

ONKOLOGI 2

Dr. Mieke Marindawati, SpPA

Karsinogenesis

- Oncogen: gen yang produknya berkaitan dengan terjadinya transformasi neoplastik
- Prinsip fundamental:
 - Dasar karsinogenesis adalah adanya kerusakan genetik nonlethal pada sel.
 - Kerusakan genetik ini dapat karena pengaruh lingkungan atau herediter.
 - Tumor merupakan hasil dari proliferasi klonal suatu *single cell* yang telah mengalami kerusakan genetik.

□ **Pertumbuhan normal** diatur oleh 3 golongan gen, yaitu :

- **proto-onkogen** (pencetus pertumbuhan).
- **anti-onkogen** (penghambat pertumbuhan-
"cancer suppressor gen").
- **gen pengatur kematian** sel terprogram
/apoptosis.

Ketiga golongan gen ini merupakan target utama kerusakan genetik.

■ Bilamana terjadi kerusakan pada salah satu atau ke 3 golongan gen tersebut, maka ada gen ke 4 yaitu gen yang mengatur perbaikan kerusakan DNA (DNA repair genes).

Kerusakan pada DNA repair genes → mutasi gen tidak dapat diperbaiki → transformasi neoplastik.

Karsinogenesis merupakan proses “multistep”, baik pada tingkat **fenotipik** maupun **genotipik**.

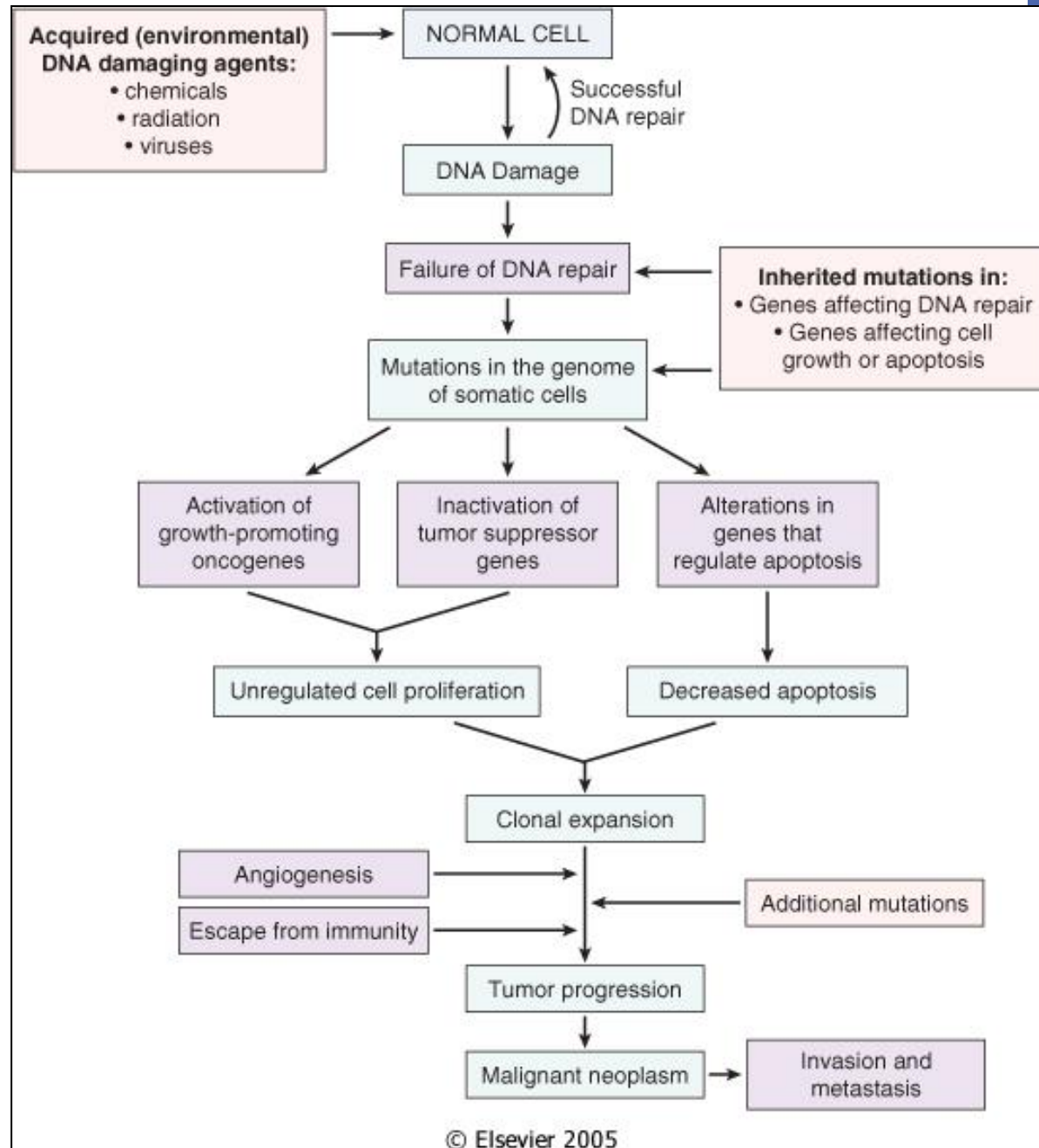
× **Proses fenotipik** meliputi :

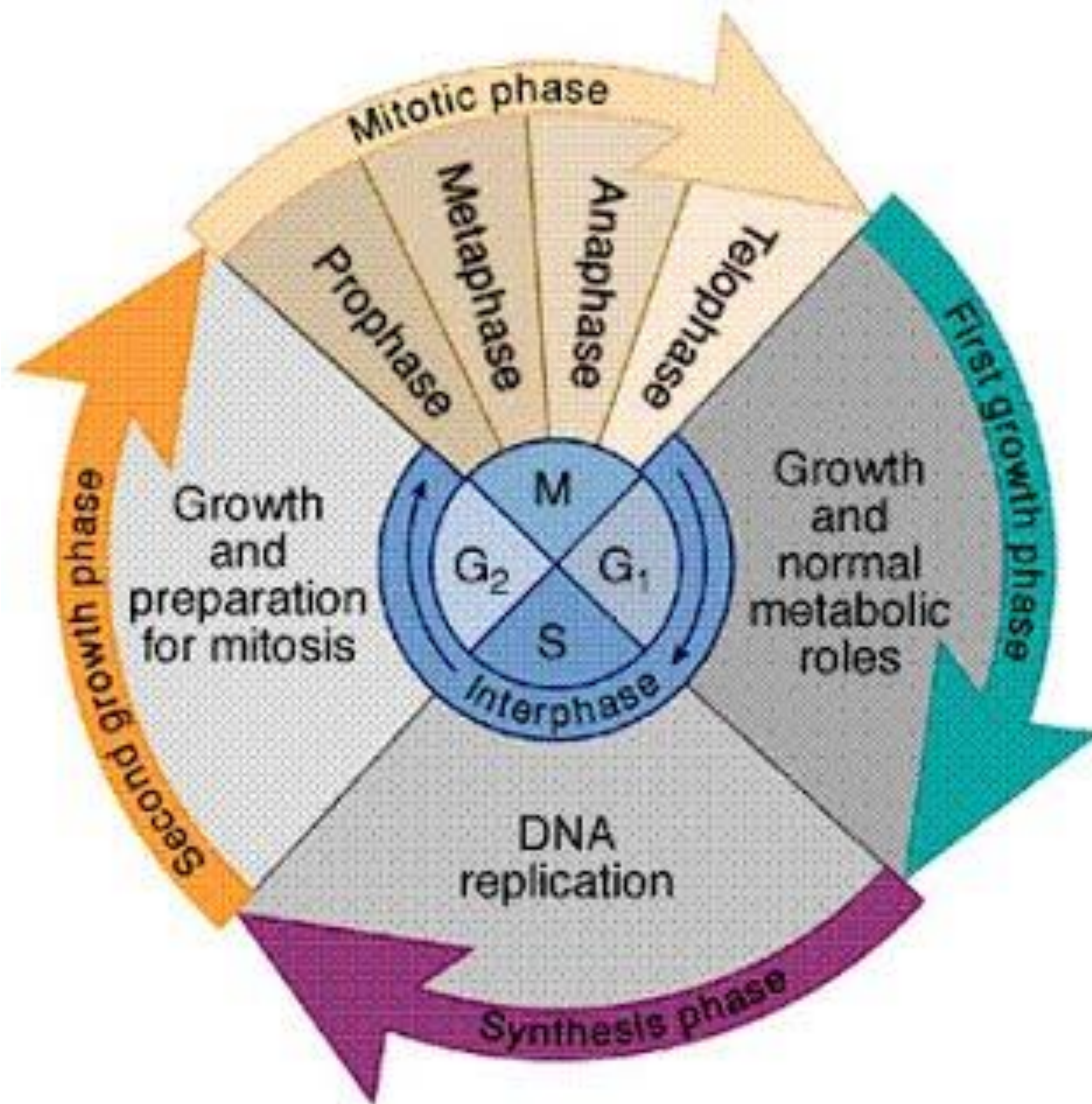
- pertumbuhan yang berlebihan.
- invasi lokal.
- kemampuan metastasis.

× Proses fenotipik memberikan penampilan yang merupakan suatu fenomena yang disebut “progressi tumor”.

× Sedangkan fenomena “progressi tumor” pada **proses genotipik** adalah dalam bentuk defek pada perbaikan DNA akibat akumulasi lesi genetik.

Skema dasar molekuler terjadinya kanker:





PEMBENTUKAN MASSA TUMOR

- Sel yang mengalami transformasi akan menunjukkan ekspansi klonal dan membentuk massa tumor.
- **Pembentukan massa tumor** dipengaruhi oleh faktor-faktor :
 - kinetik pertumbuhan sel tumor.
 - angiogenesis sel tumor.
 - progressi dan heterogenitas tumor.

KINETIKA PERTUMBUHAN TUMOR

- Terkait dengan **waktu yang diperlukan** oleh suatu sel transformasi untuk membentuk massa tumor yang jelas secara klinis.
- Tiga variabel pada kinetik pertumbuhan sel tumor yaitu :
 - waktu kelipatan sel tumor,
 - fraksi pertumbuhan,
 - produksi dan kehilangan sel tumor.
- Frekuensi mitosis pada suatu tumor merupakan gambaran kasar tentang derajat pertumbuhan, jika waktu siklus pembelahan sel panjang, maka lebih banyak mitosis yang terlihat pada waktu tertentu.

ANGIOGENESIS SEL TUMOR

- dipengaruhi oleh faktor “tumor associated-angiogenic factor (TAAF)” yang dibentuk oleh sel tumor dan sel makrofag, terdiri dari 2 yang penting :
 - bFGF (basic fibroblast growth factor)
 - VEGF (vascular endothelial growth factor).
- Neovaskularisasi berpengaruh terhadap :
 - perfusi oksigen dan makanan,
 - sel endotel baru mensekresi faktor pertumbuhan (growth factor) yang merangsang pertumbuhan tumor.
- Angiogenesis tumor dikendalikan oleh keseimbangan antara faktor angiogenesis dan penghambat angiogenesis yang diatur oleh gen p53.
- Apabila gen p53 hilang atau mutasi, maka faktor angiogenik akan meningkat.

PROGESI DAN HETEROGENITAS SEL TUMOR

- terkait dengan kecepatan pertumbuhan, invasi, kemampuan membentuk penyebaran jauh, mengindikasikan terjadi peningkatan keganasan tumor.
- Tumor yang sangat ganas berasal monoklonal dan dengan berjalannya waktu menjadi heterogen.
- **Heterogenitas** adalah sebagai akibat mutasi multipel yang menurunkan subklonal dengan sifat yang berbeda.
- Sel yang mengalami transformasi mempunyai sifat genetik tidak stabil, sebagai akibat hilangnya gen p53.

Penyebaran tumor ganas

- Sifat yang dimiliki oleh sel tumor ganas adalah :
 - kemampuan menginvasi jaringan setempat,
 - kemampuan menyebar ke tempat yang jauh (metastasis – tumor sekunder).
- Invasi sel tumor ganas tergantung kepekaan jaringan sekitarnya.
- Stroma jaringan ikat serabut elastis lebih resisten terhadap efek destruksi tumor ganas dari pada serabut kolagen.
 - Karena enzim kolagenase pada sel tumor ganas lebih tinggi dari pada elastase. Kecuali pada serabut kolagen yang tebal dan padat, yaitu tendon dan kapsul sendi, resisten terhadap invasi tumor ganas.
- Pada jenis karsinoma diawali dengan karsinoma insitu, kemudian menembus basal membran, terjadi invasi (penyebaran lokal).

- Kemampuan menyebar ke tempat yang jauh (metastasis – anak sebar - tumor sekunder), melewati proses :
 - pelepasan sel tumor yang dapat hidup otonom
 - melewati lintasan penyebaran :
 - pembuluh darah,
 - pembuluh limfe,
 - rongga permukaan tubuh,
 - transplantasi langsung.
- Mekanisme penyebaran tumor ganas terdiri atas 2 tahap :
 - invasi matriks ekstraseluler (MES),
 - penyebaran vaskuler dan “homing” sel tumor.

Invasi matriks ekstraseluler (MES)

- Invasi MES (matriks ekstra seluler). MES terdiri dari membran basal dan jaringan ikat interstitial.

- Langkah invasi MES :
 - pelepasan sel tumor dari sel tumor yang lain
 - perlekatan sel tumor kepada komponen MES
 - penghancuran MES,
 - migrasi sel-sel tumor.

- Pelepasan sel tumor dari sel tumor yang lain terkait dengan pelepasan ikatan/adesi antar sel tumor, yaitu sebagai akibat berkurang/hilangnya protein E-cadherin, sebagai perekat antar sel.
- Perlekatan sel tumor kepada komponen MES, yaitu dengan protein MES melalui reseptor laminin dan reseptor integrin yang ada di sel tumor.

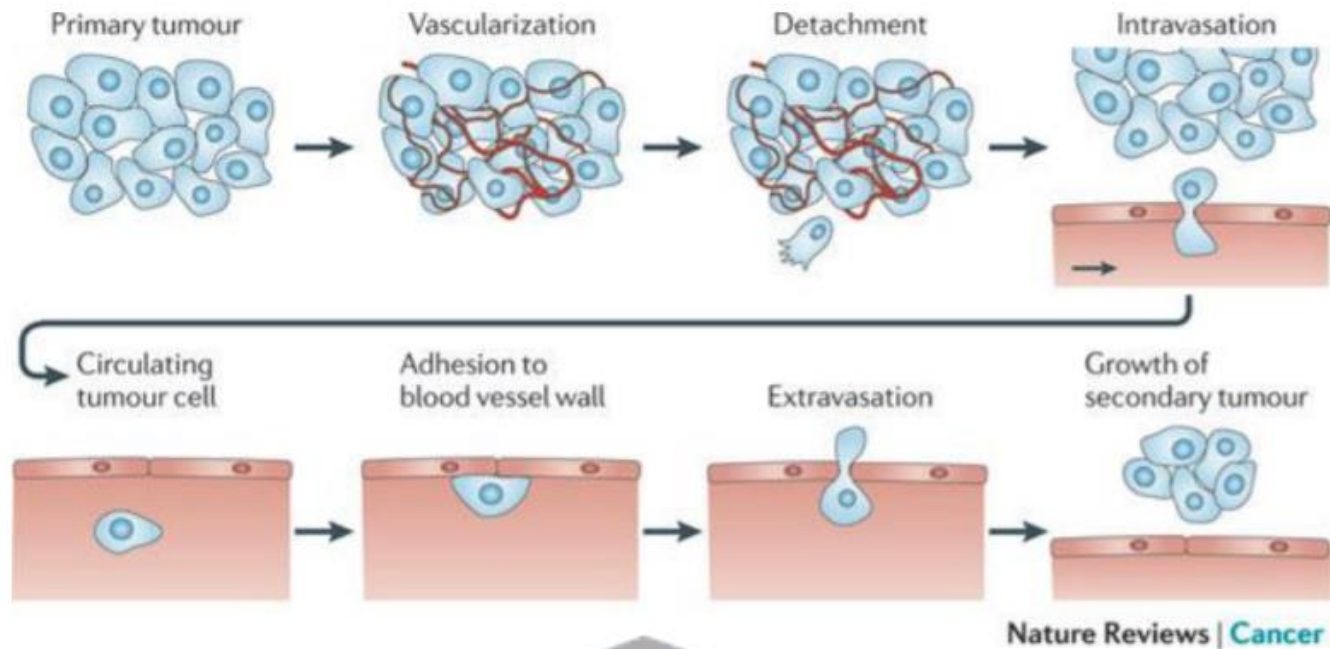
- Penghancuran MES, terjadi oleh karena sel tumor mensekresi enzim proteolitik dan merangsang sel fibroblast untuk mensekresi protease.
- Migrasi sel-sel tumor terjadi setelah terjadi penghancuran MB dan MES sehingga terbentuk saluran migrasi yang pergerakannya di perantarai oleh mediator sitokin yaitu “autocrine mobility faction” (AMF).

Sisa penghancuran komponen MES dan beberapa faktor pertumbuhan (insulin-like growth factor I & II), mempunyai aktifitas kemotaktik untuk sel-sel tumor.

Penyebaran vaskuler dan “homing” sel tumor



- Di dalam aliran darah sel-sel tumor beredar cenderung berkelompok – homotipik maupun heterotipik yaitu dengan sel darah terutama trombosit.
- Pengelompokan ini merupakan usaha sel tumor melindungi diri dari ancaman penghancuran oleh mekanisme imunologik maupun nonimunologik terutama sel Natural Killer (NKcell).
- Ekstravasasi dimulai dengan perlekatan sel/emboli tumor kepada sel endotel, dilanjutkan dengan menembus MB melalui mekanisme yang sama seperti pada proses invasi.
- Faktor yang mempengaruhi tempat sel tumor keluar dari pembuluh darah/limfe dan membentuk tumor sekunder sejalan dengan :
 - Lokasi anatomik tumor primer.
 - Drainase vaskuler/limfatik tumor primer.



Gambar 1. Proses pembentukan sel kanker (Wirtz et al. 2011).

Tropisme organ, berhubungan dengan :

- Perlekatan sel tumor dengan sel endotel yaitu terkait dengan molekul pada sel tumor yang akan mengikat sel endotel organ target.
- Adanya faktor yang dikeluarkan oleh organ target yaitu insulin-like growth factor I & II, yang mempunyai aktifitas kemotaktik untuk sel-sel tumor.
- Ada tidaknya yang menghambat metastasis pada organ target yaitu enzim TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinases)

Penyebab Kanker (Carcinogen)

- 3 golongan karsinogen:
 - Bahan kimia
 - Radiasi
 - Agen biologik
 - Virus
 - Mikroba .
 - Lain-lain (hormon, toksin,dll)

SUMBER ZAT KARSINOGENIK

Kimia

- Benzopyrene (dalam asap rokok, asap mobil)
- Nitrosamin:
Terbentuk dari nitrit dan sejumlah amin serta dari proses memanggang dan ada dalam asap rokok
- Aflatoxin (menyebabkan kanker hati)
- Dll.

Radiasi

- Radiasi ionisasi:
sinar X (menginduksi kanker)
- Radiasi non-ionisasi:
sinar UV (menyebabkan tumor pada paparan berulang dan dosis tertentu, jaringan yg terkena adlh kulit)

Virus

- Virus Papiloma (HPV): Kanker serviks
- Virus Leukimia sel T
- HIV

Karsinogen Kimia

- Karsinogen kimia sangat beragam, termasuk bahan kimia natural maupun synthetic.
- Karsinogen kimia dapat secara langsung (direct) menyebabkan kanker.
contoh: Golongan agen alkylating , golongan agen acylating.
- Kebanyakan karsinogen kimia bersifat tidak langsung (indirect) --- disebut *procarcinogens* --- perlu perubahan metabolik untuk menjadi bahan aktif (*ultimate carcinogens*) → menyebabkan kanker
Contoh : Hidrokarbon polosisiklik aromatik, Amin aromatik dan zat pewarna, Nitrosamin, Unsur logam.

Karsinogen Radiasi

- Sumber radiasi:
 - Sinar ultra-violet (matahari)
 - Sinar X
 - Nuklear
- Sinar UV: dapat menyebabkan kanker kulit (melanoma, basalioma, squamous cell ca). Efek sinar UV pada sel:
 - Inaktivasi enzim, perubahan protein
 - Induksi mutasi

Sinar UV --- pembentukan pyrimidine dimer pada DNA ---
kerusakan DNA --- gangguan DNA repair --- kanker.

- Nuklear (Hiroshima & Nagasaki): menyebabkan leukemia.
Mekanisme: radiasi - kerusakan makromolekul/ interaksi cairan sel --- radikal bebas --- perubahan ikatan kimia --- inaktivasi enzim, perubahan protein, fragmentasi kromosom/ translokasi/

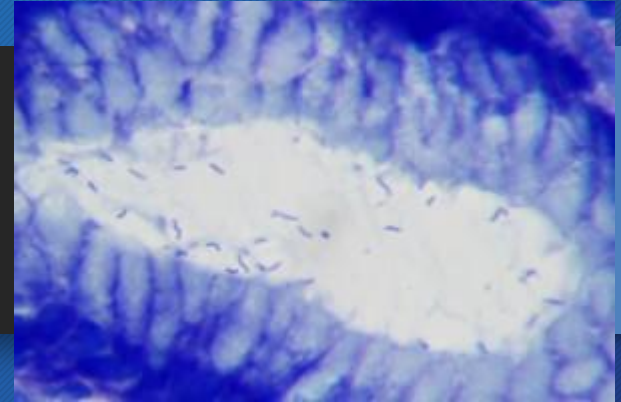
Karsinogen Agen Biologik

- Virus oncogenic:
 - RNA virus
 - DNA virus
- Virus RNA
 - Human T-cell Leukemia Virus Type 1 -
menyebabkan T cell leukemia / lymphoma.
mekanisme: infeksi HTLV-1--- stimulasi proliferasi
sel limfosit T--- mutasi --- proliferasi klonal sel T.

Virus DNA

- **Human Papilloma Virus (HPV)**
 - Tipe 1,2,4,7 - menyebabkan squamous papilloma (warts).
 - Tipe 6,11 - menyebabkan genital warts
 - Tipe **16, 18**, 31 - menyebabkan Ca serviks
- **Epstein-Barr Virus (EBV)**
 - menyebabkan: limfoma Burkit, Hodgkin's disease, carcinoma nasofaring.
- **Hepatitis B Virus (HBV)**
 - Menyebabkan Hepatocellular carcinoma
- **Human Herpes Virus 8 (HHV-8)**
 - menyebabkan Kaposi sarcoma

■ Helicobacter Pylori (HP)



- Bukan virus, tetapi suatu bakteri.
- Menyebabkan infeksi lambung & ulkus lambung (peptic ulcer)
- Berhubungan dengan terjadi ca. lambung & limfoma lambung.
- Mekanisme:
 - Infeksi HP --- gastritis kronis --- gastric atrophy --- intestinal metaplasia --- dysplasia --- ca. lambung.
 - Infeksi HP --- gastritis kronis --- proliferasi folikel limfoid pada mukosa --- proliferasi sel limfosit B --- limfoma lambung.

Lain-lain

a. Hormon

Bekerja sebagai ko-faktor pada karsinogenesis (estrogen pada kanker endometrium dan payudara, steroid pada kanker hati).

b. Mikrotoksin

Toksin yang dibuat oleh jamur - *Aspergillus flavus* membuat aflatoksin - karsinogen kuat pada kanker hati.

c. Parasit

- Infeksi *Schistosoma* → kanker kandung kemih
- Infeksi *Clonorchis sinensis* → kanker kandung empedu.

GAMBARAN KLINIK NEOPLASIA

Akibat lokal

- penekanan
- infiltrasi
- nekrosis
- infiltrasi saraf, nyeri hebat
- bendungan iskemik dan edema setempat.



- Tumor hipofise --- mendesak chiasma opticum --- visus menurun
- Leiomyoma pada dinding a.renalis --- menyebabkan renal ischemia--- hipertensi
- Carcinoma pada common bile duct, diameter kecil --- menyebabkan obstruksi bilier
- Ameloblastoma --- menyebabkan destruksi tulang
- Tumor ganas: infiltratif --- nekrosis & perdarahan --- anemia & infeksi

Akibat umum

- Kurus, badan lemah, anoreksia dan anemia akibat kelainan metabolisme → **cachexia**
- Faktor yang terkait :
 - **TNF-alpha** → menekan selera makan dan menghambat kerja lipoprotein lipase → menghambat pelepasan asam lemak bebas dari lipoprotein.
 - **IL-1, IFN-gamma, TNF-alpha** → perubahan metabolisme kearah pengurangan sintesis dan penimbunan lemak dan peningkatan mobilisasi asam lemak dari sel lemak.

Efek Metabolik

- Adenoma / carcinoma dari β cells of the islets of the pancreas --- hyperinsulinisme
- Adenoma / carcinoma pada korteks adrenal --- kortikosteroid >> --- retensi Na, hipertensi, hipokalemia.
- Tumor parathyroid --- PTH >> --- parathyroidisme.

Grading & Staging kanker

GRADING

- **Derajat keganasan** tumor
- Dilhat secara mikroskopis, berdasarkan
 - Differensiasi sel
 - Jumlah mitosis
- Kriteria grading pada berbagai kanker – berbeda-beda.
- Contoh: Adenocarcinoma grade I / II / III,
Squamous cell ca – Broders grade I-IV.

STAGING

Stadium kanker, penting untuk menentukan **prognosis**.

Berdasarkan pemeriksaan klinis & radiologis, kadang juga berdasarkan eksplorasi saat operasi.

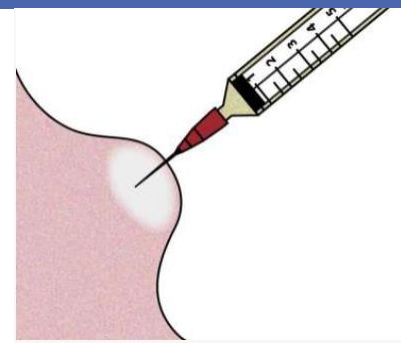
Digambarkan dengan **TNM system**

T = Tumor size (ukuran tumor)

N = Nodal metastasis (metastasis KGB regional)

M = Metastasis (anak sebar)

Diagnosis Laboratorium Kanker



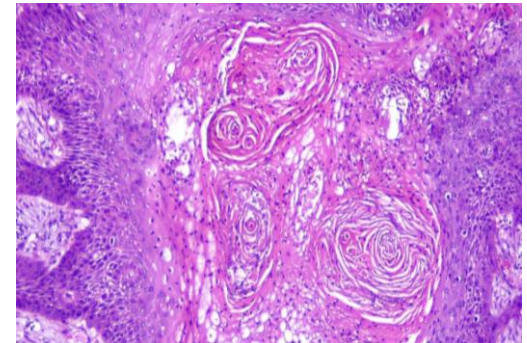
Pemeriksaan Morfologi

□ Sitologi

- Aspiratif --- Biopsi Aspirasi Jarum Halus / Fine Needle Aspiration Biopsy
- Exfoliatif --- Pap smear, sitologi cairan tubuh lainnya.

□ Histopatologi

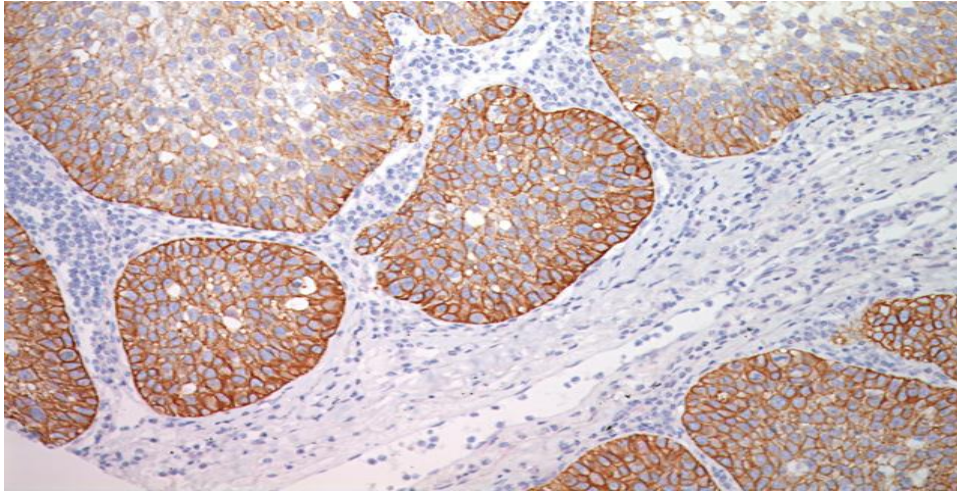
- Eksisi
- Operasi



□ Frozen Section examination / Vries Coupe (VC):

Pemeriksaan histologi cepat saat operasi – (jaringan dbekukan – dipotong – dicat – dilihat dgn mikroskop).

- untuk menentukan radikalitas operasi tumor ganas
- untuk menentukan jinak / ganas saat operasi



■ Immunohistokimia (immunohistochemistry)

Suatu metode dimana antibodi (Ab) digunakan sebagai probe untuk mendeteksi antigen (Ag) dalam potongan jaringan

■ Flow cytometry

Terutama digunakan pada kasus leukemia & limfoma

Berguna untuk mengetahui DNA content (ploidy) dari sel tumor --- menentukan prognosis

Pemeriksaan Biokimia (biochemical assays)

- Menentukan kadar enzim, hormon dan petanda tumor dalam darah.
- Tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis kanker
- Berguna untuk:
 - Deteksi dini (menemukan kasus). Contoh: level **PSA** dalam darah tinggi --- curiga ca. prostat.
 - Menilai efektifitas terapi. Contoh: level **CEA** tinggi setelah operasi ca. colon --- curiga terjadi kekambuhan / metastasis.

Diagnosis Molekular

Penggunaan teknik molekuler di negara maju telah berkembang, untuk menentukan diagnosis tumor maupun melihat prognosis tumor (memperkirakan perilaku tumor).

■ **Fluorescent in situ hybridization (FISH)**

- Dapat mendeteksi translokasi
- Dapat melihat amplifikasi oncogene

■ **Polymerase Chain Reaction (PCR)**

- Untuk membedakan sel limfosit T yang monoclonal (neoplastik) & policlonal (jinak)
- Dapat melihat amplifikasi oncogene



Thank
you