



## TINJAUAN PUSTAKA

### GAMBARAN SITOLOGI *LARGE CELL CARCINOMA* PARU

Dwi Rita Anggraini<sup>1,2</sup> Lita Feriyawati<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

<sup>2</sup>Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

Email: dwirita.anggraini@gmail.com

**Abstrak:** *Large cell carcinoma* (LCC) merupakan suatu *undifferentiated non-small cell carcinoma* adalah sub tipe dari kanker paru yang tidak dijumpai gambaran *small cell carcinoma* (SCLC), *adenocarcinoma* (ADC), maupun *squamous cell carcinoma* (SQC). Aplikasi sitologi paru yang relevan saat ini adalah untuk mendiagnosa dan penanganan kanker paru. Sekitar 70% kanker paru didiagnosis pada stadium lanjut dan tidak dapat diobati. Pada artikel ini, dilaporkan gambaran sitologi dari LCC. Laporan kasus seorang pria usia 54 tahun yang secara klinis diduga karsinoma bronkus, kemudian dilakukan *brushing* bronkus. Pemeriksaan sitologi menunjukkan kelompokan sel-sel tumor yang hiperseluler, membentuk pola *syncytia-like sheets*, dengan batas antar sel tidak jelas. Sel-sel tumor pleomorfik, dijumpai giant sel, inti bulat sampai irregular, beberapa dijumpai binukleasi, kromatin kasar, anak inti menonjol, sitoplasma eosinofilik. Hasil pemeriksaan sitologi suatu LCC. Prognosa umumnya buruk, reseksi komplet pada stadium I atau II, angka ketahanan hidup diperkirakan berkisar antara 0%-21%.

**Kata kunci:** large cell carcinoma, kanker paru, *undifferentiated non-small cell carcinoma*, sitologi.

**Abstract:** Large cell carcinoma (LCC) as an *undifferentiated non-small cell carcinoma* is a merely descriptive term indicating a subtype of lung cancer with no specific features of small-cell lung cancer (SCLC), adenocarcinoma (ADC) or squamous cell carcinoma (SQC). The most relevant application of lung cytology today is in the diagnosis and management of lung cancer; approximately 70% of those cancers are diagnosed at a late stage and are unresectable. We investigated the cytology smear of large cell carcinoma. The case report of a 54 years old man, clinically diagnosed with suspected carcinoma bronchus. The cytology features from brushing bronchus showed hypercellularity of cell tumor arranged in cellular aggregates or *syncytia-like sheets* of large cells with indistinct cell borders. The cells are extreme pleomorphisme, bizarre tumor giant cells, nuclei round to irregular, sometimes binuclei with vesicular chromatin and prominent nucleoli, with eosinophilic cytoplasm. The result of cytology evaluated were Large Cell Carcinoma. The prognosis was poorly, completely resection of stage I or II, the survival rate was estimated to range between 0% to 21%.

**Keywords:** large cell carcinoma, lung cancer, *undifferentiated non-small cell carcinoma*, cytology.



## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyakit dengan ciri khas adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol pada jaringan paru. Bila tidak dirawat, pertumbuhan sel ini dapat menyebar ke luar dari paru-paru melalui suatu proses yang disebut metastasis ke jaringan yang terdekat atau bagian tubuh yang lainnya. Sebagian besar kanker yang mulai di paru-paru, yang dikenal sebagai kanker paru primer adalah karsinoma yang berasal dari sel epitel.<sup>1</sup>

Di seluruh dunia pada tahun 2012, kanker paru-paru terjadi pada 1,8 juta orang dan mengakibatkan 1,6 juta kematian.<sup>2</sup> Hal ini merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling umum pada pria dan kedua paling umum pada wanita setelah kanker payudara.<sup>2</sup> Usia yang paling umum saat didiagnosis adalah 70 tahun.<sup>3</sup> Secara keseluruhan, 17,4% orang di Amerika Serikat yang didiagnosis menderita kanker paru-paru bertahan lima tahun setelah diagnosis, sementara hasil rata-rata lebih buruk di negara berkembang.<sup>4</sup>

Berlawanan dengan tingkat mortalitas pria, yang mulai menurun lebih dari 20 tahun yang lalu, tingkat mortalitas kanker paru wanita telah meningkat dalam dekade terakhir, dan baru saja mulai

stabil.<sup>5</sup> Di Amerika Serikat, resiko untuk terkena kanker paru adalah 8% pada pria dan 6% pada wanita.<sup>1</sup>

Di Indonesia, insidensi kanker paru telah banyak dilaporkan.<sup>6</sup> Tingginya angka merokok pada masyarakat Indonesia akan menjadikan kanker paru sebagai salah satu masalah kesehatan. Penyebab paling umum kanker paru adalah paparan dalam jangka waktu yang lama terhadap asap tembakau, yang menyebabkan 80–90% kanker paru.<sup>1</sup> Bukan perokok mencapai angka 10–15% dari kasus kanker parudan kasus ini biasanya disebabkan oleh kombinasi antara faktor genetik, gas radon, asbestos dan polusi udara termasuk asap rokok pasif.<sup>7</sup>

Large Cell Carcinoma (LCC) merupakan suatu *undifferentiated non small cell carcinoma* yang jarang terjadi, sekitar 9-10% dari semua kanker paru. Diagnosa ditegakkan berdasarkan tidak dijumpainya gambaran *small cell carcinoma, adenocarcinoma* maupun *squamous cell carcinoma*.<sup>8</sup>

Pentingnya teknik sitologi untuk pemeriksaan sistem respirasi telah diakui sejak awal. Aplikasi sitologi paru yang paling relevan saat ini adalah dalam mendiagnosa dan penanganan kanker paru. Sekitar 70% kanker paru didiagnosis pada



stadium lanjut dan tidak dapat diobati.<sup>9</sup>Pada artikel ini, dilaporkan suatu kasus yang secara klinis didiagnosa karsinoma bronkus, kemudian dilakukan *brushing* bronkus dan dari hasil pemeriksaan sitologi didiagnosa suatu LCC.

### KASUS

Seorang pria, Tuan N, usia 54 tahun, No.PA: C/5955, dengan keluhan batuk darah dan sesak nafas, dengan didiagnosa klinis: suspek karsinoma bronkus, kemudian dilakukan *brushing* bronkus.

### Hasil sitologi *brushing* bronkus

Sediaan apusan dijumpai sel-sel yang hiperseluler, terdiri dari kelompokan sel-sel epitel dengan batas sel tidak jelas, membentuk pola *syncytia-like sheets*. Sel-sel dengan N/C ratio meningkat, inti sel membesar, bentuk pleomorfik bervariasi dari bulat sampai berbentuk ireguler, kromatin kasar, nukleoli menonjol, sitoplasma eosinofilik. Pada beberapa sel tampak binukleasi, dijumpai juga giant sel. Latar belakang apusan (smear) terdiri dari sel-sel darah merah.

Kesimpulan :C5 (malignant smear), kesan suatu *large cell carcinoma* ( LCC).

### DISKUSI

Karsinoma sel besar (LCC) merupakan kanker paru yang sangat jarang dengan insiden sekitar 9-10% dari semua kanker paru. LCC adalah istilah deskriptif yang mengindikasikan tidak dijumpainya subtype *small cell carcinoma*, *adenocarcinoma* maupun *squamous cell carcinoma*.<sup>8</sup>

Gejala dan tanda biasanya sama dengan *non small cell carcinoma*(NSCLC) lainnya. Gejala paling umum adalah batuk (termasuk batuk darah), berat badan turun dan sesak napas.<sup>1</sup>

Menurut WHO 2014 LCC diklasifikasikan menjadi beberapa varian yaitu: *large cell neuroendocrine carcinoma*(LCNEC), *combined large cell neuroendocrine carcinoma*, *basaloid carcinoma*, *lymphoepithelioma-like carcinoma*, *clear cell carcinoma*, *large cell carcinoma with rhabdoid phenotype*.<sup>8</sup>

Diagnosa spesifik dari LCC dan variannya dapat ditegakkan dengan bahan pemeriksaan histopatologi jaringan dari pembedahan.

LCC tidak memiliki perbedaan gambaran radiologi tertentu. Gambarannya tergantung pada lokasi tumor, biasanya di daerah perifer paru, kecuali *basaloid carcinoma*, sehingga tumor tersebut dapat

dideteksi dengan *transthoracic fine needle* biopsi aspirasi sebaik saat bronkoskopi.<sup>8</sup>

Penelitian yang dilakukan pada mencit menunjukkan keterlibatan mutasi gen ras pada patogenesis NSCLC. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa aktivasi *ras* berperan terhadap progresifitas tumor dengan kanker paru. Mutasi *K-ras* menjadi faktor prognosis yang *independent*. Kelainan molekuler lainnya yang dijumpai pada NSCLC meliputi mutasi pada onkogen *c-myc* dan *c-raf* dan tumor suppressor gen retinoblastoma (Rb) dan p53.<sup>10</sup>

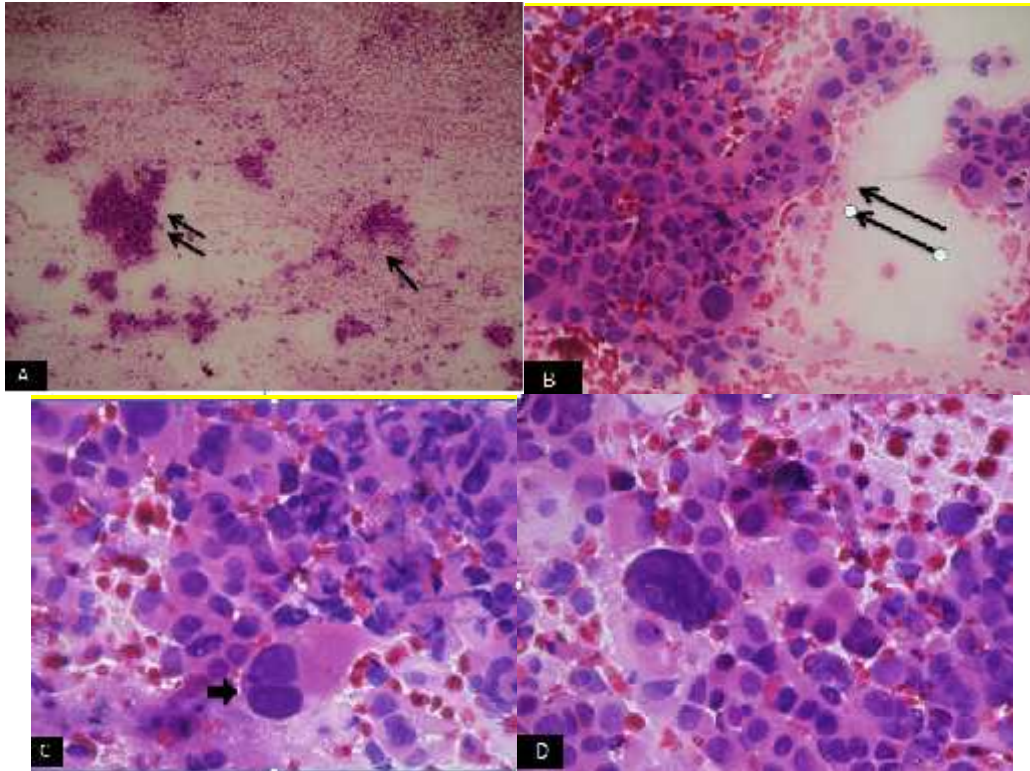
Meskipun rokok merupakan penyebab utama kanker paru, sekarang ini diyakini bahwa mungkin terdapat perbedaan kepekaan terhadap efek karsinogenik rokok pada pria dan wanita, yang menyebabkan perbedaan pada mekanisme *repair DNA*. Meskipun masih berdasarkan konvensional, diketahui bahwa pada wanita biasanya lebih berkembang *adenocarcinoma* dan ketahanan hidup pada wanita lebih lama dibandingkan pria. Sebagai tambahan, perbedaan respon terhadap terapi biologik tertentu (seperti *epidermal growth factor inhibitor* dan anti angiogenik) diobservasi diantara jenis kelamin.<sup>8</sup> Sebagian kecil kanker paru berkembang pada yang bukan

perokok. Kanker paru ini secara genetik berbeda dari NSCLC yang berkaitan dengan rokok dan mungkin mempunyai implikasi terapeutik. Observasi perbedaan genetik yang diamati meliputi frekuensi *K-ras* yang lebih rendah dan mutasi pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal yang lebih tinggi.<sup>11</sup>

Dalam sitologi paru, aplikasi utama dari uji molekuler adalah untuk target terapeutik daripada hanya sekedar menegakkan diagnosis. Hal ini penting untuk diperhatikan bahwa selain menegakkan diagnosa morfologis yang benar, ahli patologi memiliki tanggung jawab baru yaitu bagaimana bisa mengelola sampel sitologi dan jaringan *small* biopsi bukan saja untuk keperluan diagnosa tetapi juga perlu dipertimbangkan untuk uji molekuler. Pendekatan strategi ini secara multidisiplin mulai dari metode pengampilan sampel untuk diagnosa. Komunikasi dengan klinisi (radiologists, surgeons, oncologists dan pulmonologist) sangat membantu dalam menentukancara terbaik untuk mendapatkan bahan/sampel yang tidak hanya memadai untuk diagnosis tetapi juga untuk uji molekuler. Diagram dibawah ini menunjukkan algoritma tehnik pemeriksaan NSCLC (Gambar 2).<sup>9</sup>

Pola dari penyebaran LCC sama dengan NSCLC lainnya. Metastasis biasanya sering terjadi pada hilus atau mediastinal node yang diikuti dengan metastasis ke pleura, hati, tulang, otak,

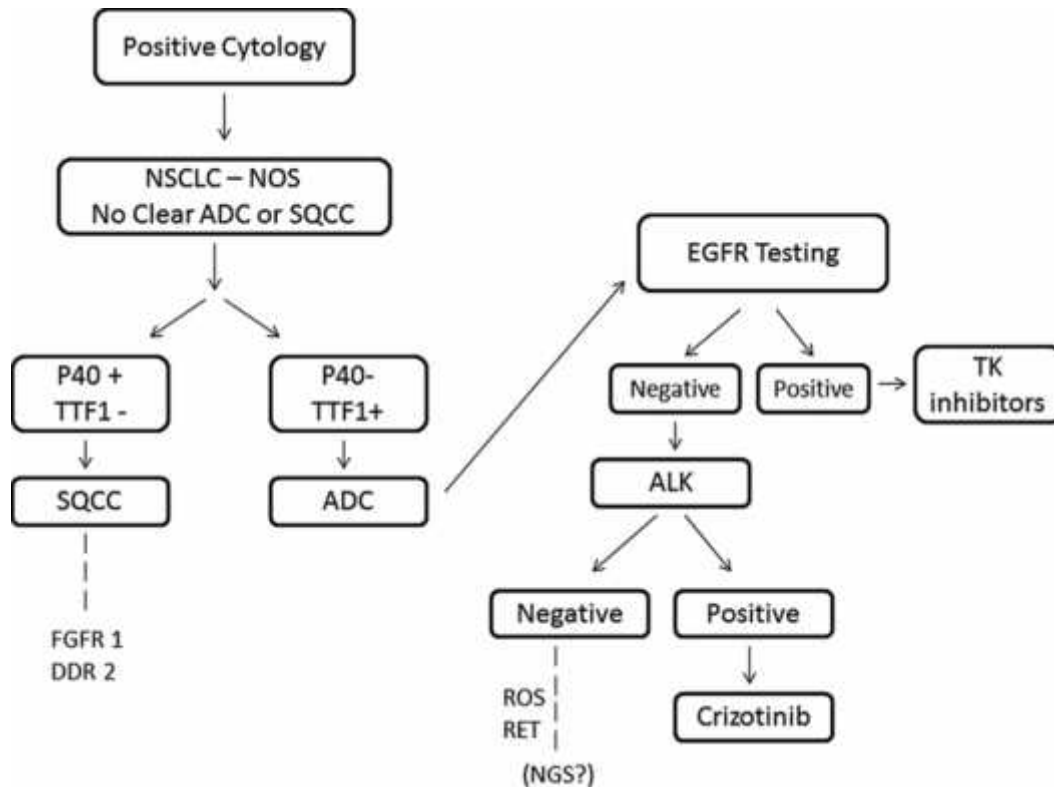
kelenjar lymph abdomen dan perikardium. Mikrometastasis dideteksi pada lymph node hilus tidak mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap prognosis pada tumor stadium I.



**Gambar 1.** A.B. Tampak kelompokan sel-sel epitel yang hiperseluler, membentuk pola *syncytia-like sheets* (panah hitam), batas antar sel tak jelas, dengan latar belakang smear sel-sel darah merah (HE, 40x, 100x). C. Kelompokan sel-sel epitel dengan batas antar sel tidak jelas, inti yang membesar, binukleasi (panah hitam), bentuk pleomorfik dari bulat sampai berbentuk ireguler, kromatin kasar, nukleoli menonjol, sitoplasma eosinofilik (HE 400x). D. Dijumpai sel-sel tumor bizarre, giant sel (HE 400x).

Subtipe spesifik dari LCC berbeda pada pola dari penyebaran, respon terhadap terapi dan prognosis akhir. *Combined large cell neuroendocrine carcinoma* dengan LCNEC, *large cell carcinoma with rhabdoid phenotype*, dan *basaloid carcinoma* memiliki prognosis yang lebih buruk daripada LCC klasik.

Penelitian terbaru melaporkan keduanya memiliki prognosis yang lebih baik dan respon yang lebih baik pada *lymphoepithelioma-like carcinoma* terhadap kemoterapi dan radiasi. Prilaku klinis *clear cell carcinoma* sama seperti LCC.



**Gambar 2.** Algoritma teknik pemeriksaan NSCLC. DDR (discoidin domain receptor family), FGFR (fibroblast growth factor receptor), NGS (next generation sequencing), RET (rearranged during transfection), ROS 1 (c-ros oncogene 1).

Distribusi stadium untuk LCC saat diagnosa sama seperti pada NSCLC lainnya. LCNEC sering pada stadium III-IV saat didiagnosa *Basaloid carcinoma* sering operabel saat diagnosa tetapi prognosanya lebih buruk daripada NSCLC lainnya dan metastasis ke otak lebih sering terjadi.<sup>8</sup>

Prognosa LCC umumnya buruk, bahkan reseksi komplet pada stadium I atau stadium II, angka ketahanan hidup diperkirakan berkisar antara 0%-21%.<sup>12</sup>

## KESIMPULAN

Sitologi paru berperan dalam menegakkan diagnosa kanker paru. Namun diperlukan pemeriksaan lanjutan yang bertujuan bukan hanya sekedar menegakkan diagnosis tetapi penting dalam menentukan target terapeutik yang benar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Horn L, Pao W, Johnson DH. Di Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J.



- Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. McGraw-Hill;2012
2. World Cancer Report. World Health Organization. 2014.
  3. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. National Cancer Institute. 2016
  4. Majumder, edited by Sadhan.. Stem cells and cancer. New York: Springer; 2009. p. 193.
  5. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2004;54(1): 8–29.
  6. Amin Z. Kanker Paru. In: Sudoyo AW, Setryohadi B, Alwi I. Kumpulan Makalah Simposium Nasional Litbangkes IV. Badan Litbang Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, 2008.
  7. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. PLoS Medicine2008; 5 (9): e185.
  8. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARCPress; 2004.
  9. Schmitt F, Machado JC, Carlos J. Ancillary Studies, Including Immunohistochemistry and Molecular Studies, in Lung Cytology. Surgical Pathology 7. Elsevier Inc; 2014: 35–46
  10. Large cell carcinoma. In: Nguyen GK. Essentials of lung tumor cytology. Canada;2008:30-35
  11. Syed Huq MD, Maghfoor I. Lung Cancer, Non-Small Cell. 2010. Available at : <http://emedicine.medscape.com/article/279960-treatment>.
  12. Downey RJ, Asakura S, deschamps C, Colby TV. Large cell carcinoma of the lung : result of resection for a cure. J Thorac cardiovasc Surg. 1999;117:559-604.