

Literature Review: Pengaruh Rokok terhadap Gambaran Histopatologi Kanker Paru

Marcelinus Angriawan¹ Reni Angeline² Rebecca N Angka²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Departemen Histopatologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Alamat Korespondensi: marcelinus.2018fk006@civitas.ukrida.ac.id

Abstrak

Kanker paru menempati urutan nomor dua jenis kanker yang paling sering terdiagnosis serta penyebab kematian nomor satu akibat kanker di dunia. Faktor risiko utama kanker paru adalah terdapatnya riwayat merokok pada pasien. Riwayat merokok memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi pasien kanker paru. *World Health Organization (WHO) 2015* menjelaskan terdapat lima klasifikasi dari tumor paru yaitu tumor epitelial, mesenkimal, limfohistiositik, *tumours of ectopic origin* dan tumor metastatik. Tumor epitelial merupakan kelompok tumor paru terbanyak. Tujuan dari *literature review* ini adalah untuk mengetahui apakah gambaran histopatologi pada pasien terdiagnosis kanker paru dapat dipengaruhi oleh riwayat merokok dari pasien tersebut. Metode yang digunakan pada studi ini dengan cara pencarian artikel dalam *database* jurnal penelitian, pencarian melalui internet, dan tinjauan ulang artikel menggunakan Google scholar dan Pubmed. Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan dalam *literature review* ini, dapat disimpulkan bahwa *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* varian karsinoma sel skuamosa dan *Small Cell Lung Cancer (SCLC)* yang merupakan tumor neuroendokrin adalah jenis kanker paru yang memiliki hubungan paling erat dengan riwayat merokok, namun secara keseluruhan adenokarsinoma masih menjadi jenis kanker paru dengan prevalensi terbesar yang disebabkan oleh beberapa alasan.

Kata Kunci: histopatologi, kanker paru, rokok

Literature Review: The Effect of Smoking on Histopathological Images of Lung Cancer

Abstract

Lung cancer ranks as the second most frequently diagnosed type of cancer and the number one cause of cancer deaths in the world. The main risk factor for lung cancer is the patient's history of smoking. History of smoking has an influence on the histopathological images of lung cancer patients. The World Health Organization (WHO) classified lung tumors into five groups, namely epithelial, mesenchymal, lymphohistiocytic, tumors of ectopic origin, and metastatic tumors. Epithelial tumors are the most common lung tumor group. The purpose of this literature review was to find out whether the histopathological features in lung cancer patients were influenced by smoking history. The method used in this study is by searching articles in journal databases using Google Scholar and Pubmed. Studies conducted on the literature concluded that Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) variant of squamous cell carcinoma and Small Cell Lung Cancer (SCLC) which is a neuroendocrine tumor are the types of lung cancer that have the closest relationship with smoking history. Overall, adenocarcinoma is still the type of lung cancer with the highest prevalence.

Keywords: *histopathology, lung cancer, smoking*

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*

terdapat 19,2 juta jumlah kasus baru kanker pada tahun 2020. Saat ini kanker paru menempati urutan nomor dua sebagai salah satu jenis kanker yang paling sering terdiagnosis di dunia dengan jumlah sebanyak 11,4% dari total kasus. Kanker paru adalah

How to Cite:

Angriawan, M., Angeline, R., & Angka, R. N. Literature Review: Pengaruh Rokok terhadap Gambaran Histopatologi Kanker Paru. *J Kdokt Meditek*, 2022; 28(3), 372–381. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2342/version/2333> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i3.2342>

penyebab kematian nomor satu akibat kanker di seluruh dunia. Pada data tahun 2020, sebanyak 18% dari total kematian akibat kanker adalah disebabkan kanker paru.¹

Pada tahun 2020, pasien kanker di Indonesia berjumlah 396.914 dan sejumlah 34.783 (8,8% dari total kasus) di antaranya merupakan kanker paru. Kanker paru menempati urutan nomor tiga sebagai kanker dengan insidensi paling tinggi di Indonesia dengan pembagian 74,6% laki-laki dan 25,4% perempuan. Angka kematian akibat kanker paru menempati urutan nomor satu dengan 13,1% dari total kasus. Menurut data dari Riskesdas, prevalensi tumor ganas atau kanker secara keseluruhan di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan yang cukup signifikan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018.^{1,2}

Kanker paru disebabkan oleh banyak hal, yang paling sering adalah karena pola hidup yang tidak sehat dengan kebiasaan merokok.³ Perokok dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif merupakan seseorang yang merokok secara langsung, sedangkan perokok pasif adalah seseorang yang terpapar asap rokok dikarenakan ada orang didekatnya yang sedang merokok.⁴

World Health Organization (WHO) 2015 menjelaskan terdapat lima klasifikasi dari tumor paru yaitu tumor epitelial, mesenkimal, limfohistiositik, *tumours of ectopic origin* dan tumor metastatik. Tumor epitelial merupakan kelompok tumor paru terbanyak dan dibagi lagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, tumor neuroendokrin, *large cell carcinoma*, karsinoma adenoskuamosa, *pleomorphic carcinoma*, *spindle cell carcinoma*, *giant cell carcinoma*, *carcinosarcoma*, *pulmonary blastoma*, *unclassified carcinoma*, *salivary gland-type tumours*, papilloma dan adenoma. Tumor neuroendokrin dibagi lagi menjadi *small cell carcinoma*, *large cell neuroendokrin carcinoma* dan tumor carcinoid. Jenis adenokarsinoma merupakan jenis yang terbanyak, yaitu sebesar 38-40%, diikuti karsinoma sel skuamosa 20-25%, tumor neuroendokrin 19% yang terdiri atas 14-20% *small cell carcinoma*, 3% *large cell neuroendocrine carcinoma* dan 2% *carcinoid tumor*, jenis *large cell carcinoma* 3-10% serta karsinoma adenoskuamosa 2,3% dan 5% jenis campuran.^{5,6}

Kanker Paru

Kanker paru adalah penyakit keganasan pada paru, mencakup keganasan primer dan sekunder.

Keganasan primer berasal dari paru sendiri dan keganasan sekunder merupakan metastasis atau penyebaran kanker dari organ tubuh lain ke paru, misalnya kanker payudara dan kanker kolorektal.^{7,8} Diagnosis sedini mungkin sangat membantu untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan menurunkan angka kematian.⁴ Menghindari faktor risiko penyebab terjadinya kanker paru juga bisa menjadi cara agar angka kejadiannya tidak semakin meningkat.³

Epidemiologi Kanker

Berdasarkan data dari GLOBOCAN pada tahun 2020, diperkirakan ada 19,2 juta kasus baru dan 9,9 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Kanker paru adalah jenis kanker yang paling sering terdiagnosis nomor dua di dunia setelah kanker payudara (11,4% dari total kasus), tetapi kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di dunia saat ini (18% dari total kematian akibat kanker paru). Prevalensi kanker paru di Indonesia pada tahun 2020 menempati urutan ketiga yaitu sebesar 8,8% dari total kasus. Kanker paru adalah penyebab kematian akibat kanker nomor satu di Indonesia (13,1% dari total kasus).¹

Faktor Risiko

Faktor risiko yang dapat memengaruhi terjadinya penyakit kanker paru antara lain adalah umur, jenis kelamin, pekerjaan, wilayah tempat tinggal dan yang menjadi faktor risiko paling sering adalah adanya riwayat merokok, khususnya rokok tembakau. Kecanduan merokok disebabkan oleh adanya nikotin dalam tembakau. Tar atau getah tembakau terdiri dari banyak senyawa kimia seperti hidrokarbon yang penyimpanannya sebagian besar terjadi di paru-paru dan bersifat karsinogenik sehingga dapat memicu terjadinya mutasi DNA. Mutasi DNA ini terjadi karena adanya aktivasi dari gen onkogen yang merupakan mutasi dari gen proto-onkogen dalam tubuh. Mutasi gen ini terjadi karena adanya paparan zat karsinogenik secara terus menerus dan dalam jangka waktu lama. Aktivasi gen onkogen inilah yang memicu mutasi DNA dan merupakan penyebab utama terjadinya kanker, khususnya dalam hal ini adalah kanker paru.^{4,9,10}

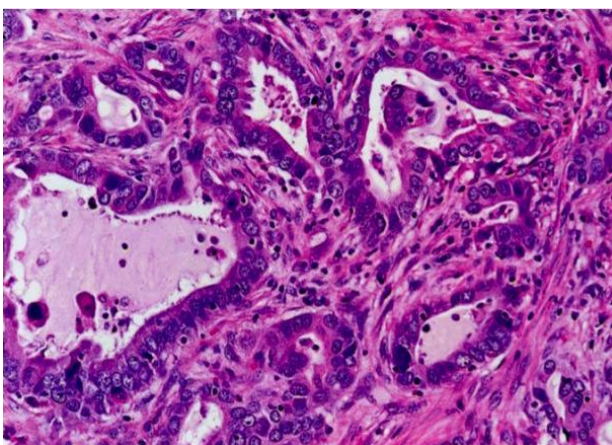
Nikotin dan asap rokok yang keluar dari tembakau melalui proses pembakaran saat merokok nantinya dihirup oleh perokok tersebut dan masuk ke dalam paru-paru. Asap rokok ini mengandung zat kimia berbahaya yaitu karbon monoksida yang merupakan gas beracun yang memiliki afinitas kuat dengan hemoglobin pada sel darah merah, yang akan

membentuk karboksihemoglobin. Senyawa lain yang terkandung dalam asap rokok adalah seperti piridin, amoniak, karbon dioksida, keton, aldehida, cadmium, nikel, zink, dan nitrogen oksida.^{4,9}

Kebiasaan merokok membawa pengaruh buruk dalam kehidupan bermasyarakat, sifat rokok yang mengakibatkan kecanduan (adiktif) secara permanen yang akan menyebabkan kebiasaan tersebut sangat sulit dihilangkan. Kebiasaan ini juga akan merugikan kesehatan orang lain karena menjadikan orang-orang di sekitar orang yang sedang merokok menjadi perokok pasif. Orang lain yang menjadi perokok pasif tersebut juga akan memiliki risiko terkena kanker paru, hal ini dikarenakan perokok pasif tidak mempunyai filter saat menghirup asap rokok dari perokok aktif yang sedang merokok didekatnya.⁹

Adenokarsinoma

Adenokarsinoma merupakan jenis NSCC yang paling sering dijumpai dan dominan sekali dialami oleh perempuan. Kanker paru jenis ini biasa dialami oleh pasien yang bukan perokok atau perokok pasif. Sekitar 38-40% dari kanker paru di dunia adalah jenis adenokarsinoma. Adenokarsinoma lebih sering ditemukan pada bagian perifer paru sehingga menyebabkan terlambatnya diagnosis dan kanker sudah bermetastasis.^{5,6,12,13} Adenokarsinoma paru merupakan tumor epitelial ganas dengan diferensiasi glandular, penghasil musin atau mengekspresikan penanda pneumosit. Tumor jenis ini mempunyai pola pertumbuhan acinar, papillary, micropapillary, lepidic dan solid (Gambar 1).¹¹



Gambar 1. Adenokarsinoma Paru dengan Pola Pertumbuhan Acinar¹⁴

Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma sel skuamosa adalah jenis NSCLC yang menyumbang 20-25% dari seluruh kanker paru di dunia. Jenis kanker ini sering dijumpai pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan dan berkaitan erat dengan merokok, khususnya yang merupakan perokok aktif. Karsinoma sel skuamosa adalah jenis kanker yang terbanyak muncul pada bronkus utama dan dapat menyebar ke kelenjar getah bening di sekitarnya sehingga menimbulkan gejala. Karsinoma sel skuamosa merupakan tumor epitelial ganas berkeratin maupun tidak berkeratin namun tetap dapat mengekspresikan penanda sel skuamosa.^{5,6,11,12,13}

Tumor Neuroendokrin

Tumor neuroendokrin dibagi lagi menjadi tiga jenis. Jenis ini terdiri atas *small cell carcinoma*, *large cell neuroendokrin carcinoma* dan tumor carcinoid. Berikut adalah penjelasan mengenai jenis tumor neuroendokrin tersebut:¹³

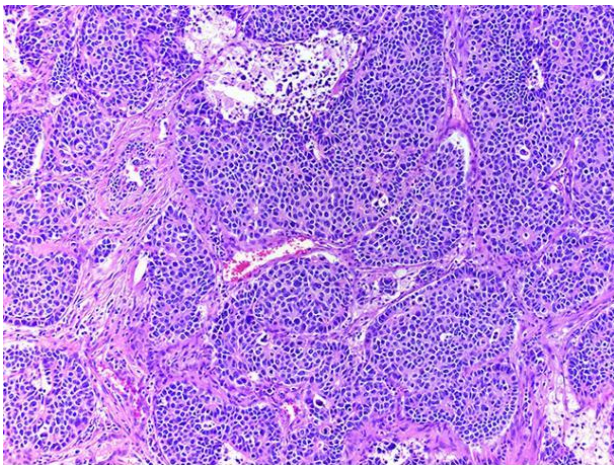
1. *Small Cell Carcinoma*

Small cell carcinoma menyumbang setidaknya 14-20% dari semua kanker paru yang ada dan memiliki hubungan erat dengan merokok. Lokasi yang paling umum adalah di sekitar hilus dan area tengah organ paru.^{5,6,15} *Small cell carcinoma* merupakan tumor epitelial ganas, dengan sel tumor yang berukuran kecil, bentuk bulat hingga fusiform, sitoplasma sedikit, batas antara sel tidak jelas dan memiliki kromatin halus berbentuk *salt and pepper appearance*, serta mudah ditemukan *nuclear moulding*, nekrosis luas, mitosis $> 10/2\text{mm}^2$ serta mengekspresikan penanda neuroendokrin. *Small cell carcinoma* dapat ditemukan bersamaan dengan jenis *non small cell carcinoma* lainnya, biasanya dengan adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, *large cell carcinoma* atau *large cell neuroendocrine carcinoma*. Kanker jenis ini sangat agresif, dapat tumbuh dengan cepat dan bermetastasis, tetapi berespon baik terhadap kemoterapi dan radioterapi.^{5,11,12,15}

2. *Large Cell Neuroendocrine Carcinoma*

Sama dengan *small cell carcinoma*, *large cell neuroendocrine carcinoma* sangat berkaitan dengan rokok, lebih dari 90% tumor jenis ini terjadi pada perokok berat. *Large cell neuroendocrine carcinoma* menyumbang setidaknya 3% dari semua kanker paru yang ada. Tumor jenis ini biasanya berukuran besar,

84% timbul pada perifer paru dan 63% pada lobus atas paru. *Large cell neuroendocrine carcinoma* menunjukkan morfologi neuroendokrin di mana massa tumor tersusun dalam pola *organoid*, *trabecular*, *rosette-like structures* dan *peripheral palisading* (Gambar 2). Sel tumor berukuran besar, sitoplasma sedang-banyak, anak inti ditemukan, mitosis $> 10/2\text{mm}^2$, nekrosis luas, serta mengekspresikan penanda neuroendokrin.^{6,11} Pasien dengan kanker paru jenis ini cenderung mengalami kekambuhan dan memiliki angka survival yang lebih rendah dibandingkan dengan NSCC jenis lain.¹¹

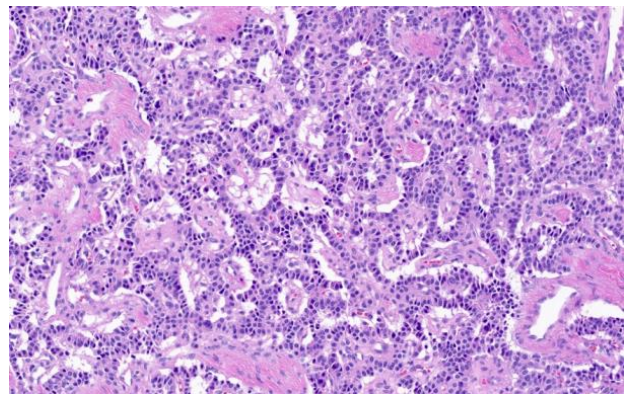


Gambar 2. *Large Cell Neuroendocrine Carcinoma* (H&E, 100x)¹⁶

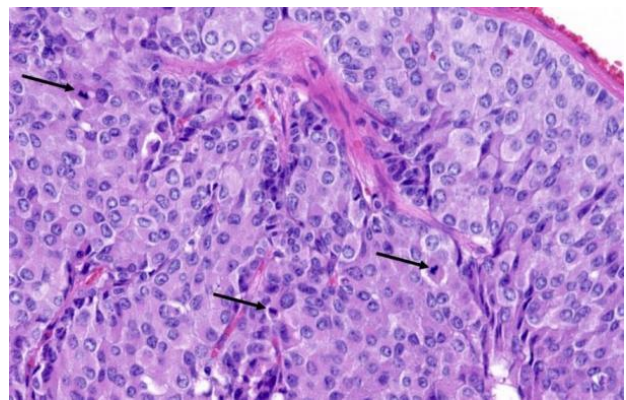
3. Tumor Carcinoid

Tumor carcinoid merupakan keganasan tumor neuroendokrin yang dibedakan menjadi *typical carcinoid* dan *atypical carcinoid*. Angka kejadian tumor carcinoid kurang dari 1-2% dari seluruh keganasan paru. *Typical carcinoid* tidak berhubungan dengan rokok, berbeda dengan jenis *atypical carcinoid* yang lebih banyak terjadi pada pasien yang merokok. Tumor carcinoid sering timbul pada area sentral traktus respirasi, walaupun sepertiga kasus juga dapat ditemukan pada bagian perifer paru. *Typical carcinoid* terutama tersusun dalam pola *organoid* dan *trabecular* di antara stroma yang banyak mengandung pembuluh darah, ditemukan adanya gambaran *rosette*, sel tumor relatif uniform, dengan kromatin *salt and pepper*, sitoplasma sedang-banyak dan eosinofilik, mitosis $< 2/2\text{mm}^2$, tidak ada nekrosis (Gambar 3). Sedangkan *atypical carcinoid* mempunyai morfologi yang serupa, namun mitosis 2-10/ 2mm^2 , serta ditemukan nekrosis. *Atypical carcinoid* mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan *typical carcinoid*, karena cenderung lebih mudah

bermetastasis (Gambar 4). *Five year survival rate* untuk pasien dengan *typical carcinoid* dan *atypical carcinoid* masing-masing adalah 90% dan 60%.^{6,14}



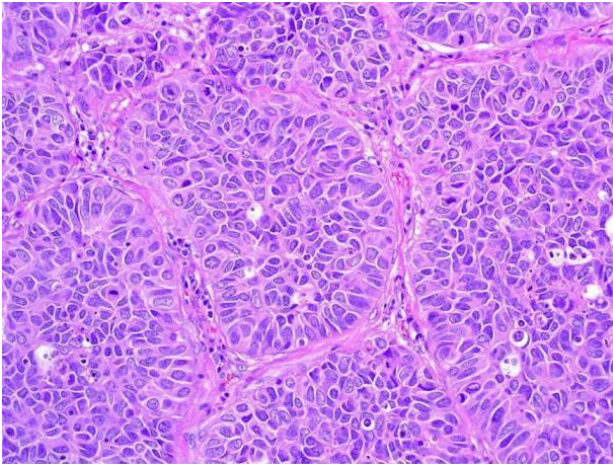
Gambar 3. *Typical Carcinoid* dengan pola *pseudogland* (H&E, 200x)¹⁷



Gambar 4. *Atypical Carcinoid*¹⁸

Large Cell Carcinoma

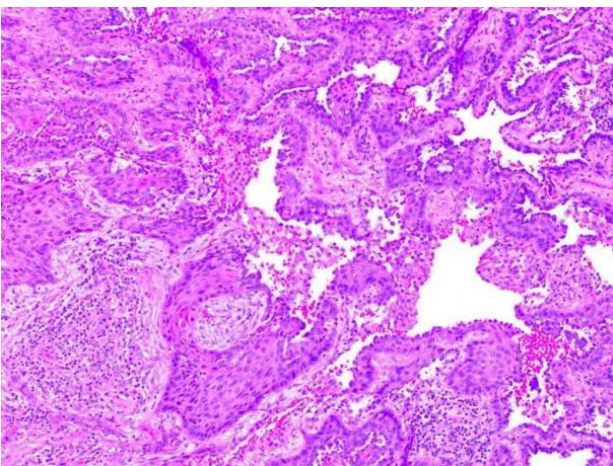
Large cell carcinoma merupakan *undifferentiated* NSCC yang jarang ditemui, hanya sekitar 3-10% dari kanker paru yang ada. Jenis ini banyak timbul pada pasien yang merokok dan massa tumor biasanya berada pada area perifer. Diagnosis kanker paru jenis ini merupakan diagnosis eksklusi, karena tidak ditemukan adanya morfologi maupun penanda dari *small cell carcinoma*, adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Untuk dapat mendiagnosis jenis ini sampel harus berasal dari jaringan reseksi paru.^{6,11} Morfologi *large cell carcinoma* berupa massa tumor yang tersusun dalam lembaran atau sarang-sarang tumor, sel berbentuk poligonal dan berukuran besar, inti sel vesikuler dengan nukleoli yang menonjol, dan jumlah sitoplasma yang sedang (Gambar 5). Kanker jenis ini cenderung berkembang pesat dan cepat bermetastasis dan memiliki prognosis yang buruk.^{5,11,12,13}



Gambar 5. *Large Cell Carcinoma* ¹⁹

Karsinoma Adenoskuamosa

Merupakan NSCLC yang paling jarang ditemui, yaitu berkisar antara 0,4 - 4% dari seluruh kanker paru. Jenis ini banyak timbul pada pasien yang merokok dan massa tumor biasanya berada pada area perifer. Karsinoma adenoskuamosa menunjukkan gabungan antara komponen karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma dengan masing-masing area komponen berjumlah minimum 10% (Gambar 6). Untuk mendiagnosis jenis ini juga harus berasal dari sampel jaringan reseksi. Karsinoma adenoskuamosa bersifat agresif dan mempunyai prognosis yang buruk, dengan *five year survival rate* setelah pembedahan hanya sekitar 40%.¹¹

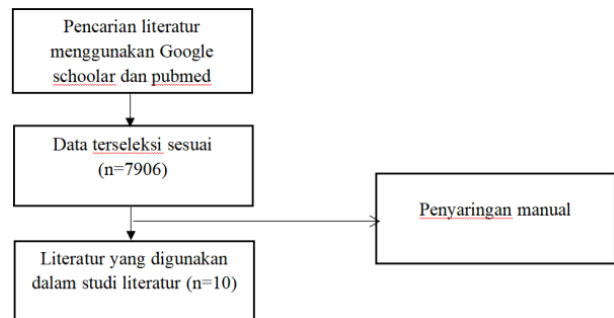


Gambar 6. Karsinoma Adenoskuamosa ²⁰

Tujuan dari *literature review* ini adalah untuk mengetahui apakah gambaran histopatologi pada pasien terdiagnosis kanker paru dapat dipengaruhi oleh riwayat merokok dari pasien tersebut.

Metodologi

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini menggunakan strategi secara komprehensif, seperti pencarian artikel dalam *database* jurnal penelitian, pencarian melalui internet, dan tinjauan ulang artikel. Pencarian *database* menggunakan situs *Google Scholar* dan *pubmed* sebagai sumber studi kepustakaan pada *literature review* ini. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu rokok, histopatologi dan kanker paru. Setelah dilakukan pencarian, terpilih 10 artikel yang dapat dianalisis melalui kesesuaian topik, metode penelitian yang digunakan, ukuran sampel dan hasilnya. Sisa artikel yang lainnya tidak bisa digunakan dikarenakan beberapa alasan seperti publikasi sudah lebih dari 10 tahun, tidak menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris dan *non-full text* artikel/jurnal.



Hasil

Tabel 1. Review Jurnal Pengaruh Rokok terhadap Gambaran Histopatologi Kanker Paru

No.	Peneliti	Metode	Subjek	Hasil
1	Tatun R, et al (2015) ²¹	Potong lintang. Berdasarkan jenis histologi adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa	93 subjek pasien kanker paru dengan riwayat merokok	Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 71 subjek (76,3%) memiliki jenis Adenokarsinoma dan sebanyak 22 subjek (23,7%) memiliki jenis karsinoma sel skuamosa
2	Patz EF, et al (2016) ²²	Retrospektif. Berdasarkan pasien kanker paru di 33 <i>medical centres</i> di US	441 subjek dengan riwayat merokok 30 pak/tahun atau apabila sudah berhenti merokok, subjek telah berhenti merokok kurang dari 15 tahun sebelum penelitian	Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 261 subjek (59,2%) memiliki jenis NSCLC, yang terbagi atas 120 subjek (27,2%) adalah adenokarsinoma, 127 subjek (28,8%) adalah karsinoma sel skuamosa dan 14 subjek (3,2%) adalah karsinoma sel besar. Sisanya yaitu sebanyak 86 subjek (19,5%) memiliki jenis kanker paru SCLC dan 94 subjek (21,3%) memiliki jenis histologis lainnya
3	Demirci E, et al (2013) ²³	Retrospektif. Berdasarkan pasien kanker paru di The Pathology Department of Ataturk Universitu in Erzurum periode 2006-2012	566 subjek pasien kanker paru yang sudah terdiagnosis klinis dan histologi	Sebanyak 296 subjek (52,2%) memiliki riwayat merokok, sebanyak 125 subjek (22%) memiliki riwayat tidak merokok dan sebanyak 145 subjek (25,6%) adalah mantan perokok. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 404 subjek (71,3%) memiliki jenis NSCLC, yang terbagi atas 66 subjek (11,7%) adalah adenokarsinoma, 256 subjek (46,1%) adalah karsinoma sel skuamosa 82 subjek (14,4%) adalah NSCLC tipe lainnya. Sisanya yaitu sebanyak 89 subjek (15,7%) memiliki jenis kanker paru SCLC dan 68 subjek (12%) memiliki jenis histologis lainnya
4	Ananda RR, et al (2018) ²⁴	Potong lintang. Berdasarkan pasien bagian paru di RSUP DR. M Djamil Padang periode 2014-2015	66 subjek yang berasal dari data sekunder status pasein kanker paru	Sebanyak 49 subjek (74,2%) memiliki riwayat merokok, sebanyak 13 subjek (19,7%) memiliki riwayat tidak merokok dan sebanyak 4 subjek (6,1%) adalah riwayat bekas merokok. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 64 subjek (97%) memiliki jenis NSCLC yang terbagi atas 22 subjek (33,3%) adalah adenokarsinoma, 12 subjek (18,2%) adalah karsinoma sel skuamosa, 0 subjek adalah karsinoma sel besar dan 30 subjek (45,5%) adalah NSCLC jenis lainnya. Sisanya sebanyak 1 subjek (1,5%) memiliki jenis kanker paru SCLC dan 1 (1,5%) subjek memiliki jenis histologis lainnya
5	Anwar A, et al (2014) ²⁵	Potong lintang. Berdasarkan rekam medis pasien yang sudah meninggal di RS Persahabatan selama tahun 2010-2011	96 subjek dengan data rekam medis dan histopatologi yang lengkap	Sebanyak 54 subjek (56,3%) memiliki riwayat merokok dan sebanyak 42 subjek (43,7%) memiliki riwayat tidak merokok. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 94 subjek (97,9%) memiliki jenis NSCLC, dan sisanya sebanyak 2 subjek (2,1%) memiliki jenis kanker paru SCLC
6	Aliya NK, et al (2019) ²⁶	Retrospektif. Berdasarkan rekam medis pasien RSUD Ulin Banjarmasin	Data rekam medik (data sekunder) pasien periode Maret 2016 - Maret	Berdasarkan riwayat merokok, sebanyak 47,05% adalah perokok aktif, sebanyak 45,1% adalah bukan perokok dan sebanyak 7,84% adalah bekas perokok. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 92,16% memiliki jenis NSCLC, yang terbagi atas 74,5% adalah adenokarsinoma, 9,8% adalah karsinoma sel skuamosa dan 7,84% adalah

		periode 2016-2018	2018 di RSUD Ulin Banjarmasin.	karsinoma sel besar. Sisanya yaitu sebanyak 7,84% memiliki jenis kanker paru SCLC
7	Dana H Putra, et al (2016) ²⁷	Retrospektif. Berdasarkan rekam medis pasien kanker paru di RSUD Dr. Soetomo periode 2011-2013	37 subjek dengan data rekam medis terdiagnosis klinis dan terbukti secara sitologi/histologi	Semua subjek adalah pasien kanker paru dengan jenis NSCLC dengan pembagian 20 subjek (54,1%) adalah adenokarsinoma, 17 subjek (45,9%) adalah karsinoma sel skuamosa dan tidak ada subjek dengan jenis karsinoma sel besar. Data riwayat merokok pasien menunjukkan bahwa 27 subjek (73%) merupakan perokok dan bukan perokok berjumlah 10 subjek (27%)
8	Remen T, et al (2018) ²⁸	Cases and controls. Berdasarkan kasus kanker paru dengan usia pasien 35-37 tahun di Montreal, Kanada periode 1996-1997	1200 subjek pasien kanker paru yang sudah terdiagnosis klinis dan histologi	Sebanyak 1150 subjek (95,84%) memiliki riwayat merokok dan sebanyak 50 subjek (4,16%) memiliki riwayat tidak merokok. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 923 subjek (76,9%) memiliki jenis NSCLC, yang terbagi atas 457 subjek (38,1%) adalah adenokarsinoma, 352 subjek (29,3%) adalah karsinoma sel skuamosa dan 114 subjek (9,5%) adalah karsinoma sel besar. Sisanya yaitu sebanyak 205 subjek (17,1%) memiliki jenis kanker paru SCLC dan 72 subjek (6%) memiliki jenis histologis lainnya
9	Cote ML, et al (2012) ²⁹	Cases and controls. Berdasarkan data pasien kanker paru dari <i>The International Lung Cancer Consortium</i> (ILCCO) sejak tahun 2004	24380 subjek pasien kanker paru yang sudah terdiagnosis klinis dan histologi.	Sebanyak 20961 subjek (86%) memiliki riwayat merokok, sebanyak 3301 subjek (13,5%) memiliki riwayat tidak merokok dan sebanyak 118 subjek (0,5%) tidak diketahui riwayat merokoknya. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 18616 subjek (76,4%) memiliki jenis NSCLC, yang terbagi atas 9285 subjek (38,1%) adalah adenokarsinoma, 5781 subjek (23,7%) adalah karsinoma sel skuamosa, 1099 subjek (4,5%) adalah karsinoma sel besar dan 2450 subjek (10,1%) adalah NSCLC tipe lainnya. Sisanya yaitu sebanyak 2358 subjek (9,7%) memiliki jenis kanker paru SCLC dan 3406 subjek (13,9%) memiliki jenis histologis lainnya
10	Arga MP M (2017) ³⁰	Potong lintang. Berdasarkan rekam medis pasien RS Wahidin Sudirohusodo periode tahun 2016	43 subjek yang berasal dari data sekunder status pasien kanker paru	Sebanyak 24 subjek (55,8%) memiliki riwayat merokok dan sebanyak 19 subjek (44,2%) memiliki riwayat tidak merokok. Jenis kanker yang didapatkan adalah sebanyak 37 subjek (86%) memiliki jenis NSCLC, yang terbagi atas 20 subjek (46,5%) adalah adenokarsinoma, 6 subjek (14%) adalah karsinoma sel skuamosa, 2 subjek (4,7%) adalah karsinoma sel besar, dan 9 subjek (20,9%) adalah NSCLC tipe lainnya. Sisanya yaitu sebanyak 6 subjek (14%) memiliki jenis kanker paru SCLC

Pembahasan

Rokok adalah salah satu faktor risiko utama dalam terjadinya kanker paru.³ Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya, pasien yang merokok ataupun mempunyai riwayat merokok memiliki pengaruh terhadap jenis kanker paru. Semakin banyak jumlah rokok yang pernah dikonsumsi maka akan semakin besar risiko terjadinya kanker paru.²¹

Menurut penelitian Ananda RR, et al (2018) dan Anwar A, et al (2014), lebih dari 97% pasien yang menjadi subjek pada penelitian tersebut adalah kanker paru jenis NSCLC.^{24,25} Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Aliya NK, et al (2019)

dengan lebih dari 92%.²⁶ Bahkan pada penelitian Dana H Putra, et al (2016), menunjukkan bahwa seluruh pasiennya memiliki jenis kanker paru tersebut.²⁷ Berdasarkan data penelitian tersebut, didapatkan hasil bahwa kanker jenis NSCLC memiliki prevalensi yang jauh lebih besar apabila dibandingkan dengan SCLC.²¹⁻³⁰

Adenokarsinoma masih menjadi varian NSCLC yang mendominasi gambaran histopatologi kanker paru. Data penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa adenokarsinoma masih menjadi jenis kanker paru yang paling sering dijumpai, sesuai dengan prevalensinya yang memang besar.⁵ Tetapi pada penelitian Patz EF, et al (2016) terhadap pasien kanker paru yang seluruh

pasiennya memiliki riwayat merokok, menunjukkan bahwa pasien-pasien tersebut didominasi memiliki kanker paru jenis karsinoma sel skuamosa dengan hasil 28,8%, persentase terbanyak pada penelitian tersebut. *Small cell lung cancer* pada penelitian ini memiliki angka yang juga cukup besar dengan persentase 21,3% dan menempati urutan kedua terbanyak pada penelitian ini. Jumlah tersebut berbeda apabila dibandingkan dengan penelitian lainnya yang biasanya jumlahnya hanya sebagian kecil saja.²² Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Demirci E, et al (2013), 77,8% subjek penelitiannya memiliki riwayat merokok (gabungan dari pasien yang merokok aktif dan mantan perokok) mengemukakan bahwa karsinoma sel skuamosa merupakan jenis NSCLC yang paling banyak ditemukan dibanding jenis lainnya. Karsinoma sel skuamosa ditemukan sebanyak 46,1% diikuti oleh SCLC sebagai kedua terbanyak yaitu sebesar 15,7%.²³ Hasil prevalensi ini sesuai dengan penelitian Patz EF, et al (2016).^{22,23}

Berdasarkan kedua penelitian tersebut menunjukkan karsinoma sel skuamosa dan SCLC merupakan jenis histopatologi kanker paru yang memiliki hubungan paling erat dengan riwayat merokok pasien dengan karsinoma sel skuamosa adalah jenis yang paling sering ditemukan. Pernyataan tersebut didasari oleh karsinoma sel skuamosa dan SCLC yang persentasenya menempati urutan pertama dan kedua tertinggi di penelitian dengan mayoritas pasien kanker paru yang memiliki riwayat merokok.^{5,22} Hal ini terjadi dikarenakan karsinoma sel skuamosa adalah jenis histopatologi kanker paru yang terjadi akibat displasia atau metaplasia pada bronkus utama yang terletak pada bagian sentral paru dengan riwayat merokok sebagai faktor utamanya yang di dalamnya mengandung tar, terutama apabila rokok ini dikonsumsi dalam jangka waktu panjang.^{9,12} Lokasinya yang sering ditemukan di bagian sentral paru inilah yang membuat karsinoma sel skuamosa memiliki kaitan terhadap riwayat merokok, dikarenakan langsung terpapar oleh zat-zat karsinogenik yang terkandung pada rokok tersebut. Hal ini juga berlaku untuk jenis histopatologi SCLC yang letaknya juga sering ditemukan pada bagian sentral paru.^{12,31}

Namun meskipun demikian, alasan mengapa NSCLC varian adenokarsinoma tetap menjadi jenis histopatologi yang prevalensinya terbesar di dunia saat ini melebihi karsinoma sel skuamosa yang padahal hubungannya paling erat dengan riwayat merokok adalah karena terjadinya perubahan kebiasaan merokok di masyarakat yang beralih dari penggunaan rokok kretek (tanpa filter) ke rokok berfilter. Jenis rokok berfilter akan menyebabkan

asap rokok terhirup lebih dalam dan menyebabkan deposisi zat karsinogen pada perifer bronkus sehingga jenis kanker paru yang akan timbul adalah jenis adenokarsinoma ini yang memang sering sekali ditemukannya pada perifer organ paru.²⁷ Selain itu juga karena adanya perubahan dalam teknik diagnostik, alasan ini terjadi karena adanya teknologi canggih seperti *fiber optic bronchoscopy* yang memungkinkan untuk mengakses area perifer paru tempat jenis adenokarsinoma ini sering ditemukan.²³

Hasil tersebut didukung oleh penelitian Tatun R, et al (2015), di mana seluruh subjek penelitiannya adalah pasien dengan riwayat merokok, hasilnya menunjukkan bahwa subjek penelitiannya didominasi memiliki kanker paru jenis NSCLC dengan varian adenokarsinoma. Karsinoma sel skuamosa hanya menempati urutan kedua sebagai jenis kanker paru yang paling sering ditemukan pada penelitian tersebut sementara jenis SCLC bahkan tidak ditemukan.²¹ Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa riwayat merokok bukan hanya memengaruhi jenis kanker paru menjadi karsinoma sel skuamosa dan SCLC saja, namun bisa juga menjadi kanker paru jenis lainnya. Hal ini juga menunjukkan bahwa terdapatnya faktor-faktor risiko lain selain riwayat merokok yang dapat memengaruhi gambaran histopatologi pasien kanker paru, meskipun riwayat merokok tetap jadi faktor yang utama.^{5,13,21}

Sebagian besar di antara pasien kanker paru yang menjadi subjek penelitian yang telah dilakukan memiliki riwayat merokok. Selain penelitian Tatun R, et al (2015) dan Patz EF, et al (2016), di mana seluruh subjeknya adalah pasien dengan riwayat merokok, penelitian Remen T, et al (2018) menghasilkan data bahwa lebih dari 95% dari pasien kanker paru memiliki riwayat merokok.^{21,22,28} Hasil ini didukung oleh penelitian Cote ML, et al (2012) dengan angka riwayat merokok pasien yang jumlahnya juga tinggi yaitu sebesar 86%.²⁹

Namun pada penelitian Arga MP M (2017), didapatkan hasil bahwa hanya 55,8% saja yang datang dengan riwayat merokok.³⁰ Angka yang hampir serupa juga ditemukan pada penelitian Anwar A, et al (2014) dengan 56,3%.²⁵ Sehingga angka pasien yang tidak memiliki riwayat merokok hampir sama besarnya dengan pasien yang memiliki riwayat merokok. Hal seperti ini juga terjadi pada penelitian Demirci E, et al (2013) dengan hanya 52,2% pasien dengan riwayat merokok, dan 25,6% pasien adalah mantan perokok.²³ Pada penelitian-penelitian di atas terdapat faktor pemicu lain terjadinya kanker paru seperti faktor umur, jenis kelamin, pekerjaan, serta wilayah tempat tinggal

(perkotaan/perdesaan).^{23,25,30} Berdasarkan penelitian Dana H Putra, et al (2016), faktor umur berpengaruh terhadap terjadinya kanker paru dikarenakan penurunan perbaikan DNA yang bermutasi dan juga akumulasi dari zat karsinogenik yang sudah terpapar sebelumnya selama hidup dan menunjukkan efek ketika pasien tersebut berusia di atas 40 tahun.²⁷

Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa NSCLC varian karsinoma sel skuamosa dan SCLC yang merupakan tumor neuroendokrin adalah jenis kanker paru yang memiliki hubungan paling erat dengan riwayat merokok, namun secara keseluruhan adenokarsinoma masih menjadi jenis kanker paru dengan prevalensi terbesar yang disebabkan oleh adanya faktor risiko lain yang dapat memengaruhi prevalensinya.

Daftar Pustaka

1. Cancer today. International agency for research on cancer. [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
2. Riset Kesehatan Dasar. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian RI tahun 2018. [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasilriskesdas-2018_1274.pdf
3. Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, Schonfeld N, Rabe K, Hill NS, et al. An official American Thoracic Society/European respiratory society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:503-7.
4. Akhtar N, Bansal J. Risk factors of lung cancer in nonsmokers. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(5):328-39.
5. Abdi, E. Lung cancer. Cancer Council Australia Oncology Education Committee. Australia. 2014. [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://wiki.cancer.org.au/oncologyformedicalstudents/Lung_cancer
6. Wiliam D, Travis. Pathology of lung cancer. Department of Pathology. *Clinics in Chest Medicine: USA*. 2011;32:669-2.
7. Haryo SW, Ayu SP., Yusuf MS, Arifin S. Application of adapted neuro fuzzy inference system (ANFIS) for lung cancer. *Nominator TICA Cluster*. 2011;19(4):45-9.
8. World Health Organization. Cancer. [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/en/>
9. Hammado, N. Pengaruh rokok terhadap kesehatan dan pembentukan karakter manusia. *Jurnal Universitas Cokroaminoto Palopo: Papolo*. 2014;01(1):77-84.
10. Yolanda, Yanuari RP, Nur H, Kurdanti W. Proses asuhan gizi terstandar pada pasien kanker paru pro kemoterapi disertai anemia di RSUD DR. Moewardi. Yogyakarta: Poltekkes Yogyakarta; 2019.
11. Wiliam D, Travis, Brambilla E. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. international agency for research on cancer (IARC). 2015;1(4):9-87.
12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. Philadelphia: Elsevier. 2018. p. 537-43.
13. Anonymous. Lung cancer, nonsmall cell. In: Cherath L, Frey R, editors. *The Gale encyclopedia of cancer*. San Francisco: Cengage Learning. 2015. p. 1033-8.
14. Underwood C, Musick A, Glass C. Adenocarcinoma. [Internet]. [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumumoradenocarcinoma.html>
15. Anonymous. Lung cancer, small cell. In: Cherath L, McTavish A, editors. *The Gale encyclopedia of cancer*. San Francisco: Cengage Learning. 2015. p. 1039-43.
16. Wu R. Large cell neuroendocrine carcinoma. [Internet]. [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorlargecellNE.html>
17. Gagne A, Joubert P. Typical carcinoid. [Internet]. [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorcarcinoid.html>
18. Gagne A, Joubert P. Atypical carcinoid. [Internet]. [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumoratypicalcarcinoid.html>
19. Wu R. Large cell. [Internet]. [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorlargecell.html>
20. Wu R. Adenosquamous. [Internet]. [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumoradenosquamous.html>

21. Tatun R, Icksan AG, Syahrudin E, Kekalih A. Gambaran CT scan toraks sesuai dengan jenis sitologi/histologi pada pasien kanker paru yang merokok. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2015;3:177-85.
22. Patz EF, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):590-9.
23. Demirci E, Daloglu F, Gundogdu C, Calik M, Sipal S, Akgun M. Incidence and clinicopathologic features of primary lung cancer: a North-Eastern Anatolia region study in Turkey (2006-2012). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(3):1989-93.
24. Ananda RR, Ermayanti S, Abdiana. Hubungan staging kanker paru dengan skala nyeri pada pasien kanker paru yang dirawat di bagian paru RSUP DR M Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018;7(3):430-6.
25. Anwar A, Sjahrudin E, Aniwidyaningsih W, Widyahening IS, Susanto AD. Analisis penyebab kematian pasien kanker paru. *Jurnal Respiriologi Indonesia*. 2014;34(1):11-6.
26. Aliya NK, Oktavianti Ik, Yuliana I. Hubungan riwayat merokok dan tempat tinggal dengan gambaran sitopatologi kanker paru. *Homeostasis: Jurnal Mahasiswa Pendidikan Kedokteran*. 2019;2(1):93-8.
27. Putra DH, Wulandari L, Mustokoweni S. Profil penderita kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) di RSUD Dr. Soetomo. *Jurnal Ilmiah Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*. 2016;8(1):30-4.
28. Remen T, Pitos J, Abrahamowicz M. Risk of lung cancer in relation to various metrics of smoking history: a case-control study in Montreal. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1275.
29. Coté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the international lung cancer consortium. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1957-68.
30. Arga M P M. Karakteristik penderita kanker paru di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari – Desember 2016. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2017. Skripsi.
31. Hernowo B S. Karsinoma paru. Bandung Integrated Respiratory Care. 2012:1-10.