan 21."

Dibandingkan mutasi EGFR, non mutasi EGFR kurang sensitif terhadap TKI EGFR, erlotinib (Tarceva) dan gefitinib.⁶²

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

Terdapat perbedaan faktor risiko antara pasien adenokarsinoma paru EGFR mutasi dengan pasien adenokarsinoma paru EGFR non mutasi.