

KARSINOMA PARU

(Dibawakan pada Bandung Integrated Respiratory Care 2012)

Oleh : Bethy S. Hernowo, dr. ,Sp.PA(K),Ph.D

I. Pendahuluan

Karsinoma paru merupakan kanker yang paling sering terjadi di dunia saat ini, yaitu 12,6% dari seluruh kasus kanker baru, dan 17,8% penyebab kematian akibat kanker. Data dari *The American Cancer Society* menunjukkan bahwa pada tahun 2010 terdapat 222.530 kasus karsinoma paru baru dan 157.300 kasus di antaranya berakhir dengan kematian. Lebih dari 90% pasien berusia di atas 40 tahun pada saat terdiagnosa, namun pada beberapa kasus juga terdapat pada dewasa muda dan remaja. Angka kejadian karsinoma paru lebih sering terjadi pada pria, akan tetapi perbandingan ini mulai menurun dengan perbandingan pria : wanita adalah 1,5 : 1. Paparan asbestos, hidrokarbon polisiklik aromatik, arsen, nikel, kromium, vinil klorida, paparan radiasi (pada pekerja uranium), dan merokok merupakan faktor-faktor yang berperan dalam kasus kanker paru.^{1,2,3}

Merokok merupakan penyebab utama kanker paru. Asap rokok yang terhirup dan produk tembakau lainnya mengandung zat-zat karsinogenik, yang dapat merangsang reaksi inflamasi. Tipe histologi utama yang sering disebabkan oleh asap rokok ialah *squamous cell carcinoma*, diikuti *small cell carcinoma* dan adenokarsinoma.²

Secara klinis karsinoma paru terbagi menjadi *small cell lung cancer* (karsinoma paru sel kecil/ SCLC) dan *non small cell lung cancer* (karsinoma paru non sel kecil/ NSCLC) berdasarkan gambaran klinis, kemungkinan untuk bermetastase dan respon terhadap terapi.²

II. Klasifikasi

Klasifikasi karsinoma paru menurut WHO (2004) adalah :¹

1. *Squamous cell carcinoma*
 - a. *Papillary*
 - b. *Clear cell*
 - c. *Small cell*
 - d. *Basaloid*
2. *Small cell carcinoma*
Combined small cell carcinoma
3. *Adenocarcinoma*
 - a. *Adenocarcinoma, mixed subtyped*
 - b. *Acinar adenocarcinoma*
 - c. *Papillary adenocarcinoma*
 - d. *Bronchioloalveolar carcinoma*

- Nonmucinous*
- Mucinous*
- Mixed nonmucinous and mucinous or intermediate*
- e. *Solid adenocarcinoma*
 - Fetal adenocarcinoma*
 - Mucinous ("colloid") carcinoma*
 - Mucinous cysadenocarcinoma*
 - Signet ring adenocarcinoma*
 - Clear cell adenocarcinoma*
- 4. *Large cell carcinoma*
 - a. *Large cell neuroendocrine carcinoma*
 - Combined large cell neuroendocrine carcinoma*
 - b. *Basaloid carcinoma*
 - c. *Lymphoepithelioma-like carcinoma*
 - d. *Clear cell carcinoma*
 - e. *Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype*
- 5. *Adenosquamous carcinoma*
- 6. *Sarcomatoid carcinoma*
 - a. *Pleomorphic carcinoma*
 - b. *Spindle cell carcinoma*
 - c. *Giant cell carcinoma*
 - d. *Carcinosarcoma*
 - e. *Pulmonary blastoma*
- 7. *Carcinoid tumor*
 - a. *Typical carcinoid*
 - b. *Atypical carcinoid*
- 8. *Salivary gland tumours*
 - a. *Mucoepidermoid carcinoma*
 - b. *Adenoid cystic carcinoma*
 - c. *Epithelial-myoepithelial carcinoma*
- 9. *Preinvasive lesions*
 - a. *Squamous carcinoma in situ*
 - b. *Atypical adenomatous hyperplasia*
 - c. *Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*

III. Epidemiologi

Karsinoma paru merupakan keganasan paling banyak di dunia. Angka kejadian karsinoma paru sekitar 12,6% kasus baru per tahun dan mencakup 17,8% kematian karena kanker. Terdapat sekitar 1,2 juta kasus baru karsinoma paru dan 1,1 juta kematian pada tahun 2000, perbandingan jenis kelamin (pria:wanita) adalah 2,7:1.¹

Small cell carcinoma terjadi sekitar 20%, *large cell/undifferentiated carcinoma* sekitar 9%. *Squamous cell carcinoma* pada pria terjadi sebanyak 44% dan pada wanita sebanyak 25%. *Adenocarcinoma* pada pria sebanyak 25% dan pada wanita sebanyak 42%.¹

Insidensi kanker paru juga meningkat setelah adanya bom atom Hiroshima dan Nagasaki. Kejadian kanker paru pada penambang uranium yang bukan perokok 4 kali lebih tinggi daripada populasi umum dan pada penambang uranium yang perokok sekitar 10 kali

lebih tinggi.³ Risiko kanker paru meningkat individu yang terpapar karsinogen seperti asbestos, silika, radon, campuran hidrokarbon aromatik polisiklik dan risiko akan semakin besar pada yang perokok.^{1,3}

IV. Etiologi

Penyebab karsinoma paru dapat berasal dari beberapa faktor yaitu : asap rokok (merokok), bahan industri berbahaya (radiasi, uranium, dan asbestos), polusi udara dan mutasi genetik. Bahan kimia yang spesifik dari asap rokok antara lain polisiklik aromatik hidrokarbon seperti benzo(a)pyrene dengan promotornya derivat phenol dan N-nitrosamin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1 yang merupakan karsinogen yang paling poten.^{1,2,3}

Karsinoma paru terjadi karena akumulasi kelainan genetik yang mentransformasi epitel bronkhial benigna menjadi jaringan neoplasma. Faktor-faktor lingkungan yang telah diketahui merugikan dan mempengaruhi kerusakan genetik. Mutasi TP53 adalah mutasi gen yang paling sering terjadi. Gen TP53 merupakan gen supresor tumor yang mengkode protein p53, mempunyai peranan sebagai antiproliferatif khususnya sebagai respon stres genotoksik. Mutasi TP53 terdeteksi pada 50% kasus NSCLC dan lebih dari 70% kasus SCLC.¹ Onkogen yang sering ditemui pada kanker paru yaitu c-MYC, KRAS, EGFR, c-MET, dan c-KIT. Secara umum terjadi delesi atau inaktivasi dari gen supresor tumor seperti p53, RB1, p16(INK4a) dan lokus multipel dari kromosom 3p.^{1,3}

Familial clustering diduga mempunyai predisposisi polimorfisme genetik yang berhubungan dengan enzim fase I/II dari metabolisme xenobiotik, gen perbaikan DNA dan efek adiksi dari nikotin, sedangkan enzim glutathione-S-transferases (GST) mendetoksifikasi karsinogen tembakau seperti konjugasi PAH. Individu yang kekurangan GSTM1 memiliki risiko lebih besar terhadap karsinoma paru.¹

V. Patologi

5.1. Makroskopis

Gambaran makroskopis *squamous cell carcinoma* berupa massa berwarna putih atau keabuan, padat, keras dan tampak daerah nekrosis pada bagian tengahnya. Tumor dapat membesar dan membentuk kavitas. *Squamous cell carcinoma* dapat pula ditemukan pada daerah periferal dan subpleura tetapi sering terjadi pada daerah sentral dari lobus atau segmental pada bronkus.^{1,2}

Adenokarsinoma paru secara makroskopis tampak sebagai massa kuning keabuan berbatas tidak tegas, dapat tunggal maupun multipel. Di sekitarnya banyak mengandung jaringan ikat, dapat pula terdapat cairan mukus yang lengket seperti putih telur. Biasanya terdapat skar di daerah perifer paru, tetapi kavitas jarang ditemukan. Lokasi pada umumnya di bagian perifer segmen bronkus (65% kasus), dan melibatkan pleura viseralis (77% kasus), sering berakhir dengan fibrosis pleura. Pada beberapa kasus, adenokarsinoma perifer menyebarkan secara masif ke rongga pleura dan melapisi pleura.^{1,2}

Makroskopis *small cell carcinoma*, tumor berada pada bagian sentral paru walaupun kadang dapat ditemukan di perifer. Massa berwarna putih kecoklatan, lunak, rapuh dengan nekrosis yang luas. Tumor kadang dapat menyebarkan sepanjang submukosa dan melingkari bronkus yang pada tahap akhir dapat menyebabkan sumbatan.²

Large cell carcinoma tampak sebagai massa besar di perifer, bisa mengenai subsegmental atau bronkus besar, sering menginvasi dinding dada atau struktur di sekitarnya. Pada potongan melintang tampak massa lunak, putih kecoklatan, sering disertai nekrosis, perdarahan, dan pembentukan kavitas. *Large cell neuroendocrine carcinoma* sering berlokasi di perifer, sedangkan *basaloid carcinoma* mempunyai karakteristik pertumbuhan bronkial yang eksofitik. *Adenosquamous carcinoma* biasa berlokasi di perifer paru, secara makroskopis menyerupai *non-small cell carcinoma*.²

5.2. Mikroskopis

A. Squamous cell carcinoma

Secara mikroskopis, *squamous cell carcinoma* terdiri dari sel-sel berbentuk poligonal, terdapat keratinisasi (*keratin pearl*) dan/atau *intercellular bridge*. Keduanya tergantung pada tingkat diferensiasi, yaitu *well differentiated*, *moderate differentiated* atau *poorly differentiated*.^{1,2}

B. Small cell carcinoma

Secara mikroskopis sel-sel tumor bentuk bulat, oval, berukuran kecil sebesar rata-rata 3-4x ukuran limfosit dengan pertumbuhan solid, bisa terdapat *rosette* atau *pseudorolette*, dengan membentuk struktur tubulus atau duktus dengan adanya *azzopardi* efek dan nekrosis yang luas. Sitoplasma sedikit, inti hiperkromatik, kromatin bergranul halus, anak inti tidak mencolok, mitosis banyak ditemukan.^{1,2}

Azzopardi efek merupakan efek difusi kromatin sekunder nekrosis yang menyebar ke dinding pembuluh darah berwarna sangat hematoxyphylic. *Combined small cell carcinoma* didefinisikan sebagai tumor dengan gambaran *small cell carcinoma* dengan sedikit gambaran (kurang dari 5%) *squamous cell carcinoma* atau *adenocarcinoma*.^{1,2}

C. Adenocarcinoma

Secara mikroskopik, adenokarsinoma paru memberikan gambaran yang bervariasi. Terdapat 2 bentuk morfologik dari diferensiasi glandular, yaitu pembentukan struktur tubulus atau papil-papil dan sekresi musin. Sel-sel tumor berbentuk bulat, poligonal, atau kolumnar, ditemukan berkelompok atau sendiri-sendiri. Sitoplasma bervariasi, biasanya sitoplasma relatif banyak, homogen atau granular, kadang-kadang tampak berbuih karena adanya vakuola intrasitoplasma. Inti sel biasanya tunggal, eksentrik, bentuk bulat atau oval dengan sedikit iregularitas. Dapat pula ditemukan adanya musin yang diproduksi oleh sel-sel tumor.^{1,2,3}

D. Large cell carcinoma

Large cell carcinoma adalah tumor yang berdiferensiasi buruk. Disebut *large cell carcinoma* setelah menyingkirkan komponen *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, atau *small cell carcinoma*. Sel-sel tumor tersusun membentuk *sheet* atau *nest* dari sel-sel bentuk poligonal berukuran besar, berinti vesikuler dengan anak inti prominen, dan jumlah sitoplasma moderat.^{1,2}

Large cell carcinoma mempunyai varian sebagai berikut : *large cell neuroendocrine carcinoma*, *basaloid carcinoma*, *lymphoepithelioma-like carcinoma*, *clear cell carcinoma*, *large cell carcinoma with rhabdoid phenotype*.^{1,2}

E. Adenosquamous Carcinoma

Adenosquamous carcinoma adalah karsinoma yang mempunyai komponen *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma* masing-masing paling sedikit 10%. Kedua komponen ini dapat terpisah atau bercampur.^{1,2}

VI. Sitologi

Sampel pemeriksaan sitologi diperoleh dari sputum, sekret bronkus, *bronchial brushing*, FNAB, atau cairan pleura. Dari sputum dan *bronchial brushing* 80-90% dapat

membantu menegakkan diagnosis adanya keganasan paru. FNAB biasanya dilakukan untuk karsinoma paru yang terjadi di daerah perifer. Beberapa gambaran sitologi dari karsinoma paru adalah sebagai berikut : ^{2,4,5}

- a. ***Squamous cell carcinoma***. Gambaran yang tampak pada sitologi adalah : ukuran sel yang bervariasi, ada sel berukuran besar dan ada yang kecil, khas terdapat gambaran nekrosis dan peradangan, akan tampak memberikan gambaran sel yang *bizarre*, inti sel hiperkromatis, tampak 1-2 anak inti.
- b. ***Small cell carcinoma***. Sel-sel tumor menunjukkan kelompok-kelompok yang longgar dan sel yang tersebar dengan nekrosis. Sel tumor berukuran kecil (2x ukuran limfosit), sitoplasma sedikit dan tidak mencolok, sering dengan *nuclear molding*. Inti bulat, oval atau *stretched out* (bentuk seperti wortel), kromatin bergranul halus, anak inti jarang ditemukan dengan mitosis ditemukan.
- c. ***Adenocarcinoma***. Sel-sel adenokarsinoma dapat ditemukan tunggal atau tersusun dalam tiga dimensi *morulae*, *acini*, *pseudopapillae*, *true papillae* dengan inti fibrovaskuler di pusat. Sitoplasma bervariasi, biasanya relatif banyak, tampak homogen ada juga yang bervakuola berisi musin. Sitoplasma yang bervakuola ini mendorong inti ke tepi, membentuk struktur yang disebut *signet ring cell*. Sel-sel tumor bentuknya biasanya bulat, poligonal ada juga yang kolumnar, ditemukan berkelompok atau sendiri-sendiri.
- d. ***Large cell carcinoma***. Sebagian besar kasus LCC tidak memiliki gambaran sitologi diskriminatif khusus. Kebanyakan sampel sitologi menunjukkan agregat selular, jarang sel tersebar. Tepi sel tidak jelas, membentuk agregat syncytial longgar. Inti mempunyai bentuk bervariasi dari bulat sampai sangat tidak beraturan dengan distribusi kromatin tidak teratur. Nukleolus umumnya sangat menonjol. Sitoplasma basofilik, biasanya dengan rasio inti-sitoplasma yang rendah.

VII. Imunohistokimia

Pemeriksaan marker imunologi pada karsinoma paru antara lain : ^{1,2}

1. Keratin, semua tipe karsinoma paru mengekspresikan keratin
2. Surfactan apoprotein A, setengah kasus *adenocarcinoma* dan seperempat kasus *non-small cell lung carcinoma* yang lain mengekspresikan *surfactan apoprotein A*. Pemeriksaan *surfactan apoprotein A* dapat dideteksi menggunakan antibodi PE-10

3. TTF-1 (Thyroid transcription factor-1). Tiga perempat kasus adenokarcinoma dan sebagian kecil tipe karsinoma paru yang lain mengekspresikan Thyroid Transcription factor-1. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mendeteksi metastasis karsinoma paru ke otak atau tempat lain.

Pada *squamous cell carcinoma* akan memberikan imunoreaktivitas positif pada pemeriksaan cytokeratin, TTF-1. *Small cell carcinoma* akan menunjukkan imunoreaktivitas positif pada pemeriksaan chromogranin dan sinaptophysin, TTF1. *Adenocarcinoma* memberikan imunoreaktivitas positif pada pemeriksaan EMA, CEA, CK7, TTF1. *Large cell neuroendocrin cell carcinoma* memberi imunoreaktivitas positif pada chromogranin dan sinaptophysin dan CD 56. *Adenosquamous carcinoma* menunjukkan imunoreaktivitas positif pada cytokeratin, EMA dan TTF-1.¹

Pemeriksaan imunohistokimia dengan sistem panel 6 antibodi pada karsinoma paru dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Antibodies	TTF-1	Napsin A	p63	TRIM 29	DSG 3	CK5
Lung ADC	80/115	99/115	13/115	8/115	0/115	0/115
Acc. Score	70% (6+)	86%	11.3%	7%	0%	0%
Lung SqCC	5/95	0/95	84/95	90/95	81/95	82/95
Acc. Score	5.3%	0%	88.4% 2+	94.7%	85.3% 6+	86.3%

VIII. Terapi

Operasi eksisi total melalui torakotomi dapat dilakukan bila massa tumor berukuran kecil. Pada beberapa kasus, eksisi dapat dilakukan dengan pneumonektomi, lobektomi atau reseksi segmental (jarang) tergantung letak dan tipe tumor. Terapi kombinasi antara operasi, radioterapi dan kemoterapi mampu menurunkan angka rekurensi total, namun tidak banyak mempengaruhi angka harapan hidup.^{1,2}

IX. Diagnostik Molekular

Diagnostik molekular adalah suatu proses mengidentifikasi suatu penyakit dengan pemeriksaan yang menggunakan DNA, RNA dan protein. Pemeriksaan DNA dengan menggunakan PCR dan hibridisasi, pemeriksaan RNA dengan menggunakan *microarray* dan PCR, sedangkan untuk pemeriksaan protein menggunakan pemeriksaan antibodi. Diagnostik secara molekular memiliki kegunaan secara klinis sebagai deteksi dini, diagnosis cepat, penentuan prognosis dan prediksi respon terhadap terapi.⁶ Diagnostik molekular sebagai target terapi akan mendeteksi sel yang menjadi targetnya dan fokus kepada aksinya. EGFR (*epidermal growth factor receptor*) merupakan target penting dalam kanker paru-paru, karena pada sebagian besar tumor NSCLC terjadi mutasi pada EGFR.^{6,7}

Epidermal growth factor (EGF) merupakan bagian dari keluarga EGF dan memiliki reseptor yang disebut sebagai *epidermal growth factor receptor* (EGFR). EGF bersifat *mitogenic* pada beberapa sel seperti sel epitelial, sel hepatosit dan fibroblast. Pada penyembuhan luka di kulit, EGF akan memproduksi keratosit, makrofag dan sel inflamasi lainnya untuk bekerja di luka tersebut. Dalam mekanisme kerjanya, EGF akan berikatan dengan EGFR.^{3,6}

EGFR adalah protein yang terdapat pada membran sel dan berikatan secara eksklusif dengan *growth factor* atau faktor pertumbuhan. Dalam keadaan normal, ikatan tersebut akan merangsang aktivasi enzim tirosin kinase di EGFR, dan kemudian mengaktifkan sejumlah molekul dalam sel sehingga akan mengendalikan pertumbuhan sel. Apabila terdapat EGFR yang termutasi maka sinyal EGFR akan meningkat dengan cepat. Hal ini terjadi sebagai akibat EGFR atau transduksi sinyal yang berlebihan yang dipicu oleh ikatan *growth factor* dan EGFR. Oleh karena itu, transduksi sinyal dari EGFR berperan penting pada perkembangan dan pertumbuhan sel tumor. EGFR memiliki beberapa varian yaitu : EGFR1, ERB B1 dan *simply* EGFR. Mutasi pada EGFR1 dan amplifikasinya telah dideteksi pada keganasan paru, kepala dan leher, payudara dan keganasan lainnya seperti glioblastoma.³

Dengan demikian, EGFR adalah target yang tepat sebagai terapi karsinoma paru, yang bertujuan menghambat perkembangbiakan sel kanker. EGFR juga diduga memainkan peranan penting dalam merangsang angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), memicu metastasis dan menghambat apoptosis (proses kematian sel terprogram).⁶

Dalam perkembangan penemuan biologi molekular kanker, terapi-terapi baru yang langsung bekerja pada sel kanker paru telah ditemukan. Kemajuan dalam biologi molekular ditandai dengan kemampuan untuk mengidentifikasi obat yang menyerang reseptor tumor tertentu, misalnya *epidermal growth factor reseptor* (EGFR).⁷ EGFR adalah glikoprotein

trans-membran yang pada umumnya muncul, dan merupakan anggota keluarga *growth factor* tirosin kinase. EGFR adalah salah satu dari sekian banyak reseptor dan *growth factor*-nya disandikan sebagai protoonkogen (yang merangsang pertumbuhan sel tumor). EGFR terdapat dalam banyak jaringan normal manusia, dan aktivasi protoonkogen mengakibatkan keberadaan EGFR yang berlebihan (*over-expression*) pada beberapa jenis tumor. Sebagai glikoprotein transmembran, domain ekstra seluler dari reseptor EGFR akan berikatan dengan ligand-nya yaitu TGF- (*transforming growth factor alpha*) dan EGF (*epidermal growth factor*). Begitu terjadi ikatan, EGFR di intrasel yaitu tirosin kinase menjadi aktif sehingga akan merangsang mekanisme sel yang mengatur pertumbuhan sel.³ Untuk menghambat perkembangbiakan sel dengan EGFR yang berlebihan, obat untuk menghambat EGFR telah diproduksi. Iressa (gefitinip) adalah salah satu penghambat EGFR pertama yang memberikan harapan hidup pada penderita kanker paru setelah gagal dengan kemoterapi standar.⁷

Iressa (gefitinip) merupakan terapi untuk penderita karsinoma paru dengan EGFR termutasi, yang efektif pada eksperimen *in vitro*. Sepuluh persen penderita karsinoma paru efektif dengan pemberian Iressa. *Survival rate* akan meningkat hingga 12 bulan setelah pemberian Iressa tersebut.^{6,7} Deteksi EGFR untuk keperluan terapi target dilakukan dengan teknik RT PCR /PCR dengan sampel berasal dari sediaan paraffin.

XI. DAFTAR PUSTAKA

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO, International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Press, Lyon 2004 : 10 – 23, 35 – 44, 51 – 52.
2. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 10th ed, Mosby-Year Book Inc, St. Louis, Missouri, 2011 : 366 – 384.
3. Robbin, S.L., Cotran, R.S., Kumar. V., Collins, T., *Pathology Basis Of Disease*. 8th ed, International Edition, Saunders Elsevier, USA, 2009 : 721 – 729.
4. Koss LG, *Diagnostic Cytology and Its Histopathology Bases*. 5th ed, JB Lippincot Co, Philadelphia, 2006 : 659 – 662.
5. Edmund S. Cibas, Barbara S. Ducatman : *Citologi Diagnostic Principles and Clinical Correlate* 3st ed, Saunders Company 2008 : 89-90.
6. Kovalenko S. Molecular diagnostics in practical oncology. Bioron Diagnostics GmbH. Ludwigshafen, Germany.
7. Pirker R, Herth F. J.F., Kerr K.M, Filipits M, Taron M, Gandara D, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer : results from European workshop. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010.Vol. 5(10): 1706-1713.