

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh aktivasi atau mutasi gen seluler abnormal yang mempengaruhi mitosis sel dan pertumbuhan (Guyton & Hall, 2016). Terdapat berbagai macam jenis penyakit kanker, salah satunya kanker paru. Kanker paru meliputi keganasan di paru primer maupun metastasis. Keganasan yang berasal dari paru itu sendiri disebut keganasan primer sedangkan yang berasal dari luar paru disebut keganasan metastasis (Thai *et al.*, 2021).

Kanker paru, jenis kanker yang paling sering didiagnosis, merupakan salah satu penyebab dari morbiditas dan mortalitas di dunia. Diperkirakan 2 juta kasus baru dan 1,76 juta kematian setiap tahun. Kondisi inilah yang menjadikan kanker paru paling sering didiagnosis. Lebih dari separuh penyebab kematian di wilayah Asia dikarenakan kanker. Persentase untuk terdiagnosis kanker paru mencapai hingga 13% dari kanker yang lain. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) 2015, kanker paru merupakan jenis kanker yang paling banyak didiagnosis pada laki-laki di Indonesia, dan menempati urutan kelima untuk semua jenis kanker yang paling banyak didiagnosis pada perempuan (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Paru, 2017). Kanker diperkirakan akan melonjak sekitar 300% di

dunia dan 70% di negara berkembang seperti di Indonesia pada tahun 2030 (Purnamawati, 2021). Di berbagai negara tercatat adanya variasi yang signifikan terhadap kanker paru dan tersebar di berbagai wilayah. Meskipun data statistik kanker pada negara berkembang dianggap kurang akurat, namun diperkirakan akan terus meningkat (Bade & Dela., 2020).

International Agency for Research on Cancer (IARC)-WHO merilis Data *Global Cancer Statistic (GLOBOCAN)*. Data tersebut menunjukkan peningkatan kasus kanker di tahun 2020 yakni 19,3 juta kasus kanker baru dan 10 juta kematian akibat kanker (Sung *et al.*, 2021). Provinsi DI Yogyakarta memiliki prevalensi yang termasuk tinggi dibandingkan provinsi lainnya, yakni 4,1% pada Riskesdas 2013 dan 4,86% pada Riskesdas 2018. Data yang diambil di Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kanker payudara adalah kanker yang terbanyak yakni sebesar 19,18%, kanker serviks sebesar 10,69%, dan kanker paru-paru sebesar 9,89%. Dapat disimpulkan bahwa dari seluruh kasus kanker posisi ketiga ditempati oleh kanker paru (Pusdatin Kemkes, 2019).

Kanker paru-paru diklasifikasikan menjadi dua kelompok secara histologis yakni kanker *Small Cell Lung Cancer (SCLC)* dan *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* (Inamura 2017). *Non-Small Cell Lung Cancer* menempati 80-85% dari semua kasus kanker paru (Inamura 2017). Secara klasik, NSCLC disubkategorikan menjadi *adenocarcinoma (ADC)*, *squamosa carcinoma cell (SQCC)*, dan karsinoma sel besar (Chen *et al.*, 2014; Inamura, 2017).

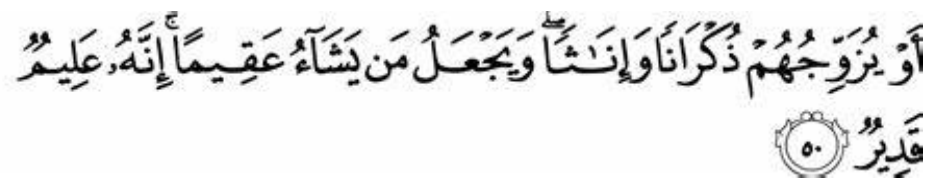
Terdapat beberapa faktor penyebab NSCLC, yaitu gen, perokok aktif maupun pasif, alkohol, gaya hidup yang buruk dan juga paparan pekerjaan. Asap rokok menjadi penyebab utama terjadinya NSCLC pada pria. Polusi udara diduga menjadi penyebab terbanyak terjadinya NSCLC pada wanita. (Molina *et al.*, 2008)

Untuk mengurangi jumlah morbiditas dan mortalitas penyakit kanker telah dilakukan berbagai upaya yaitu: dilakukan pengobatan berdasarkan pada tujuan pengobatan untuk penyembuhan penyakit, memperpanjang survival penyakit, atau menghilangkan gejala yang berhubungan dengan kondisi paliatif. Penanganan penyakit kanker dapat dilakukan melalui pembedahan, kemoterapi, radiasi, imunoterapi, dan terapi hormon (King & Robins, 2006).

Pilihan pertama untuk menangani karsinoma dapat dilakukan melalui terapi seperti tindakan pembedahan yang bertujuan untuk mendiagnosis, mengklasifikasikan, dan mengambil massa serta mencegah terjadinya komplikasi yang mungkin terjadi (Yarbro *et al.*, 2011). Selain pembedahan, kemoterapi juga menjadi pilihan dalam menangani kanker. Melalui kemoterapi, sel kanker yang membelah dengan cepat dapat dimatikan dengan cara merusak sel kanker (Yarbro *et al.*, 2011). Dikarenakan rendahnya proporsi pasien NSCLC yang memiliki *Estimated glomerular filtration rate* (EGFR) dan *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) atau skor proporsi PD-L1 lebih dari 50% (Khan *et al.*, 2019). Kemoterapi adalah terapi standar pilihan untuk semua tahap NSCLC. terapi ini mencakup pasien dengan

penyakit stadium awal yang direseksi. Namun, tingkat respons terhadap kemoterapi terapi pada pasien NSCLC adalah sekitar 20-30% (Scheff & Schneider, 2013).

Telah umum diketahui bahwa kanker tidak bisa disembuhkan. Namun segala macam penyakit dan sesulit apa pun penyembuhannya, akan enyah dan mudah dijalani atas seizin Allah swt. Seperti kisah Nabi Ibrahim dalam surat Asy-Syur 'ara / 26 : 80.



: “Dan apabila aku (Ibrahim) sakit, Dia (Allah)-lah yang menyembuhkan diriku” (QS asy-Syu'arâ'/26: 80). Ayat tersebut menjelaskan bahwa Nabi Ibrahim berkeyakinan apabila beliau merasakan sakit, maka hanya ada satu zat yang dapat memberi kesembuhan, zat itu adalah Allah swt. Hal tersebut merupakan contoh sikap tawakal seorang hamba terhadap Sang Penciptanya. Ayat tersebut selaras dengan sebuah Hadist Imam Muslim yang ‘merekam’ sebuah Hadits dari Jabir bin ‘Abdullah radhiyallahu ‘anhu, dari Rasulullah ﷺ, bahwasanya beliau bersabda, “Setiap penyakit ada obatnya. Apabila obat itu tepat untuk suatu penyakit, penyakit itu akan sembuh dengan seizin Allah ‘Azza wa Jalla’.

Perawatan untuk NSCLC telah mengalami kemajuan, namun kanker ini terus memiliki prognosis yang buruk karena kurangnya gejala sehingga

biasanya baru terdeteksi setelah mencapai stadium lanjut. Karena ada ketidaksesuaian hasil dalam stadium yang sama, muncullah permintaan untuk membuat parameter baru, terutama biomarker prediktif serum, untuk digabungkan dengan *computed tomography* dosis rendah, pemeriksaan x-ray dan tes diagnostik lainnya untuk melengkapi tumor-node-metastasis (TNM) (*National Cancer Institute, 2021*).

Sebuah studi menyatakan bahwa inflamasi merupakan penyebab utama tumorigenesis. Sitokin inflamasi seperti IL-6 terlibat dalam perkembangan tumor dan metastasis. Studi ini melaporkan bahwa peradangan dapat memicu kanker. Neutrofil terdiri dari komponen leukosit dalam sirkulasi darah perifer. Selanjutnya, mediator inflamasi yang diproduksi oleh neutrofil dapat memodulasi jaringan dan lingkungan mikro tumor dan menginisiasi perkembangan tumor, angiogenesis, perkembangan, dan metastasis. Namun, limfosit dapat menyebabkan kematian sel sitotoksik, menghasilkan sitokin penghambat, dan mengatur aksi sel tumor. Oleh karena itu, limfosit yang lebih sedikit dapat menyebabkan respons imunologis yang lebih sedikit terhadap keganasan, yang pada akhirnya menghasilkan penekanan proliferasi tumor yang tidak terkontrol dengan baik (*Wang et al., 2020*).

Secara keseluruhan, kelangsungan hidup dari kanker paru-paru rendah (34% untuk pria dan 39% untuk wanita, rata-rata dari 2012 hingga 2014). Kelangsungan hidup pada stadium 1 adalah 81% untuk pria (rata-rata untuk tahun 2012 hingga 2014) dan 85% untuk wanita (rata-rata untuk tahun 2012

hingga 2014), tetapi kurang dari 1 dari 6 kanker paru terdiagnosis pada tahap ini. Sekitar setengah dari kanker paru-paru didiagnosis pada stadium 4. Ada kelangsungan hidup yang terus menurun dengan stadium yang semakin lanjut (Wang *et al.*, 2020)

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan rasio trombosit limfosit terhadap prognosis *2-year survival rate* pada pasien *non-small cell lung cancer* yang menjalani kemoterapi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan rasio trombosit-limfosit terhadap prognosis pada pasien *non-small cell lung cancer* yang menjalani kemoterapi.

2. Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh kemoterapi terhadap survival *non-small cell lung cancer*
- b. Untuk mengetahui persentase Rasio Trombosit Limfosit pada pasien *non-small cell lung cancer* yang menjalani kemoterapi

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Instansi

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan menentukan langkah medis pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

2. IPTEK

- a. Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan informasi atau sumber dalam melakukan penelitian dalam bidang ilmu kedokteran, khususnya hematologi dan onkologi.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberi bukti ilmiah tentang hubungan rasio trombosit-limfosit terhadap prognosis kanker dalam rangka menambah pengetahuan peneliti dan pembaca.

3. Masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai *survival rate* pasien *Non-Small Cell Lung Cancer*.

E. Keaslian Penelitian

Tahun	Judul	Hasil	Perbedaan
1. 2017	<i>The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer</i>	Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa pasien dengan kanker paru-paru dari kelompok RNL rendah memiliki tingkat <i>Overall Survival</i> (OS) yang lebih rendah daripada pasien dalam kelompok RNL tinggi.	Penelitian ini lebih terfokus pada RNL dan belum ditemukan apakah RTL saja memiliki pengaruh terhadap prognosis.
2. 2021	<i>Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for advanced non-small cell lung cancer patients with high PD-L1 tumor expression receiving pembrolizumab</i>	RNL dan RTL yang tinggi berasosiasi dengan OS yang lebih pendek pada pasien kanker paru. Pengobatan lini terdepan dengan kemoterapi berbasis platinum dan pembrolizumab meningkatkan OS pada kanker paru.	Penelitian ini membandingkan RNL dan RTL pasien yang mendapatkan kemoterapi dengan basis platinum dan pembrolizumab saja.
3. 2015	<i>Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer</i>	Subjek penelitian ini merupakan kelompok yang heterogen dimana pasien mendapatkan perawatan seperti pembedahan, kemoterapi, kemoradioterapi sehingga hubungannya dengan respon terhadap perawatan dengan RTL tidak dianalisis. Rasio trombosit-limfosit yang tinggi merupakan faktor prognostik yang lemah pada pasien <i>non-small cell lung cancer</i> .	Subjek pada penelitian yang akan dilakukan adalah pasien yang mendapatkan perawatan kemoterapi saja.