

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Peneliti	Judul Penelitian	Tujuan Penelitian	Metode	Hasil
(Putriani et al., 2019)	Pembedaan factor risiko penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR	Untuk mengetahui perbedaan faktor risiko dari penderita kanker paru jenis adenokarsinoma dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR.	Menggunakan penelitian desain cross-sectional dengan cara mengambil data rekam medis dari pasien kanker paru RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data yang telah diperoleh di lakukan analisis dengan menggunakan uji Chi-Square dan di uji regresi logistic hubungan antara factor resiko terhadap mutasi EGFR	Di dapatkan hasil 97 sampel penderita kanker paru, terdapat 36 sampel (37,1%) yang bermutasi EGFR dan 61 sampel (62,9%) tidak bermutasi EGFR. Factor resiko yang menyebabkan terjadinya mutasi EGFR yaitu jenis kelamin perempuan dan non perokok mutasi EGFR tidak ada hubungannya dengan umur, paparan pekerjaan, dan riwayat keluarga. Dari hasil uji multivariat, hasilnya yaitu jenis kelamin perempuan merupakan factor yang paling beresiko terhadap mutasi gen EGFR.
(Purba and Wibisono, 2015a)	Pola klinis dari kanker paru-paru di RSUP DR. Kariadi Semarang periode juli 2013-juli 2014	Untuk mendapatkan informasi tentang pola klinis dari kanker paru-paru pada bagian rawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang.	Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif dari data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien yang dirawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Juli 2013-Juli 2014	Sejumlah 121 pasien yang didiagnosa kanker paru-paru pada periode Juli 2013 Juli 2014, terdapat sebanyak 70 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Rata-rata usia pasien kanker paru 51 tahun sampai 60 tahun dan paling banyak berjenis kelamin laki-laki. Pekerjaan pasien umumnya adalah buruh. Tanda dan gejala yang sering muncul pada pasien yaitu batuk, sesak napas dan nyeri dada. Jenis kanker yang terbanyak

(Hotta et al., 2004)

Meta analisis uji klinis acak yang membandingkan cisplatin dengan carboplatin pada pasien kanker paru non sel kecil stadium lanjut.

Membandingkan kemoterapi cisplatin dengan kemoterapi carboplatin

Penelitian ini dilakukan dengan pencarian literatur penggunaan cisplatin dan carboplatin untuk pengobatan NSCLC stadium lanjut. Data yang diperoleh dievaluasi untuk menilai kualitas metodologinya dan mengabstraksi data yang relevan

yaitu adenokarsinoma dengan ukuran tumor < 1 cm dengan stadium kanker IIB. Kemoterapi merupakan pengobatan yang umum digunakan dengan sistem pembayaran menggunakan BPJS.

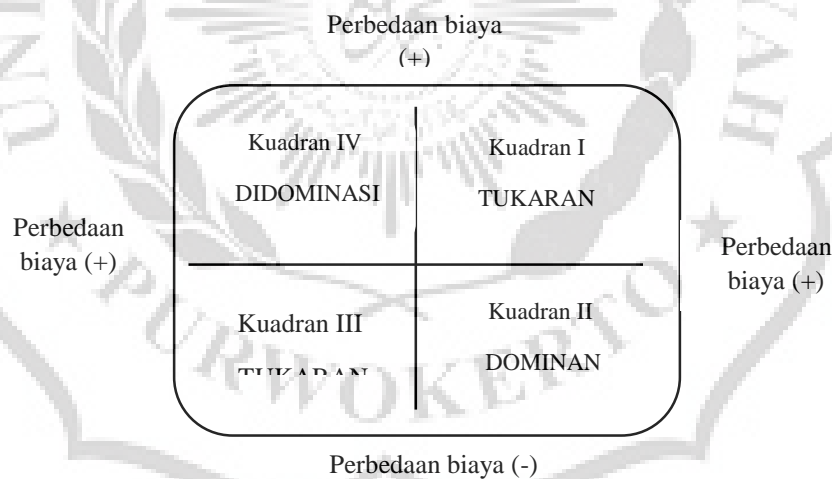
Kemoterapi berbasis Cisplatin menghasilkan tingkat respons yang lebih tinggi, tetapi keuntungan bertahan hidup tidak signifikan (rasio hazard – 1,050; 95% CI, 0,907 hingga 1,216; P - .515). Analisis subkelompok mengungkapkan bahwa kemoterapi kombinasi yang terdiri dari cisplatin plus agen baru menghasilkan kelangsungan hidup 11% lebih lama daripada carboplatin plus agen baru yang sama (rasio bahaya – 1,106; 95% CI, 1,005 hingga 1,218; P - .039). Pasien yang menjalani kemoterapi berbasis cisplatin sering mengalami mual dan muntah; trombositopenia lebih sering selama kemoterapi berbasis carboplatin. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mortalitas terkait pengobatan yang diamati

B. Landasan Teori

1. CEA (*Cost Effectiveness Analysis*)

Cost Effectiveness Analysis merupakan teknik analisis di dalam farmakoekonomi yang dapat digunakan untuk membandingkan antara biaya dengan outcome. Analisis efektivitas biaya diukur dalam keuangan (rupiah) dan hasil dari intervensinya disajikan dalam bentuk non moneter, contohnya indikator kesehatan (Indrawaty, 2013).

Tujuan dari CEA adalah untuk memilih alternative yang paling baik diantara sejumlah intervensi kesehatan termasuk obat yang digunakan. Pada CEA dilakukan perhitungan rasio biaya rata-rata dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). Perhitungan ICER ini akan digunakan untuk mengetahui besarnya biaya tambahan pada setiap perubahan satu unit efektivitas biaya (Indrawaty, 2013). Terdapat diagram yang digunakan sebagai bantuan dalam menentukan efektivitas biaya (Indrawaty 2013) sebagai berikut:



Gambar 2.1 Diagram cost effectiveness analysis (Indrawaty 2013)

a. Posisi kuadran 1

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan dimana efektivitas biaya tetap sama tetapi mempunyai faktor dukung pembeda yang bisa di pertimbangkan seperti ketersediaan obat, aksesibilitas kebiakan, dan lain-lain.

b. Posisi kuadran 2

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan yang sudah pasti menguntungkan, sehingga tidak perlu dilakukan CEA karena sudah pasti terpilih.

c. Posisi kuadran 3

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan perlu dipertimbangkan contohnya adalah obat dengan efektivitas tinggi dengan biaya yang lebih tinggi juga. Kondisi seperti ini memerlukan pertimbangan dengan CEA agar dapat dipilih alternatif yang paling baik.

d. Posisi kuadran 4

Posisi ini menawarkan intervensi kesehatan yang sudah pasti tidak menguntungkan, sehingga tidak perlu dilakukan CEA karena sudah pasti tidak terpilih.

2. Kanker paru-paru

a. Definisi kanker paru

Kanker paru adalah suatu keganasan penyakit yang terjadi di paru-paru. Keganasan ini dapat terjadi secara primer dan metastasis. Keganasan primer disebabkan karena pertumbuhan tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus paru itu sendiri. Sedangkan metastasis ini terjadi karena keganasan diluar paru-paru oleh perubahan genetik pada sel saluran nafas yang berkumpul sehingga menyebabkan poliferasi sel yang sulit dikendalikan. Berdasarkan data WHO, penyakit kanker paru merupakan penyebab utama dari kematian akibat kanker pada laki-laki maupun pada perempuan. Kanker paru menjadi masalah kesehatan dunia karena jumlah kasusnya yang terus menerus mengalami peningkatan.

Ada dua jenis kanker paru yaitu karsinoma paru sel kecil NSCLC dan karsinoma paru bukan sel kecil NSCLC. Jenis karsinoma paru bukan sel kecil ini terdapat sekitar 80-85% dari kejadian kanker paru-paru. Ada beberapa sub tipe jenis kanker ini yaitu: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel kecil, dan karsinoma sel besar.

1) Adenokarsinoma

Tipe adenokarsinoma diawali dengan pembentukan kelenjar neoplastik, sel yang mengekspresikan zat musin dan senyawa penanda pneumosit terjadi di bagian luar paru-paru dan dapat menyebar ke jaringan lainnya. Jenis kanker ini terjadi pada perokok aktif maupun perokok pasif atau orang yang pernah merokok. Kanker ini lebih banyak di derita oleh wanita di bandingkan pria. Orang yang lebih muda juga lebih rentan terkena jenis kanker ini.

2) Karsinoma sel skuamosa

Tipe karsinoma sel skuamosa ditentukan ketika adanya keratin atau desmosome antar sel pada sitologi. Biasanya terjadi di pusat sekitar hilus yang menonjol ke arah dalam bronki besar. Jenis ini cenderung lambat untuk bermetastase dan memiliki diameter yang cukup kecil dan biasanya bisa di sertai batuk.

3) Karsinoma sel kecil

Tipe karsinoma sel kecil ini terletak di tegah sekitar percabangan utama bronki dan terbentuk dari sel-sel kecil yang lebih kecil dari sel limfosit. Sel-sel kecil ini cenderung tumbuh dan menyebar lebih cepat dan prognosis terburuk di banding dengan jenis kanker lainnya.

4) Karsinoma sel besar

Tipe karsinoma sel besar ini dapat muncul di bagian manapun dari bagian paru-paru. Jenis ini cenderung tumbuh dan menyebar dengan cepat sehingga sulit untuk di obati. Sel-sel ini timbul pada jaringan paru perifer dan menyebar cepat ke jaringan lainnya yang lebih jauh.

b. Etiologi dan patofisiologi kanker paru

Kanker paru-paru belum diketahui pasti tentang penyebabnya, namun jika terlalu sering menghirup atau terpapar zat yang bersifat karsinogenik maka dapat menjadi penyebab factor utama. Factor lain juga dapat berpengaruh seperti factor imunitas tubuh, factor genetic, factor pola hidup dan lain lain (Steliga and Dresler, 2011). Beberapa

sumber mengatakan bahwa etiologi dari kanker paru-paru berhubungan erat dengan kebiasaan merokok (Vineis et al., 2004). Tingginya insiden kanker paru-paru ada hubungan antara rata-rata jumlah rokok yang di hisap per hari dengan meningkatnya kasus kanker paru-paru yang terjadi (Lombard dan Doering, 1928). Di laporkan bahwa ada 1 dari 9 perokok berat akan terkena kanker paru-paru. Tidak hanya perokok aktif namun sekitar 25% perokok pasif bahkan beresiko terkena kanker paru-paru. Terdapat perubahan mutasi gen yang berperan dalam kanker paru-paru yaitu proto oncogene, tumor supresor gen, dan gen encoding enzyme.

Pengaruh paparan zat karsinogenik dari lingkungan kerja seperti asbes, kromium, nikel, arsenic, gas radioaktif dapat menjadi pemicu timbulnya kanker paru jika terlalu sering terpapar zat tersebut. Cemaran dari polusi udara yang kotor dapat memperburuk kondisi dan lebih berpotensi menyebabkan kanker paru juga (Pawel and Puskin, 2004). Resiko kanker paru dapat meningkat jika seseorang memiliki riwayat keluarga yang terkena kanker atau orang yang imunitas tubuhnya lemah. Gen CYP1A1 dapat meningkatkan resiko kanker paru melalui peningkatan aktivasi metabolic prokarsinogen yang berasal dari asap rokok.

c. Klasifikasi stadium kanker paru

Tabel 2.2 Klasifikasi stadium kanker paru-paru berdasarkan TNM

Tumor Primer	
Tx	Secara hispatologis tumor terbukti (sel ganas)tetapi secara radiologis tidak dapat dibuktikan
T0	Tumor primer atau lesi tidak nampak
Tis	Carcinoma in situ
T1mi	Adenokarsinoma invasif minimal dimensi terbesar 3 cm dan invasi 5 cm
T1	Ukuran terbesar tumor primer ≤ 3 cm tanpa invasi lokal
T1a	Ukuran tumor primer ≤ 1 cm
T1b	Ukuran tumor primer 1 cm < 2 cm
T1c	Ukuran tumor primer < 2 cm tetapi < 3 cm

T2	Ukuran terbesar tumor primer >3 cm tetapi ≤7 cm, lokasi jalan napas: invasi bronkus utama (terlepas dari jarak ke karina) atau adanya obstruktif. Pada daerah hilus pneumonitis meluas.
T2a	Ukuran tumor primer >3 cm tetapi ≤ 4 cm
T2b	Ukuran tumor primer >4 cm tetapi ≤ 5 cm
T3	Ukuran tumor primer > 5 cm tetapi <7 cm atau tumor menginvasi langsung dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, pericardium.
T4	Ukuran tumor primer sembarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinum, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina,

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

Nx	Tidak dapat dievaluasi kelenjar getah bening
N0	Kelenjar getah bening tidak ditemukan metastasis
N1	Metastasis ke peribronkus, hilus, intrapulmonary, ipsilateral (termasuk perluasan intrapulmonary)
N2	Metastasis ke kelenjar getah bening mediastinum, ipsilateral dan atau subkarina
N3	Metastasis ke kelenjar getah bening: mediastinum, kontralateral, hilar kontralateral, atau nodus supraklavikula

Metastasis (M)

Mx	Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi
M0	Metastasis tidak ada
M1	Metastasis jauh
M1a	Metastasis di lobus kontralateral dengan tumor nodul pleura atau perikardial atau efusi ganas
M1b	Metastasis jauh ke bagian organ tubuh lain secara tunggal
M1c	Metastasis ekstratoraks ke satu organ atau lebih

Sumber: (Lababede & Meziane, 2018)

Tabel 2.3 Klasifikasi stadium kanker paru

<i>Occult Carcinoma</i>	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA	T1b	N0	M0

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

Sumber: (Lababede & Meziane, 2018)

d. Pengobatan kanker paru

Terapi pengobatan yang sering di gunakan adalah terapi pembedahan, kemoterapi, terapi target, imunoterapi dan radioterapi. Jenis terapi ini tergantung dengan stadium dan type kanker pasien.

1) Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi utama untuk jenis kanker stadium I-II dan stadium IIIA. Ada berbagai macam jenis pembedahan di antaranya lobektomi, segmentektomi, reseksi sublobaris dan pneumonektomi (Society, n.d.). Pembedahan dengan metode lobektomi dengan pengambilan satu lobus paru-paru paling efektif dan angka kehidupannya tinggi (Epidemiologi, n.d.).

2) Kemoterapi

Kemoterapi dilakukan dengan memberikan obat-obatan kemoterapi tunggal atau kombinasi. Kemoterapi dapat di berikan sebagai terapi neoadjuvant untuk stadium awal, namun dapat juga sebagai terapi adjuvant setelah terapi pembedahan. Mekanisme kemoterapi yaitu mengganggu siklus sel kanker yang tumbuh dan bermetastasis tetapi pengobatan ini juga berefek pada sel normal. Kemoterapi dapat di berikan untuk mengurangi kanker atau hanya untuk memperpanjang harapan hidup dan mengontrol pertumbuhan sel kanker tersebut. (Society, n.d.)

3) Terapi target

Terapi target bekerja dengan menghalangi jalur tumbuhnya sel kanker. Terapi ini di berikan pada penderita dengan mutasi EGFR positif yang sensitive terhadap EGFR-TKI. (Epidemiologi, n.d.)

4) Imunoterapi

Terapi ini bekerja dengan menginhibisi system imun agar dapat merespon sel kanker sehingga system imun tubuh dapat di reaktivasi untuk mendeteksi dan melawan sel kanker.

5) Radioterapi

Radioterapi berfungsi untuk memecah DNA dari sel kanker hingga sel menjadi mati dan tidak berkembang lagi. Terapi ini dapat menjadi alternative dari pembedahan pada kanker stadium awal. Radioterapi digunakan untuk mengontrol gejala kanker dan dapat mencegah penyebaran sel kanker ke jaringan lainnya.

C. Terapi pengobatan kanker paru NSCLC non mutasi EGFR

Terapi kanker paru NSCLC non mutasi EGFR lini pertamanya menggunakan cisplatin atau carboplatin. Cisplatin merupakan obat golongan analog platinum yang mekanisme kerjanya dimediasi oleh interaksi cisplatin dengan DNA untuk menghasilkan DNA adduct. Prinsipnya yaitu melibatkan pengerahan sitotoksitasnya pada sel kanker melalui pembentukan adisi

DNA yang mencakup ikatan silang DNA mono, inter dan intrastrand cisplatin yang menahan siklus di S, G1 atau G2-M sehingga menginduksi apoptosis (Aldossary, 2019). Carboplatin juga merupakan golongan analog platinum turunan kedua setelah cisplatin yang memiliki mekanisme aksi sama. Perbedaan dari kedua obat ini yaitu dari profil toksisitasnya. Toksisitas cisplatin erat dengan emesis, nefrotoksitas dan neurotoksisitas. Sedangkan pada carboplatin efek myelosupresif dapat menyebabkan toksisitas hematologi (Griesinger et al., 2019).

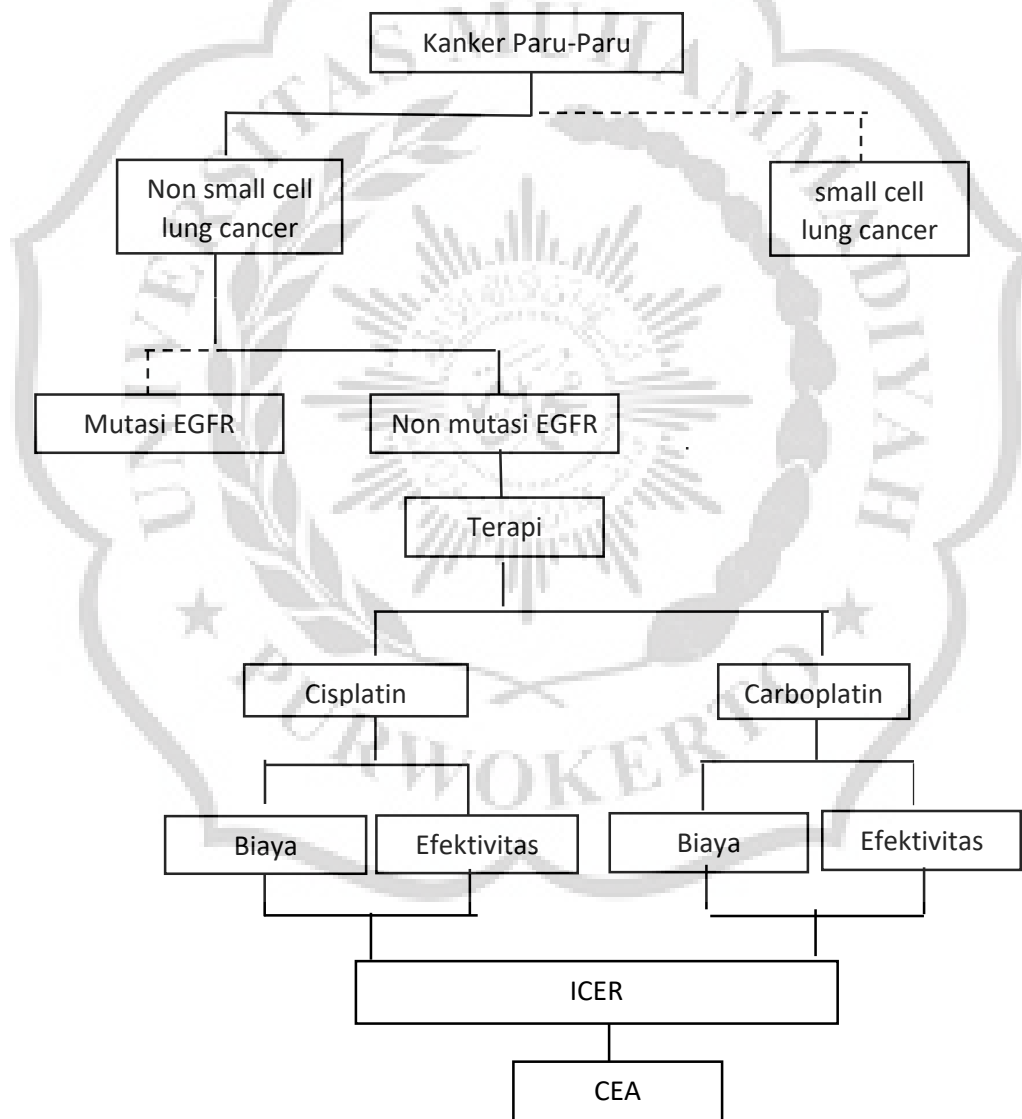
Tabel 2.4 jenis pengobatan kanker paru NSCLC non mutasi EGFR

Stadium Kanker	Jenis Terapi	Pasien	Detail Terapi
Stadium Awal (I-II)	Pembedahan	NSCLC stadium I atau II	<ul style="list-style-type: none"> • Operasi dengan metode lobektomi dan reseksi biji atau segmen. • Pembedahan secara terbuka
	Kemoterapi Adjuvant	NSCLC Stadium II, setelah dilakukan pembedahan dan NSCLC stadium IB setelah pembedahan, jika ukuran tumor primer >4cm	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi 2 kemoterapi intravena dengan terapi utamanya cisplatin yang di berikan pada jangka waktu 3-4 siklus.
	Radioterapi	Tumor berukuran >5cm yang terletak di tengah. Di berikan setelah terapi pembedahan	Durasi terapi selama 4-7 minggu, dapat dipercepat dengan menambah jumlah terapi dengan waktu yang lebih singkat
Stadium Lanjut Lokal (III)	Pembedahan	NSCLC stadium III yang dapat di berikan terapi reseksi	<ul style="list-style-type: none"> • Dipilih ketika reseksi komplit dengan lobektomi dapat dilakukan agar jaringan paru banyak yang terselamatkan • Pneumonektomi • Dapat dilakukan setelah terapi insial menggunakan kemoterapi radioterapi yang di sebut terapi induksi
	Kemoterapi		Terapi cisplatin intravena atau kombinasi cisplatin-etoposide, cisplatin-vinorelbine yang di berikan pada 2-4 siklus

	NSCLC stadium III yang dapat direseksi	<ul style="list-style-type: none"> • Jika tumor dapat direseksi, kemoterapi dapat diberikan sebelum pembedahan untuk terapi induksi • Jika kanker menyebar ke kelenjar getah bening setelah pembedahan, maka dipilih kemoterapi adjuvant.
	NSCLC stadium III yang tidak dapat direseksi	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian bersama dengan radioterapi
	Radioterapi NSCLC stadium III yang dapat direseksi	<ul style="list-style-type: none"> • Di berikan untuk pasien pasca operasi reseksi inkomplet • Pemberian dengan dosis konvensional pada praoperasi dengan kemoterapi.
	NSCLC stadium III yang tidak dapat dilakukan direseksi	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian dosis harian secara konvensional atau untuk kemoterapi.
	Imunoterapi NSCLC stadium III yang tidak dapat direseksi	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian durvalumab jika setelah di kemoradioterapi kanker masih tetap.
Stadium Metastasis (IV)	Kemoterapi Tumor negative EGFR dan ALK	<p>Terapi Pertama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapi intravena dari golongan platinum kombinasi (cisplatin atau carboplatin + gemcitabine, vinoreblin, atau taxane) • Pemetrexed terapi pada kanker jenis non skuamosa • Di berikan dengan durasi 4-6 siklus <p>Terapi Kedua:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed atau docetaxel
	<ul style="list-style-type: none"> • Pada kondisi kesehatan umum yang baik, dan tidak ada komplikasi medis secara mayor • Pasien kurang fit/usia lanjut 	<p>Terapi Pertama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penggunaan carboplatin atau dengan gemcitabine, vinoreblin dan doxorubicin.
	Imunoterapi Tumor negative EGFR dan ALK Pada kondisi kesehatan umum yang baik, tidak ada komplikasi medis secara mayor	<p>Lini Pertama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (jika tumor positif kuat terhadap PD-L1) • Kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi golongan platinum dan pemetrexed <p>Terapi Kedua:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menggunakan nivolumab, pembrolizumab, atau atezolizumab

		(jika tumor tidak dipengaruhi ekspresi PD-L1)
Pembedahan	Untuk memperbaiki gejala yang diakibatkan sel kanker menyebar	Dilakukan prosedur minimal invasive dan menghilangkan obstruksi paru dengan pemasangan stent
Radioterapi	untuk memperbaiki gejala yang diakibatkan sel kanker menyebar	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk mengontrol gejala metastasis tulang dan otak • Memperbaiki gejala obstruksi saluran napas

D. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 kerangka konsep penelitian

E. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini didasarkan pada rumusan masalah, yaitu :

H_0 : Tidak ada perbedaan cost effectiveness dari terapi kanker paru *Non Small Cell Lung Cancer* yang di berikan.

H_1 : Terdapat perbedaan cost effectiveness dari terapi kanker paru *Non Small Cell Lung Cancer* yang di berikan.

