

BAB 1

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

SEJARAH

Rokok didefinisikan oleh pemerintah dalam PP. No: 81/1999 sebagai hasil olahan tembakau terbungkus, termasuk cerutu atau bentuk lainnya, yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica* dan spesies lainnya atau sintesisnya, yang mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan (Barmawi, 2001). Sedangkan masyarakat yang diketahui sebagai yang pertama kali menghisap asap tembakau yang dibakar (melalui sebuah pipa) adalah bangsa indian dari Amerika tetapi kebiasaan ini hanya dilaksanakan pada saat tertentu saja, misalnya bila terjadi persahabatan atau perdamaian antara kepala suku yang satu dengan yang lainnya. Dengan masuknya pendatang-pendatang dari eropa kebiasaan yang tadinya istimewa berubah menjadi suatu kebiasaan harian bahkan kebiasaan ini dibawa dan dikembangkan di eropa, kemudian kebiasaan baru ini di sebarluaskan keseluruh dunia terutama melalui jalur-jalur niaga (Barmawi,2001; Danusantoso,1995). Di Indonesia pada tahun 1864 di tanah deli Sumatera Utara, dihasilkan tembakau sebagai pembalut cerutu terkenal di seluruh dunia dari perkebunan tembakau Belanda. Pada tahun 1869

didirikan perusahaan rokok deli *maatschappij*, dan pada tahun 1870 berdiri home industri Haji Jamahari yang memproduksi rokok di Kudus (Barmawi,2001).

PATOLOGI

Kandungan asap rokok itu terdiri lebih dari 4000 bahan kimia (Barmawi,2001; Cogh,1995) sedikitnya 43 jenis dari bahan kimia tersebut bersifat karsinogen (Cogh,1995). Komponen komponen tersebut dibedakan dalam dua bentuk, yaitu fase gas dan fase partikulat. Fase gas, sekitar 85% dari keseluruhan komponen terdiri dari nitrosamin, nitrosopirolidin, hidrasin, vinil clorida, uretan, formaldehid, hidrogen sianida, akrolein, asetaldehid, nitrogen oksida, amonia, piridin, dan karbon monooksida. Fase partikulat sekitar 15% dari seluruh komponen terdiri dari antara lain bensopirin, dibensakridin, dibensokarbasol, piren, fluoranten, hidrokarbon aromatik, polinuklear, naftalen, nitrosamin yang tidak mudah menguap, nikel, arsen, nikotin, alkaloid tembakau, fenol dan kresol (Fajriwan,1999), banyaknya fase partikulat dalam asap rokok sebanyak 15% dan fase gas sebanyak 85% (Barmawi, 2001).

EPIDEMIOLOGI

Di Indonesia pada kelompok umur 20 tahun keatas prevalensi perokok laki-laki tiap hari merokok mencapai 61,3%, kadang-kadang merokok 7,5% dan mantan perokok 3%. Prevalensi perokok perempuan di Indonesia tiap hari merokok 1,5%, kadang-kadang merokok 0,5%, dan mantan perokok 0,2%. Prevalensi ini terus meningkat sejalan dengan meningkatnya umur, terutama pada

umur muda. Sebanyak 92,8% dari para perokok tersebut merokok di dalam rumah yang menunjukkan belum dihayatinya bahaya merokok pasif bagi para mereka yang bukan perokok (Suhardi,1999).

Penelitian yang pernah dilakukan di Amerika didapatkan hasil bahwa 90% penderita kanker paru pria dan 79% penderita kanker paru wanita adalah perokok. Dicatat 149.000 orang meninggal disebabkan oleh kanker paru pada tahun 1993 terdiri dari 93.000 orang pria dan 56.000 orang wanita (Cogh,1995). Diagnosis kanker paru baru ditegakkan pada sekitar 9000 orang penduduk Belanda tiap tahunnya, dan penyebab kematian primer 35% pria dan 8% wanita dari seluruh kematian penduduk Belanda (Bosch,1999). Ada 28 dari 100.000 kematian pria Korea dan 7 dari 100.000 kematian wanita Korea yang disebabkan kanker paru pada tahun 1996 sedangkan pada tahun 1980 hanya sekitar 3,5 dari 100.000 kematian di Korea (Jee,1999). Diperkirakan pada tahun 2000 kanker paru menyebabkan kematian 2 juta orang penduduk dunia (Cogh,1995).

Tabel 1. Tipe keganasan, frekuensi, dan kemampuan bertahan hidup penderita kanker paru (Minna,1998)

Tipe keganasan	Frekuensi %	5 year survival rate %
Adenokarsinoma	32	17
Bronkioalveolar	3	42
Karsinoma epidermoid	29	15
Karsinoma sel kecil	18	5
Karsinoma sel besar	9	11
Karsinoid	1	83
Mukoepidermoid	0,1	39
Adenoid sistik	<0,1	48

Sarkoma	0,1	30
Tumor yang lain	11	NA
Total	100	14

PERMASALAHAN

Yang dikenal dengan perokok ada dua macam yaitu perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif adalah mereka yang secara langsung menghisap asap rokok dari pembakaran tembakau dan perokok pasif adalah orang-orang yang terpapar oleh asap rokok di lingkungan (Chen,1995). Perokok pasif adalah mereka yang bernafas dengan udara yang mengandung asap rokok yang dikeluarkan oleh perokok aktif dan sisa akhir pembakaran tembakau (Fajriwan,1999; Holbrook,2000).

Kanker berasal dari bahasa latin yang berarti kepiting, sesuai dengan sifatnya melekat pada setiap bagian dan mencengkram dengan erat seperti kepiting. Kanker adalah suatu neoplasma yang ganas, dikatakan ganas bila dapat menembus dan menghancurkan struktur yang berdekatan dan menyebar ke tempat yang jauh dan dapat menyebabkan kematian. Sedangkan neoplasma secara harfiah berarti pertumbuhan baru. Menurut Wilis, neoplasma didefinisikan sebagai massa jaringan abnormal dengan pertumbuhan berlebihan dan tidak ada koordinasi dengan pertumbuhan jaringan normal, dan tetap tumbuh dengan cara berlebihan setelah stimulus yang menimbulkan perubahan tersebut terhenti. Pada dasarnya awal semua neoplasma ialah hilangnya tanggapan terhadap kendali pertumbuhan normal (Robbins,1995).

WHO menganggap ancaman tembakau dan asap rokok pada saat ini sudah merupakan sesuatu yang memerlukan perhatian besar. Tahun seribu sembilan ratus delapan puluh WHO menetapkan tema bagi hari kesehatan sedunia yaitu merokok atau sehat, pilihannya terserah anda. Dengan resolusinya nomor EB, 83 R13 bulan Januari 1989 WHO menetapkan tanggal 31 Mei 1989 sebagai *The world's 2nd no-tobacco day*. Tanggal 31 Mei ini akan diperingati setiap tahunnya di berbagai belahan dunia termasuk di Indonesia (Fajriwan,1999). Pemerintah Indonesia telah pula mengeluarkan PP. NO : 81/1999 tentang pengamanan rokok bagi kesehatan (Barmawi, 2001).

PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah dan permasalahan yang telah diuraikan diatas dirumuskan permasalahan bagaimanakah kebiasaan merokok baik yang dilakukan secara aktif maupun secara pasif dapat menimbulkan kanker paru.

TUJUAN PENULISAN

Penulisan karya tulis ini bertujuan untuk :

1. Lebih memahami pengaruh kebiasaan merokok aktif pada kanker paru
2. Lebih memahami pengaruh kebiasaan merokok pasif pada kanker paru
3. Mendorong penulis untuk menjauhkan diri dan lingkungan dari kebiasaan merokok baik secara aktif maupun secara pasif.

B. KLASIFIKASI

Secara klinis terdiri dari 2 variasi yang berbeda sifatnya sehingga berbeda pula penanganannya yaitu : *Small Cell Lung Cancer(SCLC)* dan *Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC)* (Barmawi,1991; Miller,1996).

Klasifikasi kanker paru secara histologi patologi anatomis yang saat ini digunakan diseluruh sentra paru di dunia yang dibuat oleh WHO adalah sebagai berikut:

I. Karsinoma epidermoid.

II. Karsinoma sel kecil.

1. Fusiform
2. Poligonal
3. *Lymphocyte-like*
4. lain-lain

III. Adenokarsinoma.

1. Bronkogenik (dengan atau tanpa pembentukan musin)
 - a. Asinar
 - b. Papilair
2. Bronkioalveolar

IV. Karsinoma sel besar.

1. Tumor padat dengan musin
2. Tumor padat tanpa musin
3. Sel raksasa

- 4. Sel bening
- V. Kombinasi epidermoid dan adenokarsinoma.
- VI. Tumor karsinoid.
- VII. Tumor kelenjar bronkial.
 - 1. Silindroma
 - 2. Tumor muko-epidermoid
- VIII. Tumor papiler dari epitel permukaan.
- IX. Tumor-tumor campuran dan karsinosarkoma.
- X. Sarkoma.
- XI. *unclassified*.
- XII. Melanoma (Amin,1999).

C. SISTEM PENDERAJATAN

Penderajatan kanker paru sangat penting untuk menentukan pilihan terapi yang efektif terutama kemungkinan resektabilitas dan operabilitasnya, memperkirakan prognosis, menjadi dasar dalam membuat perbandingan hasil terapi berbagai sumber dan membantu evaluasi hasil terapi atau alasan kegagalannya. Penderajatan penyakit terdiri dari 2 bagian yaitu:

- 1) Penentuan lokasi tumor (*Anatomic staging*).
- 2) Penentuan kondisi /kemampuan penderita untuk menjalani berbagai terapi anti kanker yang mungkin akan diberikan (*Physiologic staging, performance status*) (Barmawi,1991; Miller,1996; Minna,1998).

Sistem penderajatan kanker paru berdasarkan lokasi tumor (*Anatomic staging*) yang dipakai untuk NSCLC yaitu sistem penderajatan yang dibuat pada tahun 1997, sistem ini menggunakan sistem TNM. Dimana T mengidentifikasi tumor, N mengidentifikasi kelenjar getah bening regional, dan M metastasis atau anak sebar. Sistem TNM tersebut adalah sebagai berikut:

Occult Carcinoma	: TXN0M0
Derajat 0	: Tis
Derajat IA	: T1N0M0
Derajat IB	: T2N0M0
Derajat IIA	: T1N1M0
Derajat IIB	: T2N1M0
	: T3N0M0
Derajat IIIA	: T1-3N2M0
	: T3N1M0
Derajat IIIB	: T4 sembarang N M0
	: Sembarang T N3 M0
Derajat IV	: Sembarang T, sembarang N, M1

(Barmawi,1991; Miller,1996; Minna,1998)

T : Tumor primer.

To : Tak ada tumor primer.

TX : Tumor primer sulit dinilai , atau tumor primer terbukti dari penemuan sel tumor ganas pada sekret bronkopulmoner tetapi tidak tampak secara radiologis atau bronkoskopik.

- Tis : Tumor insitu.
- T1 : Tumor dengan garis tengah terbesar tidak melebihi 3 cm, dikelilingi oleh jaringan paru atau pleura viseral. Tumor invasif terbatas pada dinding bronkus yang meluas ke proksimal bronkus utama.
- T2 : Setiap tumor dengan ukuran atau perluasan sebagai berikut:
1. Garis tengah terbesar lebih dari 3 cm
 2. Mengenai bronkus utama sejauh 2 cm atau lebih distal dari karina
 3. Mengenai pleura viseral.
 4. Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif yang meluas ke daerah hilus, tetapi belum mengenai seluruh paru.
- T3 : Tumor sembarang ukuran, dengan perluasan langsung pada dinding dada, diafragma, pleura mediastinum atau tumor dalam bronkus utama yang jaraknya kurang dari 2 cm sebelah distal karina atau tumor yang berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif seluruh paru.
- T4 : Tumor sembarang ukuran, yang mengenai mediastinum atau jantung, pembuluh besar, trakea, oesofagus, korpus vertebra, karina. Tumor yang disertai dengan efusi pleura ganas atau satelit tumor nodul ipsilateral pada lobus yang sama dengan tumor primer.
- N : Kelenjar getah bening regional.
- NX : Kelenjar getah bening tak dapat dinilai.
- N0 : Tak terbukti keterlibatan kelenjar getah bening.
- N1 : Metastasis pada kelenjar getah bening peri bronkial dan/hilus ipsilateral termasuk perluasan tumor secara langsung.

N2 : Metastasis pada kelenjar getah bening mediastinum ipsi lateral dan/atau kelenjar getah bening sub karina.

N3 : Metastasis pada hilus atau mediastinum kontralateral atau kelenjar getah bening skalenus/supra klavikula ipsilateral/kontralateral.

M : Anak sebar jauh.

MX : Metastasis tak dapat dinilai.

M0 : Tak ditemukan anak sebar jauh.

MI : Ditemukan anak sebar jauh.

Metastasis tumor nodul (s) ipsilateral diluar lobus tumor primer dianggap sebagai MI (Amin,1999; Burhan,1999; Miller,1996).

Untuk SCLC digunakan penderajatan yang lebih simpel yang berasal dari *Veteran Administration Lung Cancer Study Group* yaitu :

1. *Limited Stage Disease* (LSD) : penyakit terbatas pada 1 sisi toraks dan kelenjar limfe regional (termasuk mediastinum, hilus kontra lateral dan biasanya juga kelenjar limfe supraklavikuler homolateral).
2. *Extensive Stage Disease* (ESD) (terdapat pada 70 % kasus SCLC): derajat penyakit lebih luas dari LSD di atas (Barmawi,1991).

Penderajatan fisiologik (*Phisilogic staging*) yang biasa digunakan alatnya adalah skala dari WHO (skala Karmofsky atau Zubrod-ECOG), yang berdasarkan kapada kemampuan aktifitas penderita. Skala ini penting untuk menilai prognosis penyakit setelah menjalani terapi yang akan diberikan. Hal ini terungkap dari penelitian-penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa umumnya respon kemoterapi didapatkan lebih memuaskan pada *performance status* (PS) < 2

daripada bila PS >2. Disamping itu skala ini juga penting sebagai standar dalam menilai keberhasilan terapi berbagai pusat penelitian (Barmawi,1991).

D. GEJALA DAN TANDA

Gejala dari tumor primer paru sangat bervariasi tergantung dari letak tumor tersebut di daerah sentral atau perifer (Amin,1999), juga tergantung pada penyebaran, sumbatan saluran yang berdekatan, penyebaran regional melalui jaringan nodus limpaticus, penyebarluasan secara hematogen, atau efek remote (paraneoplastik sindrom). Yang terakhir biasanya hasil dari sekresi hormon peptida oleh tumor atau hasil reaksi silang imunologis antara tumor dan antigen jaringan normal (Minna,1998). Karsinoma epidermoid dan anaplastik umumnya terletak di daerah sentral sedangkan adeno karsinoma dan karsinoma anaplastik jenis *large-cell* umumnya terletak di daerah perifer (Amin,1999). Tumor di daerah sentral disekitar bronkus umumnya memberikan gejala batuk karena iritasi intrabronkial, bising mengi dan sesak nafas karena obstruksi bronkial, nyeri dada, batuk darah karena erosi paru atau ruptur kapiler tumor intra bronkial (Cogh,1995; Amin,1999) serta kadang-kadang gejala pneumonia dengan demam, batuk dan sesak nafas. Sedangkan tumor yang terletak di daerah perifer umumnya tidak menyebabkan gejala sumbatan pada paru dan kadang-kadang tidak memberikan gejala sama sekali (Bosch,1999; Amin,1999). Tetapi bila timbul keluhan, umumnya batuk dan nyeri dada karena gesekan pleura parietal dengan dinding dada (Minna,1998; Amin,1999). *Squamus cell carcinoma* biasanya menyebabkan

pancoast's tumors, muncul di apek dari paru yang dapat menyebabkan *pancoast's syndrome* (nyeri pundak yang melibatkan pleksus brankhialis), *horner's syndrome* (melibatkan ganglia simpatis dan pengrusakan tulang rusuk terutama yang pertama dan kedua). Kanker paru juga dapat menyerang atau menekan bagian-bagian dari mediastinum termasuk nervus laringeus rekuren (biasanya yang disebelah kiri) menyebabkan suara serak/parau, nervus prenicus menyebabkan paralisis diafragma, oesofagus menyebabkan disfagia dan vena cava superior yang menyebabkan sindroma vena cava superior (Minna,1998; Cogh,1995).

Paling sedikit satu dari tiga pasien (lebih kurang 30%) dengan kanker paru mengalami penurunan berat badan (Cogh,1995). Kelainan malignitas yang tak terlihat mungkin penyebab penurunan berat badan yang paling sering ditemukan tanpa adanya keluhan dan gejala utama. Mekanisme penurunan berat badan pada penyakit kanker bervariasi dan kerap kali lebih dari satu faktor yang berperan pada gejala ini. Anoreksia biasa dijumpai tetapi peningkatan metabolisme juga memegang peranan. Faktor nekrosis tumor dan sitokin lain tampaknya memainkan peranan signifikan pada penurunan berat badan penderita kanker. Mekanisme terjadinya penurunan berat badan yang bersifat patologik mencakup asupan makanan, peningkatan laju metabolisme dan kehilangan kalori dalam urin atau tinja, yang semua ini bisa bekerja sendirian atau bersama-sama. Hampir setiap keadaan sakit yang serius dapat menyebabkan penurunan berat badan lewat efek langsung yang ditimbulkan oleh penyakit tersebut dengan menimbulkan malaise dan depresi. Tanda yang menyebabkan penurunan selera dan hilangnya jaringan terakselerasi tak dikenal. Keseimbangan nitrogen yang negatif setelah

terjadi trauma, pembedahan atau sakit yang membawa keadaan stres cenderung diperantarai glukagon dan hormon katabolik lain (Foster,2000).

Hipertrofi pulmoner osteoarthropati (*clubbing of fingers*, periostitis tulang panjang dan kadang kala poliarthritis) paling sering terlihat pada adenokarsinoma. *Squamus cell carcinoma* sering menyebabkan akhanthosis nigrikan, skeloderma, dan tylosis. Kanker paru sel kecil sering menunjukkan gejala paraneoplastik encephalomyelitis, neuropati perifer dan myopati ini berkurang dengan pengobatan pada tumor. Hiperkalsemia juga terjadi pada *squamus cell carcinoma* mencapai angka 32 % dan pada pasien kanker paru sel kecil angka tersebut mencapai 27 %, pada 55 pasien kanker paru yang memerlukan terapi hiperkalsemia 72% diantaranya menderita skuamus sel karsinoma (Cogh,1995).

Tabel 2. Gejala dan tanda dari karsinoma bronkhogenik : Korelasi patologi (Cogh, 1995)

Gejala/ Tanda/ Sindroma	Gambaran patologi
Gambaran berhubungan dengan penyakit Intrapulmoner	
Batuk	? Invasi dinding bronkus
Dyspnea	Penurunan volume sekunder akibat sumbatan
Nyeri dada	Keterlibatan saraf di paru
Hemoptosis	Invasi pembuluh paru atau bronkus
Wheeze/ stridor	Sumbatan jalan udara oleh tumor
Pneumonia	Sumbatan jalan udara oleh tumor

Bronkhiektasi atau abses	Sumbatan jalan udara oleh kanker
Kolaps lobus paru	Biasanya sumbatan jalan udara oleh tumor; kadang kala sindrom RML sekunder, metastasis ke nodus hilus.

Gambaran berhubungan dengan ekstensi langsung dari paru

Effusi pleura	Penyebaran di pleura
Hoarseness	Invasi pada nervus larygeal
Kelumpuhan diaphragma	Invasi pada nervus prenicus
Sindrom vena cava superior	Invasi atau penekanan pada SVC
Disfagia	Invasi pada oesophagus
Nyeri dada	Invasi pada dinding dada
Tamponade Jantung	Invasi pada perikardium
Nyeri atau lemah lengan atau bahu	Invasi pada pleksus brankhial
Peeusakan rusuk	Invasi pada dinding dada
Sindrom horner's	Invadi di ganglia simpatik

Dari beberapa macam manifestasi klinis tersebut yang sering dijumpai antara lain batuk mencapai 75%, BB menurun 40 %, nyeri dada 40%, sesak nafas 20%, di yogyakarta didapatkan batuk sebesar 39,13%, batuk darah 10,43%, sesak nafas 48,69%, dan nyeri dada 12,17% (Barmawi,1991).

E. DIAGNOSIS

Pada kanker paru harus ditegakkan diagnosis histologik, penentuan tipe sel kanker, dan penentuan derajat sebelum ditentukan pendekatan terapi yang paling tepat (Barmawi,1991). Alat untuk mendiagnosis kanker paru antara lain radiologi, sitologi dan bronkoskopi (Barmawi,1991; Amin,1999) dan biopsi jarum halus (Barmawi,1991). Bronkoskopi dengan biopsi merupakan teknik yang paling berhasil untuk mendiagnosis karsinoma sel skuamosa yang umumnya terletak sentral (Barmawi,1991). Ditemukannya nodul yang soliter dan terbatas yang disebut *coin lesion* pada sinar X dada sangat penting dan mungkin merupakan petunjuk penyebaran suatu keganasan di paru atau ditempat lain, meskipun dapat ditemukan juga pada keadaan lain. Pengambilan foto sinar X dada serial setiap 4-6 bulan sekali dapat mendiagnosis dini adanya kanker paru bila lesi mempunyai diameter lebih dari 1 cm. Tomografi yang dilengkapi dengan komputer membantu untuk memastikan lesi yang dicurigai lebih lanjut (Amin,1999).

Pemeriksaan sitologi sputum efektif pada tumor yang letaknya endobronkial dan biasanya dibuat 3 contoh spesimen. Perlakuan ini pada mereka yang kita curigai memberikan hasil 30% pada mereka yang tanpa gejala, 50% bila ada riwayat batuk dan 70% bila adanya riwayat batuk darah. Sedangkan *bronkial brushing* dan biopsi memberikan hasil 70% (Barmawi,1991).

Bronkoskopi berfluorensi merupakan metode baru yang dikembangkan dan diharapkan dapat meningkatkan deteksi dini kanker paru sebelum bermetastasis (Minna,1998). Biopsi jarum halus kelenjar getah bening skalenus

dapat untuk mendiagnosis kanker yang tidak tercapai oleh bronkoskopi (Barmawi,1991; Amin,1999).

Petanda serologis yang dapat digunakan untuk pemeriksaan kanker paru adalah *Cyfra 21-1*, *Tissue polypeptide antigen*(TPA), *Tissue polypeptide specific*(TPS), *Carcinoembryonic antigen*(CEA), *Neuron specific enolase*(NSE), dan *Squamous cell carcinoma related-antigen*(SCC-ag). *Cyfra 21-1* relatif spesifik untuk NSCLC jenis karsinoma sel skuamosa, CEA untuk NSCLC jenis adenokarsinoma dan NSE untuk SCLC. *Cyfra 21-1*, TPA dan TPS merupakan petanda sitokeratin yang terdapat pada suatu keganasan paru. *Cyfra 21-1* merupakan produk sel yang menunjukkan destruksi dan dapat mendeteksi fragmen sitokeratin sub unit 19 pada epitel jaringan. TPA dapat mendeteksi sitokeratin 8 dan 19, sedangkan TPS dapat mendeteksi terutama sitokeratin 18. *Cyfra 21-1* merupakan pilihan utama untuk NSCLC terutama pada karsinoma sel skuamosa. *Cyfra 21-1* dengan nilai batas 3,6 mg/ml mempunyai sensitivitas 52 % dan spesifisitas 87% pada kanker paru. Menurut beberapa peneliti *Cyfra 21-1* cukup bermakna sehingga dapat dipakai untuk memantau respon penderita setelah operasi, radiasi maupun kemoterapi. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) adalah glikoprotein yang terbentuk pada masa embrional. Pada orang dewasa normal perokok maupun bukan perokok kadarnya rendah yaitu dibawah 4,6 mg/ml. CEA dijumpai meningkat terutama pada karsinoma saluran cerna. Penetapan CEA tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan penyaring kanker paru, tetapi dapat dimanfaatkan sebagai petanda ganas yang lebih sensitif untuk NSCLC jenis adenokarsinoma bila dikombinasikan dengan *Cyfra 21-1* dan pada SCLC bila

dikombinasikan dengan NSE. *Neuron specific enolase* (NSE) merupakan isoenzim glikolitik enolase yang dijumpai pada sistem neuroendokrin. Pada orang sehat kadar NSE kurang dari 15 mg/ml. Kadar NSE tertinggi dijumpai pada SCLC dengan sensitivitas 70-85% pada nilai batas 12,5 mg/ml. NSE merupakan petanda ganas pilihan untuk menunjang diagnosis SCLC serta dapat digunakan dalam memantau respon pengobatan. *Squamous cell carcinoma related antigen* (SCC-ag) termasuk tumor *associated antigen* yang dapat digunakan untuk menunjang diagnosis NSCLC jenis karsinoma sel skuamosa dengan sensitivitas sekitar 25-75% dan spesifisitas 71%. SCC juga dapat dimanfaatkan untuk pemantauan respon pengobatan dan deteksi dini kekambuhan serta metastasis. Kadar SCC orang normal adalah di bawah 1,5mg/ml (Mansyur,2000).

F. TERAPI

Setelah diagnostik histologik ditegakkan dan penderajatan secara anatomis serta fisiologis terlengkapi maka pengobatan terhadap pasien kanker paru dapat di formulasikan (Minna,1998). Pemilihan jenis obat pada kemoterapi yang digunakan idealnya tergantung pada sensitifitas sel kanker paru, namun sampai saat ini pemilihan tersebut masih berdasarkan hasil empiris penelitian. Hal ini disebabkan belum banyaknya penelitian ke arah ini karena pengetahuan tentang mekanisme resistensi terhadap banyak obat anti kanker sebelumnya belum diketahui secara pasti dan pengetahuan ini baru berkembang beberapa tahun

terakhir (Barmawi,1991). Pada prinsipnya pendekatan terapi kanker paru adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Summary of treatment approach to lung cancer patients (Minna,1998)

NON SMALL CELL LUNG CANCER

Stages I and II, some IIIA

Surgical resection for stage I,II

Surgical resection with complete mediastinal lymph node dissection and consideration of neoadjuvant CT for stage IIIA disease with "minimal N2 involvement" (discovered at thoracotomy or mediastinoscopy)

Postoperative RT for patients found to have N2 disease if no neoadjuvant therapy given

Curative potential RT for "nonoperable" patients

Stage IIIA with selected types of stage T3 tumors:

Tumors with chest wall invasion (T3): en bloc resection of tumor with involved chest wall with consideration of postoperative radiotherapy

Superior sulcus (pancoast's) (T3) tumors: preoperative radiotherapy(3000-4500 cGy) followed by en bloc resection of involved lung and chest wall with consideration of postoperative radiotherapy or intraoperative brachytherapy

Proximal airway involvement (<2 cm from carina) without mediastinal nodes: sleeve resection if possible preserving distal normal lung or pneumonectomy

Stages IIIA "advanced, bulky, clinically evident N2 disease"(discovered operatively) and IIIB disease that can be included in a tolerable radiotherapy port:

Curative potential RT+CT if performance status is reasonable; otherwise, RT alone

Consider neo adjuvant CT and surgical resection for IIIA disease with advanced N2 involvement

Stages IIIB disease with carinal invasion (T4) but without n@ involvement; consider pneumonectomy with tracheal sleeve resection with direct reanastomosis to contralateral mainstem bronchus.

Stages IV and more advanced IIIB disease:

RT to symptomatic local sites

CT for patients with good performance status and evaluable lesions

Chest tube drainage of large malignant pleural effusions

Consider resection of primary tumor and metastasis for isolated brain or adrenal metastases

SMALL CELL LUNG CANCER

Limited stage (good performance status): combination CT+ chest RT

Extensive stage (good performance status): combination CT

Complete tumor responders (all stages): prophylactic cranial RT

Poor performance status patients (all) stages):

Modified dose combination CT

Palliative RT

ALL PATIENTS

Radiotherapy for brain metastases, spinal cord compression, weight-bearing lytic bony lesions (nerve paralyzes, obstructed airway, hemoptysis in NSCLC and in SCLC not responding to CT)

Encouragement to stop smoking

Perkembangan terapi gena saat ini memberikan alternatif baru terapi kanker, sejumlah pendekatan-pendekatan baru telah dihasilkan dan sedang dites pada tahapan klinis. Pendekatan terapi kanker yang paling populer dan diteliti secara luas adalah imunopotensiasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel-sel tumor berubah oleh gen-gen sitokin, termasuk IL-2, GM-CSF, dan interferon, menstimulasi respon imun ketika disuntikan kembali pada tumor asal. Mekanisme stimulasi ini berhubungan dengan sekresi terus menerus rekombinan sitokin oleh sel-sel tersebut. Imunopetensiasi juga terjadi pada rekombinasi vaksin. Pendekatan terapi gen yang paling logis mungkin adalah penggantian gen-gen supresor tumor yang hilang atau tak teraktifasi oleh mutasi. Karena pada beberapa kasus keganasan gen-gen yang terlibat telah teridentifikasi. Pada kenyataannya pertumbuhan sel tumor dapat ditekan dengan ekspresi yang berlebihan gen-gen penekan tumor yang tak terlibat secara langsung pada patofisiologi tumor. Satu lagi pendekatan yang menarik pada terapi gena kanker adalah kemoterapi genetik. Pendekatan ini telah dikenal luas, dengan cara membuat sel-sel ganas sensitif pada obat-obatan yang belum aktif. Efek potensial yang terjadi dikenal dengan "*bystander effect*", ini menjanjikan suatu peranan yang penting pada terapigen dimasa yang akan datang. Dimana terjadi karakterisasi promotor spesifik jaringan yang akan membiarkan pertumbuhan vektor-vektor pada terapi gen yang menghasilkan zat toksik spesifik pada sel kanker (Miller, 1996).

Strategi-strategi yang dilakukan dalam terapi genetis yaitu

1. Perubahan sel-sel kanker / pejamu menghasilkan sitokin / molekul lain yang mengubah respon pejamu terhadap keganasan.

2. Ekspresi antigen pada sel-sel kanker untuk menginduksi respon imun pejamu.
3. Insersi sekuen gena penekan tumo/sekuen lain untuk memperlambat laju pertumbuhan sel kanker
4. Introduksi gena-gena resistensi obat ke dalam sel normal agar dapat dilakukan kemoterpi yang lebih agresif.

Pendekatan imunoregulatorik pada point 1 dan 2 merupakan dasar bagi banyak protokol riset yang sekarang dilakukan (Beudet,2000).

Vaksinasi interferon saat ini juga sering digunakan dalam terapi kanker, interferon bukanlah satu melainkan kumpulan macam-macam biomolekul yang dibagi dalam 2 famili. Dalam interferon tipe I dibedakan atas α -interferon dan β -interferon. α -interferon diinduksi oleh berbagai tipe sel jika dipaparkan pada virus. β -interferon terutama dibuat oleh fibriblas dan sel epitel juga sebagai reaksi terhadap virus. γ -interferon atau tipe II merupakan produksi limfosit T yang diaktifkan dari sel Natural Killer (NK) (Melief,1999).

Meskipun interferon mula-mula diteliti untuk sifat anti viralnya, ternyata mereka juga efektif pada beberapa kalinan malignan. Yang waktu itu paling banyak diteliti mengenai efek teraupetiknya adalah interferon α rekombinan. Belakangan dalam suatu percobaan yang dilakukan WHO terapi interferon sebagai adjuvan ternyata bahwa ketahana hidup penderita melanoma telah meningkat (Melief,1999)

Interferon α rekombinan sering digunakan sebagai terapi tunggal pada keganasan hematologi dan tumor-tumor solid. Mekanisme aksi dari interferon ini

masih sedikit dimengerti tetapi diketahui ini mengaktifasi transkripsi sejumlah gen-gen selular. Interferon juga menghambat sintesis sejumlah protein yang sensitif pada sel-sel target tumor. Interferon α dapat diberikan secara parenteral melalui intravena, intramuskular, subkutan, dan intracavitas. Cara yang terbaik adalah subkutan karena memiliki durasi aksi yang paling lama. Dosis yang diberikan sangat bervariasi tergantung dari tipe kankernya. Pada dosis yang kecil interferon memiliki efek samping demam dan menggigil pada beberapa pemberian pertama, sedangkan dosis yang tinggi dapat menyebabkan aritmia jantung, mual, muntah, leukopeni, myalgia, protein uri dan disfungsi hepar. (Salmen,1996).