

KOEKSISTENSI KANKER PARU DAN TUBERKULOSIS

Nur Prasetyo Nugroho^{1*}, Farah Fatma Wati¹

¹Departemen/SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Submitted : July 2020

Accepted : September 2020

Published : September 2020

ABSTRAK

Koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis (TB) telah diketahui dalam banyak studi. Deskripsi tentang hubungan kanker paru dan TB pertama kali dilaporkan lebih dari 200 tahun lalu oleh Bayle pada tahun 1810 yang dikenal dengan "cavitation cancerous". Lebih dari sepertiga laporan kasus menyatakan terjadi *misdiagnosis* antara TB dan kanker paru pada presentasi klinis awal pasien. Proses inflamasi kronis pada TB menyebabkan peningkatan produksi sitokin yang menstimulasi pertumbuhan tumor dan progresifitas sel kanker. Sebaliknya deplesi sel imun, kondisi malnutrisi, dan efek dari pengobatan kemoterapi pada pasien kanker paru menyebabkan penurunan imunitas pasien yang meningkatkan risiko infeksi dan reaktivasi TB. Diagnosis dan pengobatan dari koeksistensi TB dan kanker paru masih menjadi tantangan terutama pada negara endemis. Pengobatan TB yang tidak menunjukkan perbaikan baik klinis maupun radiologis selama 5 minggu harus dicurigai sebagai kanker paru. Kemoterapi bukanlah kontraindikasi pada pemberian terapi obat anti tuberkulosis (OAT) secara bersamaan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan TB. Evaluasi keberhasilan terapi antara lain adalah dengan menurunnya keluhan awal, perbaikan tampilan klinis, perbaikan radiologis, dan evaluasi efek samping pengobatan.

Kata kunci: Obat anti tuberkulosis, Kemoterapi, Kontraindikasi, Koeksistensi

ABSTRACT

The coexistence of lung cancer and tuberculosis (TB) has been known in many studies. Descriptions of the relationship of lung cancer and TB were first reported more than 200 years ago by Bayle in 1810 known as "cavitation cancerous." More than one-third of the case reports stated that there was a misdiagnosis between TB and lung cancer at the patient's initial clinical presentation. The chronic inflammatory process in TB causes an increase in cytokine production, which stimulates tumor growth and cancer cell progression. Conversely, immune cell depletion, malnutrition conditions, and the effects of chemotherapy treatment on lung cancer patients cause a decrease in patient immunity, which increases the risk of TB infection and reactivation. Diagnosis and treatment of TB coexistence and lung cancer remain a challenge, especially in endemic countries. TB treatment that does not show improvement both clinically and radiologically for 5 weeks should be suspected as lung cancer. Chemotherapy is not contraindicated in concomitant administration of anti-tuberculosis drugs (ATD) in patients with coexistence of lung cancer and TB. Evaluation of the success of therapy is the decrease of the initial complaint, improvement in clinical appearance, radiological improvement, and evaluation of treatment side effects.

Keywords: Anti-tuberculosis drugs, Chemotherapy, Contraindication, Coexistence

Penulis korespondensi email: mazpraz.keren@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) dan kanker paru masih menjadi ancaman kesehatan global.¹ Setiap tahunnya kedua penyakit tersebut menyumbang lebih dari 1,6 juta angka kematian di seluruh dunia. Insidens kedua penyakit tersebut masih tinggi di banyak negara berkembang, terutama di negara Asia.²

Deskripsi tentang hubungan kanker paru dan TB pertama kali dilaporkan lebih dari 200 tahun lalu oleh Bayle pada tahun 1810 yang dikenal dengan "cavitation cancerous".³ Proses inflamasi kronis pada TB menyebabkan peningkatan produksi sitokin yang menstimulasi pertumbuhan tumor dan progresifitas sel kanker, sebaliknya deplesi sel imun, kondisi malnutrisi, dan efek dari pengobatan kanker seperti kemoterapi pada pasien kanker paru menyebabkan penurunan imunitas pasien yang meningkatkan risiko infeksi dan reaktivasi TB.^{1,4} Matthew dkk melaporkan penderita kanker paru di Amerika Serikat memiliki risiko terinfeksi TB 9 kali lipat lebih tinggi daripada pasien non kanker paru.⁵

Koeksistensi kanker paru dan TB telah diketahui dalam banyak studi. Lebih dari sepertiga laporan kasus menyatakan terjadi *misdiagnosis* antara TB dan kanker paru pada presentasi klinis awal pasien. Banyak tanda dan gejala respirasi TB dan kanker paru yang saling menyerupai satu sama lain. Pembesaran kelenjar limfe yang diakibatkan oleh TB juga dapat mengakibatkan *overstaging* TNM pada pasien kanker paru.³ Koeksistensi antara keduanya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari pasien.⁶

Diagnosis klinis koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis dibuat berdasarkan pada adanya temuan histopatologis sel kanker disertai gejala infeksi, gambaran radiologis yang khas, dan konfirmasi pemeriksaan mikrobiologis. Manajemen koeksistensi kanker paru dan TB masih menjadi tantangan dalam pengobatan kanker paru stadium awal dan lanjut.²

Epidemiologi koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis

Lebih dari sepertiga penduduk dunia terinfeksi kuman TB.⁷ Pada tahun 2018 menurut laporan *Global TB Reports* terdapat 1,3 juta kematian pada pasien TB dengan status HIV negatif

dan 374.000 kematian pada pasien TB dengan status HIV positif di seluruh dunia.⁸

Kanker paru merupakan penyebab keganasan terbanyak di dunia.⁹ Pada tahun 2018 menurut laporan dari Globocan terdapat 2,09 juta kasus kanker paru secara global (11,6% dari semua kanker) dan 1,76 juta kematian akibat kanker paru (18,4% dari semua kematian akibat kanker). Prevalensi kanker paru cukup tinggi di negara berkembang yaitu sebanyak 58%.^{2,10} Insidens kanker paru di Asia dilaporkan sebanyak 1,03 juta kasus dengan 926.000 kematian pada tahun 2012. Beban terbanyak kanker paru di Asia terdapat pada negara-negara di Asia Tenggara.¹¹

Prevalensi koeksistensi kanker paru dengan TB belum sepenuhnya diketahui. Laporan dari *National Cancer Institute* menunjukkan prevalensi koeksistensi TB paru dan kanker paru sebesar 2% dan paling banyak ditemukan di lobus superior paru.¹² Saulius dkk melaporkan koeksistensi TB paru pada 2,1% pasien dengan diagnosis kanker paru di Lithuania selama tahun 1990-2015.¹³ Beyhan dkk melaporkan prevalensi

yang lebih tinggi yaitu 4% kasus koeksistensi kanker paru dan TB pada 374 pasien selama 2009 hingga 2014 di Turki.¹

Hubungan tuberkulosis dan kanker paru

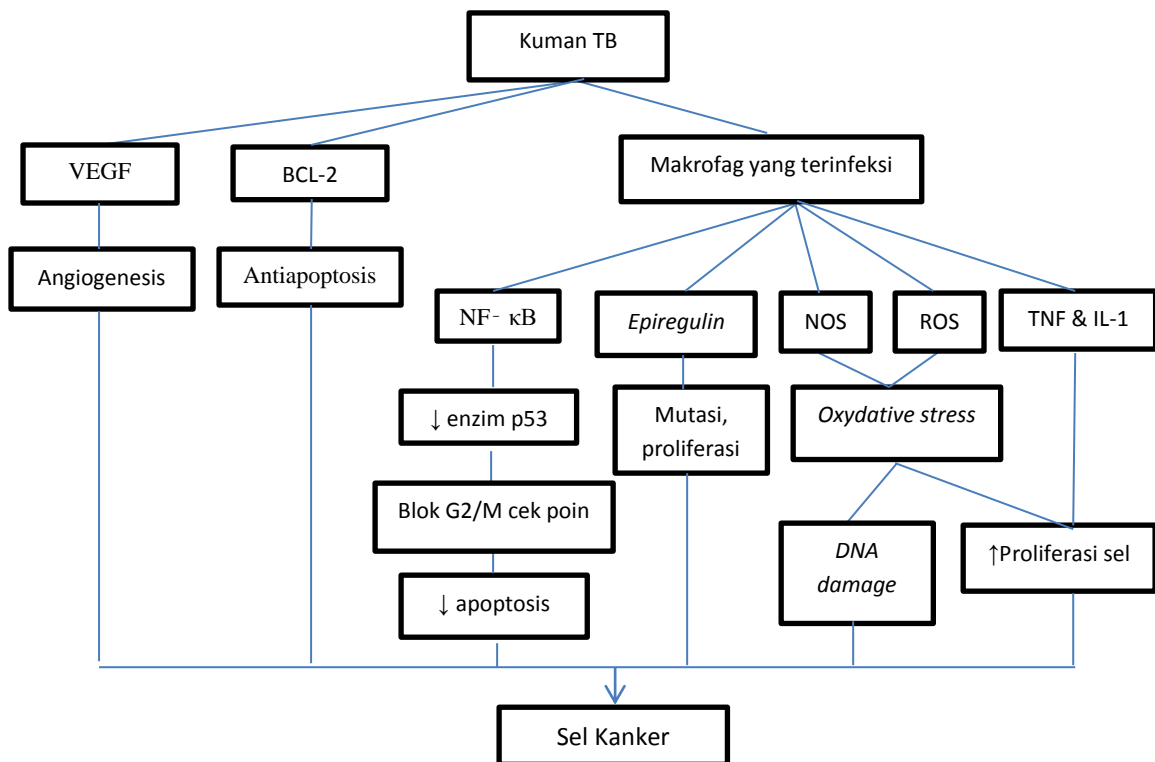
Telah diketahui bahwa kanker paru berhubungan dengan adanya penyakit inflamasi seperti pneumonia dan tuberkulosis.¹⁴ Mekanisme hubungan antara keduanya masih belum jelas, namun proses inflamasi dan keterlibatan makrofag dinilai penting dalam perkembangan penyakit.⁴ Insidens kanker paru yang disertai TB telah digambarkan secara jelas dalam beberapa literatur mulai dari laporan otopsi sampai dengan data epidemiologis.²

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tuberkulosis paru berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker paru terutama *adenocarcinoma*, namun sebuah penelitian dari Vesna dkk menunjukkan *adenocarcinoma* menempati urutan ketiga setelah *planocarcinoma* dan *squamos cell carcinoma*.^{2,4} Hubungan biologis antara TB dan kanker paru secara garis besar berfokus pada peran

dari inflamasi kronis dan fibrosis pada karsinogenesis paru.⁷ (Gambar 1)

Sitokin khususnya *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *Interleukin-1* (IL-1) yang diperantarai oleh infiltrasi dari limfosit dan makrofag akan menyebabkan proliferasi dari sel epitel paru. Pada infeksi TB akan terjadi proses kerusakan DNA akibat peran *Nitrite Oxide Synthase* (NOS) yang disintesis oleh makrofag yang terinfeksi.¹ *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang muncul pada inflamasi sel akan menyebabkan pecahnya rantai kromosom dan akumulasi perubahan mutasi *Deoxyribocic Nucleic Acid*

(DNA).² Stres oksidatif akan meningkatkan aktivitas faktor E2 sehingga terjadi peningkatan proliferasi sel. Pada penelitian terkini dilaporkan bahwa kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dapat mensistensis *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) suatu antiapoptosis sehingga mencegah kematian sel yang terinfeksi. Kuman Mtb juga dapat meningkatkan aktivitas *vascular endothelial growth factor* (VEGF) suatu angiogenik yang berperan pada neovaskularisasi sel tumor.³ Peningkatan pembelahan sel juga terjadi akibat hambatan kuman Mtb pada sintesis enzim p21.¹⁵



Gambar 1. Hubungan biologis TB dan kanker paru.²

Aktivasi *Nuclear Factor-KappaB* (NF- κ B) pada makrofag yang terinfeksi kuman TB akan menyebabkan blokade aktivitas enzim pro-apoptosis p53. Hambatan aktivitas enzim p53 akan menyebabkan sel DNA rusak yang biasanya dihancurkan lewat apoptosis cek poin sel G2/M akan tetap berproliferasi dan menyebabkan timbulnya sel kanker.¹⁵

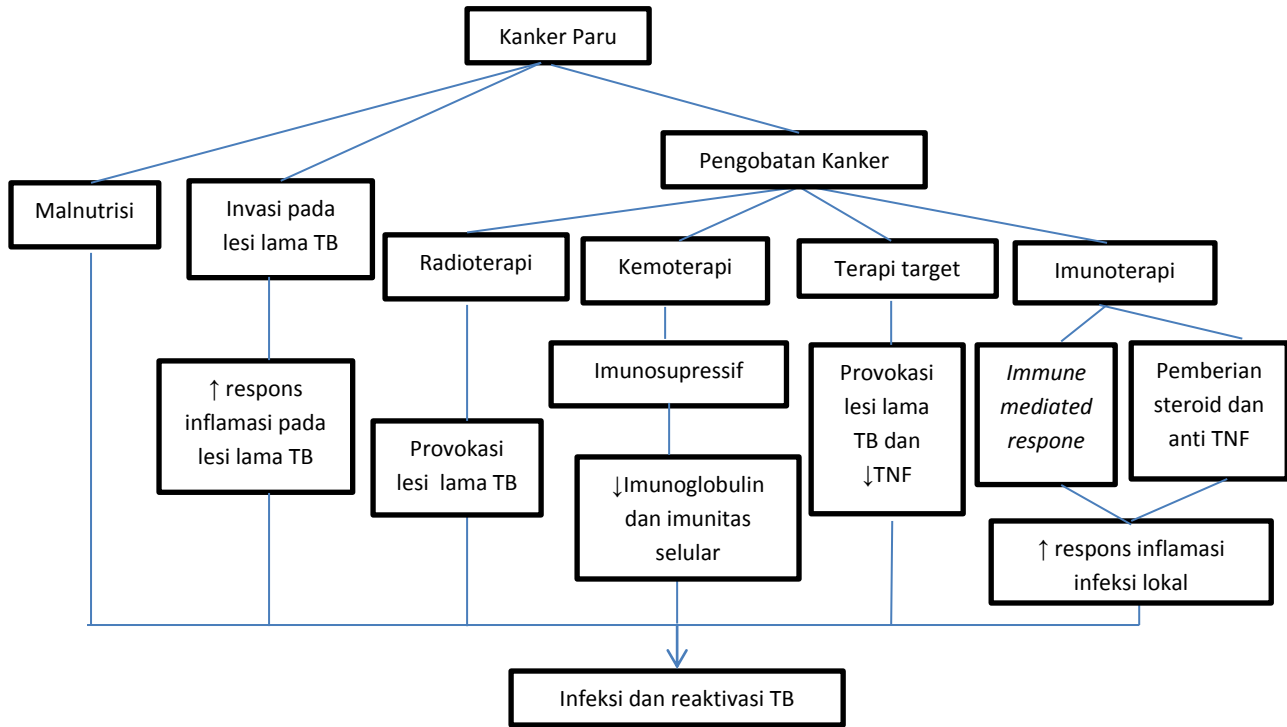
TB berkaitan dengan mutasi EGFR terutama pada delesi ekson 19 pada pasien *adenocarcinoma*. Percobaan infeksi TB kronis pada tikus dapat menginduksi agregasi sel skuamosa pada paru dengan potensi keganasan yang dimediasi oleh kerusakan DNA dan produksi *epiregulin*.² *Epiregulin* adalah hormon peptida yang berkaitan dengan EGFR dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER4) yang berfungsi sebagai pengatur sinyal proliferasi, migrasi, diferensiasi, sekresi sitokin, dan *innate immunity*. *Epiregulin* juga diproduksi oleh makrofag yang terinfeksi kuman TB untuk memodulasi *Toll-like receptor* (TLR). Tingginya *epiregulin* berkaitan dengan proliferasi, invasi, metastasis, angiogenesis, dan resistensi apoptosis dari sel kanker.¹⁶

Tuberkulosis pada pasien kanker paru

Kanker paru seperti keganasan lain membuat penderitanya mengalami status *immunocompromised* yang dapat menyebabkan reaktivasi kuman TB. Faktor risiko kanker paru yaitu merokok juga dapat meningkatkan risiko infeksi TB. Durasi dan dosis dari rokok dapat menyebabkan gangguan klirens mukus dan menurunkan kemampuan fagosit makrofag yang dapat menyebabkan kuman Mtb lolos dari sistem pertahanan paru.³ Invasi ke dalam fokus lesi TB lama oleh sel kanker paru juga dapat mengakibatkan reaktivasi TB. Pada daerah dimana prevalensi TB dan kanker paru sama, maka dapat terjadi kanker paru dan infeksi TB secara bersamaan.² Radioterapi pada pasien dengan lesi lama TB harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat menyebabkan degranulasi granuloma sehingga kuman TB akan berproliferasi.¹ Radiasi tidak hanya merusak DNA sel kanker tapi juga sel sehat di sekitarnya. Efek radiasi pada sistem imun dapat muncul pada beberapa faktor yaitu kerusakan sel sehat di area radiasi yang memicu reaksi imun tubuh, deplesi limfosit perifer, perubahan keseimbangan imunitas

seluler (sel B, sel T, dan *natural killer*).
¹⁷ Invasi kanker paru pada lesi lama TB dan pengobatan sistemik pada kanker

paru dihubungkan dengan peningkatan terjadinya risiko infeksi atau reaktivasi dari TB.² (Gambar 2)



Gambar 2. Reaktivasi dan infeksi TB pada pasien kanker paru dan pengobatan kanker paru.²

Efek dari kemoterapi dapat menurunkan sistem imun pasien dan meningkatkan risiko infeksi TB. Efek immunosupresif dari kemoterapi sistemik pada imunitas seluler dan penurunan produksi imunoglobulin dihubungkan dengan komplikasi infeksi TB dan reaktivasi TB laten pada daerah endemis TB.² Targeted therapy dapat memprovokasi lesi lama TB menjadi aktif kembali. Sebuah laporan kasus melaporkan pasien kanker paru

mengalami reaktivasi TB setelah pemberian terapi tyrosine kinase inhibitor (TKI) oral.¹⁸ Aktivitas inflamasi yang terjadi saat pemberian targeted therapy mungkin memprovokasi pada lesi lama TB menjadi aktif kembali.² Tumor Necrosis Factor (TNF) merupakan faktor yang penting dalam mengelola infeksi laten TB. EGFR-TKI mempunyai peran sekunder sebagai penghambat TNF sehingga akan

meningkatkan kerentanan terhadap reaktivasi *Mycobacterium Tuberculosis*.¹⁹

Sel kanker akan meloloskan diri dari sistem netralisasi imun tubuh dengan mengeluarkan PD-L1 secara berlebih sehingga menghambat kerja sel T-sitotoksik. Pada pemberian *Immune checkpoint inhibitor* (ICI) jalur PD-1 dan PD-L1 akan dihambat sehingga sel T-sitotoksik *immune mediated recognition* akan aktif dan merusak sel kanker. Efek samping dari ICI adalah terjadinya hipermodulasi dari sistem imun yang membutuhkan steroid dosis tinggi atau anti TNF- α . Pemberian steroid dosis tinggi atau anti TNF- α pada tatalaksana efek samping ICI akan menyebabkan reaktivasi dari infeksi kronis termasuk TB.²⁰ Peningkatan *immune mediated recognition* pada antigen (sel kanker atau agen infeksi) merangsang respons inflamasi pada daerah infeksi pada paru (termasuk infeksi TB).² Penghambatan jalur PD-1/PD-L1 menyebabkan upregulasi dari *Interferon Gamma*. *Interferon Gamma* menyebabkan hiperresponsif dari mikroorganisme termasuk *Mycobacterium Tuberculosis*.²¹

Diagnosis koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis

Tingginya prevalensi TB dan gejala klinis yang mirip dengan kanker paru sering menimbulkan kesalahan diagnosis pada kanker paru stadium awal. Pada foto polos dada gambaran TB dan kanker paru dapat menyerupai satu sama lain.¹ Gambaran radiologis TB paru dapat beragam, walaupun gambaran khas pada TB adalah adanya kavitas pada lobus atas paru.² Sebuah laporan kasus di India menyebutkan 14 dari 70 (20%) pasien kanker paru mengalami penundaan diagnosis dan terapi karena didiagnosis awal dengan TB dan diberikan OAT terlebih dahulu. Pada daerah endemis gejala klinis yang mirip dengan TB membuat pasien kanker paru sering didiagnosis menjadi TB BTA negatif. Apabila tidak ada perbaikan klinis dan radiologis pada pasien setelah 5 minggu pemberian OAT, maka harus dicurigai kemungkinan suatu kanker.²²

Menurut Jatu dkk apabila dalam 1 bulan tidak ada perbaikan klinis terutama pada subjek BTA negatif, maka perlu evaluasi lebih untuk kepatuhan minum obat, ketepatan dosis, efek samping obat, penyakit penyerta (DM dan HIV), serta kemungkinan

MDR. Apabila dari 5 hal tersebut tidak terpenuhi, perlu dipertimbangkan kembali ketepatan diagnosis TB atau diagnosis banding lain seperti keganasan, terutama pada pasien yang disertai risiko tinggi kanker paru. PDPI menyebutkan evaluasi pemberian OAT meliputi evaluasi klinis, efek samping obat dan keteraturan minum obat yang dilakukan setiap 2 minggu pada 1 bulan pertama pengobatan dan selanjutnya evaluasi tiap bulan sehingga mengurangi keterlambatan diagnosis pada kanker paru yang didiagnosis TB sebelumnya.²³

American Thoracic Society (ATS) merekomendasikan pasien dengan usia di atas 55 tahun dengan riwayat merokok lebih dari 30 pak per tahun sebaiknya dilakukan pemeriksaan skiring kanker paru dengan CT-Scan sebelum memulai pengobatan TB walaupun telah terbukti secara klinis dan radiologis. Pemeriksaan skrining kanker paru dengan CT-Scan dosis rendah terbukti mempercepat deteksi dan mengurangi mortalitas sebanyak 20% dibandingkan dengan skrining dengan foto polos dada. Kelemahan CT-Scan dosis rendah adalah tidak dapat membedakan lesi jinak dan lesi infeksi seperti TB. Pada pemeriksaan CT-Scan

dengan kontras *enhancement* pada kanker paru lebih tinggi (46,5-79,5 HU) dibandingkan dengan TB yang *enhancement* nya lebih rendah (38,2-67,5 HU).²⁴

Pada peningkatan penggunaan *Positron-emission tomography scan* (PET-Scan) banyak dilaporkan penemuan kanker paru yang menyerupai TB. Peningkatan *Fluorodeoxyglucose* (FDG) pada pemeriksaan PET-Scan menggambarkan peningkatan uptake dari glukosa pada massa dan dapat membedakan massa jinak dan ganas dengan sensitivitas 96,8% dan spesifisitas 77,8%. Namun pada proses inflamasi dan infeksi seperti TB juga dapat terjadi peningkatan uptake glukosa sehingga menyebabkan positif palsu. *Choline* suatu kontras baru selain FDG pada pemeriksaan PET-Scan dapat menunjukkan perbedaan antara kanker paru dan TB.²⁵

Pemeriksaan sputum memegang peranan penting dalam penegakan diagnosis TB pada pasien dengan kecurigaan klinis ataupun radiologis koeksistensi kanker paru dan TB.²⁶ Pemeriksaan basil tahan asam (BTA) adalah pemeriksaan yang paling mudah. Adanya hasil BTA positif pada dahak

menunjukkan adanya penyakit TB, namun infeksi kuman *Non-tuberculosis mycobacterium* (NTM) juga memberikan hasil yang sama. Kultur dahak kuman TB merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis TB namun waktu yang dibutuhkan cukup lama yaitu 6-8 minggu. Saat ini pemeriksaan yang direkomendasikan secara luas adalah *polymerase chain reaction* (PCR) yang dapat mendeteksi secara cepat adanya kuman TB sekaligus mengetahui resistensi obat TB yaitu dengan GeneXpert.²

Adanya gambaran inflamasi granulomatosa pada spesimen paru pasien kanker stadium awal yang direseksi tidak selalu menunjukkan adanya koeksistensi TB. Sebuah studi kohort di Turki terhadap 1207 pasien tumor paru yang menjalani operasi, 48 pasien (4,6%) diantaranya didapatkan gambaran granulomatosa pada paru yang direseksi dan setengahnya terbukti BTA negatif dan tidak mendapat pengobatan TB.²⁷ Gambaran granulomatosa yang disertai basil tahan asam (BTA) pada pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE) adalah gambaran yang menunjukkan adanya koeksistensi TB pada kanker paru.¹⁸

Studi menunjukkan peran pemeriksaan penanda tumor dalam mendiagnosis kanker paru. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) dan *Cytokeratin 19 fragments* (CYFRA 21-1) menunjukkan spesifisitas hingga 95% dengan sensitivitas 33% pada diagnosis keganasan. Studi lain dari Ghosh dkk menunjukkan pemeriksaan kadar *Carbohydrate antigen 15-3* (CA 15-3), *Carbohydrate antigen 19-9* (CA 19-9) dan *Carbohydrate antigen 125* (CA 125) pada spesimen BAL dan serum menunjukkan spesifitas dan sensitivitas yang lebih tinggi yaitu 91,3% dan 90%. Pada studi Abdul-El-Fattah dkk menunjukkan adanya ekspresi dari *micro-ribonucleic acid 82* (miR-82) pada kanker paru, sedangkan pada TB tidak terdapat ekspresi miR-82.²⁴ Penanda tumor dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining adanya koeksistensi kanker paru pada pasien yang tidak mengalami perbaikan setelah pemberian OAT.

Tatalaksana koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis

Pengobatan pasien kanker paru adalah berdasarkan stadium penyakit pasien. Strategi pengobatan harus mempertimbangkan histologi, patologi molekuler, usia, komorbiditas,

performance status, dan keinginan pasien. Pada kanker paru terdapat dua jenis pengobatan yaitu lokal dan sistemik. Pengobatan lokal adalah pembedahan dan radioterapi, sedangkan pengobatan sistemik adalah kemoterapi, *targeted therapy*, dan imunoterapi.²⁸

Pembedahan

Indikasi pembedahan kuratif pada kanker paru adalah untuk NSCLC stadium I dan II. Pembedahan juga merupakan bagian dari *combine multimodal therapy*, misalnya didahului kemoterapi neoadjuvan untuk NSCLC stadium IIIA.²⁸ Pada kanker paru stadium awal dengan TB direkomendasikan pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) terlebih dahulu sebelum operasi.² Hal ini untuk menghindari penyebaran kuman saat operasi kepada operator di ruang operasi dan menghindari kegagalan penyembuhan bronkus pasca operasi akibat kuman TB.²⁹

Hanya terdapat sedikit data literatur tentang durasi optimal pemberian OAT sebelum operasi. Sakubara dkk melaporkan masa infeksius penyakit TB hanya terjadi saat sebelum pengobatan dan akan segera menurun dalam 2 minggu awal

mulainya pengobatan (terjadi penurunan reproduksi kuman dan rasio kuman pada sputum). Pada penelitian oleh Evman dkk pada pasien TB yang diberikan OAT sebelum dimulai operasi telah menunjukkan hasil konversi sputum BTA negatif pada akhir minggu ketiga.³⁰ Secara umum disepakati reseksi paru aman dilakukan setelah pasien meminum OAT selama 2 sampai 3 minggu.² Pemberian OAT pada pasien kanker paru dengan TB paru kasus baru sama dengan pengobatan TB pada umumnya. Manajemen pada pasien kanker paru dengan TB paru kasus baru pasca operasi adalah melanjutkan pemberian OAT kategori satu hingga 6 bulan.⁴

Radioterapi

Sebelumnya radioterapi disarankan untuk tidak diberikan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan TB. Sebuah laporan dari Lynn dkk menunjukkan bahwa radioterapi bukan kontraindikasi dari koeksistensi kanker paru dan TB. Disarankan pemberian OAT setidaknya 2 minggu sebelum memulai radioterapi dan tetap memberikan OAT secara konkuren selama radioterapi.³¹

Kemoterapi

Pemberian kemoterapi bukanlah kontraindikasi pada pengobatan TB, namun kombinasi antara OAT dan kemoterapi memerlukan pemantauan yang ketat. Pada panduan TB tidak dijelaskan secara praktis tentang pemberian OAT untuk pasien dengan keganasan yang menjalani kemoterapi. *American Thoracic Society/Infection and Disease Society of America* (ATS/IDSA) merekomendasikan pemberian OAT terlebih dahulu sebelum pemberian kemoterapi pada koeksistensi kanker paru dan TB bukan resisten obat.³² OAT diberikan terlebih dahulu sebelum kemoterapi untuk menghindari reaktivasi kuman TB akibat efek immunosupresif dari kemoterapi NSCLC.³⁰ ATS/IDSA merekomendasikan pemberian OAT selama 1 hingga 1,5 bulan sebelum pemberian kemoterapi.³³

Studi di Korea membandingkan 24 pasien dengan kanker (41,7% kanker lambung, 16,7% limfoma, 8,3% kanker paru) dengan infeksi TB paru aktif selama kemoterapi. Pemberian OAT standar diberikan kepada semua pasien dengan hasil perbaikan pada klinis, bakteriologis, dan radiologis dari pasien.² *Performance status* yang

rendah, adanya resistensi OAT, dan disfungsi organ lanjut adalah kontraindikasi pemberian OAT dan kemoterapi konkuren.³² Tidak ada efek samping baru yang muncul pada pemberian konkuren OAT dan kemoterapi selain efek dari masing-masing obat, namun disfungsi liver harus lebih diwaspadai karena berhubungan dengan pemberian OAT.^{32,34}

Targeted therapy

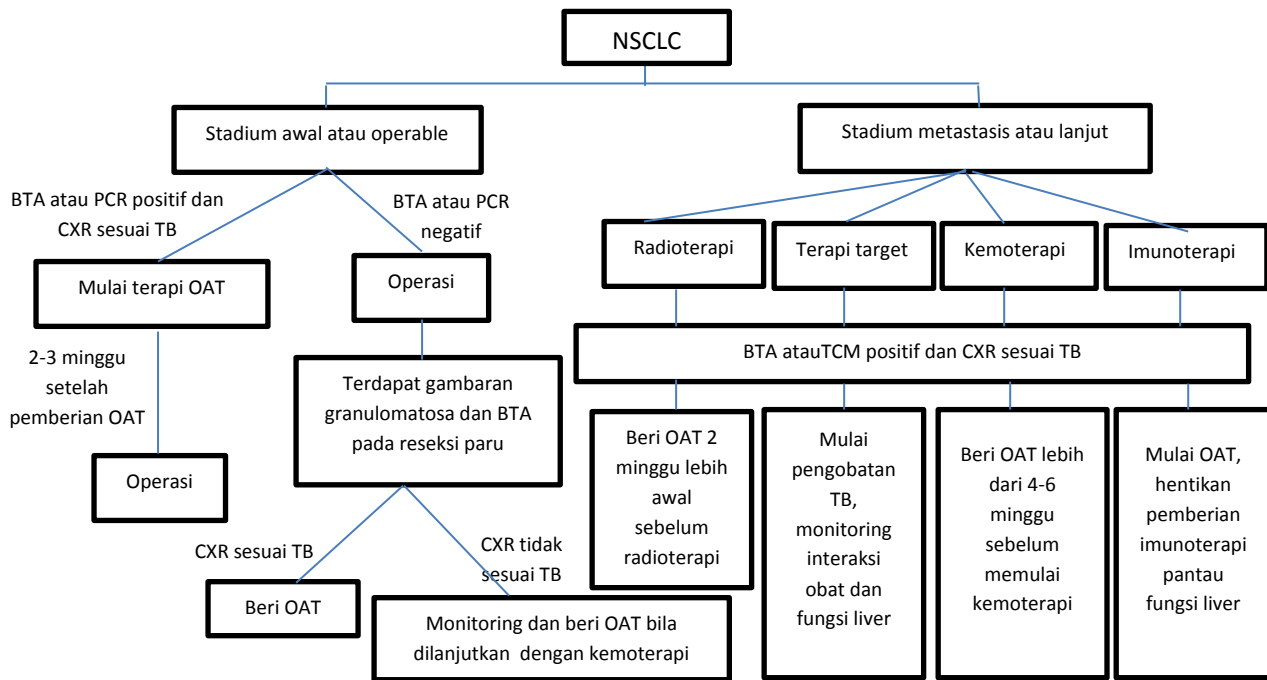
Saat ini *targeted therapy* sudah menjadi pilihan utama pada pasien NSCLC dengan mutasi positif. *Targeted therapy* pada kanker paru terdiri dari *Epidermal Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI), *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK), dan antibodi monoklonal yang menghambat *Vascular endothelial growth factor* (VEGF).³⁵ Saat ini EGFR-TKI yang sudah tersedia di Indonesia adalah gefitinib, erlotinib, afatinib, dan osimertinib.²⁸ Pemberian rifampisin bersamaan dengan EGFR-TKI akan menurunkan konsentrasi plasma dan efikasi dari EGFR-TKI. Rifampisin sebagai induktor enzim *CYP3A4* akan meningkatkan metabolisme TKI.³⁶

Pada sebuah laporan kasus pasien dengan *adenocarcinoma* paru muncul lesi TB setelah pemberian terapi EGFR-TKI. Pada pasien dilakukan pemberian pengobatan OAT selama 9 bulan dan lesi TB membaik. Untuk pemberian terapi target lain seperti ALK dan VEGF inhibitor belum terdapat rekomendasi yang jelas.¹⁹

Sampai saat ini belum terdapat publikasi tentang pedoman pemberian OAT dan TKI secara bersamaan. Rifampisin bisa diberikan dengan meningkatkan dosis standar dari EGFR-TKI sebelumnya dengan monitoring ketat fungsi hati, ginjal, dan elektrolit. Disarankan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis dengan terapi EGFR TKI diberikan pengobatan TB tanpa rifampisin selama 9 bulan yaitu kombinasi Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol, dan Streptomisin (HZES) selama 2 bulan dan Isoniazid dan Etambutol (HE) selama 7 bulan.¹⁹

Imunoterapi

Karena sedikitnya bukti klinis pengobatan TB selama imunoterapi kanker paru saat ini belum ada rekomendasi berbasis bukti.^{2,37} Pichikkk merekomendasikan untuk melakukan skrining infeksi TB dengan IGRA sebelum pasien mendapat *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) dan memulai pengobatan profilaksis 2 minggu sebelum pemberian ICI bila hasil IGRA positif. Secara umum direkomendasikan untuk menunda pemberian ICI karena kemampuannya untuk merangsang respons inflamasi pada pasien dengan TB aktif.²⁰ Belum ada rekomendasi waktu yang aman untuk memulai pemberian ICI pada pasien TB aktif setelah inisiasi pemberian OAT, namun bila ICI dan OAT terpaksa diberikan bersamaan harus ada pemantauan fungsi liver yang ketat pada pasien. Pemberian terapi pada koeksistensi kanker paru dan tuberkulosis dirangkum pada Gambar 3.²



Gambar 3. Algoritma yang direkomendasikan untuk diagnosis dan pengobatan koeksistensi TB dan kanker paru pada stadium awal dan metastasis.²

Simpulan dan Saran

Koeksistensi TB dan kanker paru cukup banyak di dunia. Saat ini terdapat studi epidemiologis yang mendukung adanya hubungan antara riwayat TB dan risiko kanker paru. Gejala TB sering menyerupai kanker paru begitu pula sebaliknya sehingga deteksi dini diperlukan sebelum penyakit mencapai stadium lanjut. Diagnosis dan pengobatan dari koeksistensi TB dan kanker paru masih menjadi tantangan terutama pada negara endemis. Pada pengobatan TB yang tidak menunjukkan perbaikan baik

klinis maupun radiologis selama 5 minggu disarankan untuk dilakukan skrining koeksistensi kanker paru. Pemeriksaan skrining koeksistensi TB dan kanker paru dapat berupa pemeriksaan sputum, *tumor marker*, dan pemeriksaan CT-scan. Kemoterapi bukanlah kontraindikasi pada pemberian terapi OAT secara bersamaan pada pasien dengan koeksistensi kanker paru dan TB paru. Evaluasi keberhasilan terapi antara lain adalah dengan menurunnya keluhan awal, perbaikan tampilan klinis, perbaikan radiologis, dan evaluasi efek samping pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Çakar B, Çiledağ A. Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series. *Respir Med Case Reports* 2018;23(7):33–37.
2. Ho JC man, Leung CC. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer. *Lung Cancer* [Internet] 2018;122:83–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.030>
3. Falagas ME, Kouranos VD, Athanassa Z, Kopterides P. Tuberculosis and malignancy. *Qjm* 2010;103(7):461–487.
4. Koksall D, Kizilgoz D, Ozcan A, Safak Kosan O, Kalac N, Berkoglu M. Is Tuberculosis a Challenge in the Management of Lung Cancer? *Eurasian J Pulmonol* 2016;19(1):46–50.
5. Cheng MP, Chakra CNA, Yansouni CP, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):635–644.
6. Argun Barış S, Batman A, Küçük S, Gümüştas S. Coexistence of pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. *Respir Case Reports* 2017;6(2):86–89.
7. Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review. *Int J Cancer* 2009;125(12):2936–2944.
8. World Health Organization. Global TB Reports. 2018.
9. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. 2017;
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
11. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(6):763–774.
12. Rihawi A, Huang G, Al-Hajj A, Bootwala Z. A case of tuberculosis and adenocarcinoma coexisting in the same lung lobe. *Int J Mycobacteriology* 2016;5(1):80–82.
13. Cicenias S, Vencevičius V. Lung cancer in patients with tuberculosis. *World J Surg Oncol* 2007;5(1991):1–5.
14. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(12):2024–2036.
15. Harikrishna J, Sukaveni V, Kumar DP, Mohan A. Cancer and tuberculosis. *Journal, Indian Acad Clin Med* 2012;13(2):142–144.
16. Sunaga N, Kaira K. Epieregulin as a therapeutic target in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Targets Ther* 2015;6(October):91–98.
17. Jacobs REA, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. 2015;4(550):7–10.
18. Lee HY, Kim JW, Yeo CD. A

- case of tuberculosis reactivation suspected of cancer progression during oral tyrosine kinase inhibitor treatment in a patient diagnosed as non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9(8):E709–E713.
19. D Gothi SS. Tuberculosis in epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma on treatment with gefitinib/erlotinib. *Indian J Cancer* 2017;54(1):1.
 20. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, Kirkwood JM, Gogas H. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer* 2019;7(1).
 21. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol* [Internet] 2016;11(12):2238–2240. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.006>
 22. Singh VK, Chandra S, Kumar S, Pangtey G, Mohan A, Guleria R. RESEARCH COMMUNICATION A Common Medical Error: Lung Cancer Misdiagnosed as Sputum Negative Tuberculosis. *Cancer* 2009;10:335–338.
 23. Aviani J, Eh SM, Haryatie I, Raharjo F, Sutanto YS, Setijadi AR. Keterlambatan Diagnosis Kanker Paru Karena Kesalahan Diagnosis Sebagai Tubekulosis Paru The Delay in The Diagnosis of Lung Cancer Due to Misdiagnosis as Pulmonary Tuberculosis. 2017;37(4):288–292.
 24. Parker CS, Siracuse CG, Litle VR. Identifying lung cancer in patients with active pulmonary tuberculosis. 2018;10(Suppl 28):3392–3397.
 25. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18 F-fluorodeoxyglucose and 11 C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: A positron emission tomography study. *Chest* [Internet] 2003;124(3):893–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.3.893>
 26. Biswas S, Das A, Sinha A, Das SK, Bairagya T Das. The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Lung India* 2013;30(3):199–202.
 27. Yakar F, Yakar A, Büyükpınarbaşılı N, Erelel M. Does every necrotizing granulomatous inflammation identified by NSCLC resection material require treatment? *Med Sci Monit* 2016;22:1218–1222.
 28. Fatma Wati F. Kanker Paru. In: Amin M, editor. Buku Ajar Paru. Surabaya: Airlangga University Press; 2019. p. 125–143.
 29. Sihoe ADL, Shiraishi Y, Yew WW. The current role of thoracic surgery in tuberculosis management. *Respirology* 2009;14(7):954–968.
 30. Evman S, Baysungur V, Alpay L, et al. Management and Surgical Outcomes of Concurrent Tuberculosis and Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet] 2017;65(7):542–545. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610368212%0A> <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1583167>

31. Fulkerson LL. Radiotherapy for Chest Cancers in Patients with Tuberculosis. *Hosp Pract* 1970;5(11):103–113.
32. Hirashima T, Tamura Y, Han Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-Cancer and anti-tuberculosis chemotherapy in Cancer patients with active Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study. *BMC Cancer* 2018;18(1):1–10.
33. Hirashima T, Nagai T, Shigeoka H, et al. Comparison of the clinical courses and chemotherapy outcomes in metastatic colorectal cancer patients with and without active Mycobacterium tuberculosis or Mycobacterium kansasii infection: a retrospective study. *BMC Cancer* [Internet] 2014;14(PG-770):770. Available from: NS -
34. Antonios Christopoulos. Anticancer chemotherapy combined with anti-tuberculosis treatment: A systematic review. *Eur Respir J* [Internet] 2013;42:no pagination. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=718447>
35. Sculier J, Berghmans T, Meert A. Advances in target therapy in lung cancer. 2015;23–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00011014>
36. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug – drug interactions. *Cancer Treat Rev* [Internet] 2014;40(8):917–926. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.010>
37. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: A systematic review. *J Clin Oncol* 2011;29(1):106–117.