



**ANALISIS KADAR SYNDECAN-4 BILASAN BRONKUS DAN
SERUM PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN
SEL KECIL**

*ANALYSIS SYNDECAN-4 LEVELS OF BRONCHIAL WASH AND SERUM
IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS*

**ASRUL ABDUL AZIS
C185182003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KADAR SYNDECAN-4 BILASAN BRONKUS DAN
SERUM PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN
SEL KECIL**

*ANALYSIS SYNDECAN-4 LEVELS OF BRONCHIAL WASH AND SERUM
IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**ASRUL ABDUL AZIS
C185182003**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Asrul Abdul Azis
NIM : C185182003
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Januari 2023

Yang menyatakan,



dr. Asrul Abdul Azis

HALAMAN PENGESAHAN UJIAN AKHIR PENELITIAN

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disetujui untuk diseminarkan: Analisis Kadar *Syndecan-4* Bilasan Bronkus dan Serum Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil

Nama : dr. Asrul Abdul Azis
NIM : C185182003
Program Pendidikan : Dokter Spesialis-1 (Sp.1) FK Unhas
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Tahun Masuk : Januari 2019
Tempat : Ruang Pertemuan Pulmonologi dan Kedokteran
Respirasi Lantai 2 RSP Unhas Makassar

Makassar, 20 Oktober 2022

Komisi Penasehat,

Pembimbing I



dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR

Pembimbing II



Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR

Mengetahui,

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Dr.dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN

NIP. 19741031 200801 1 009

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan Hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. dr. Arif Santoso, Sp.P(K)., Ph.D., FAPSR sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
1. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)., FISR sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K); Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K). Sp.PD. K-P; dan dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K) sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenalkan pula saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

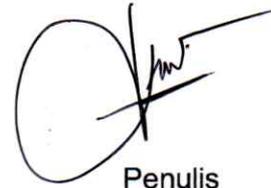
1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Unhas saat ini.
2. Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis FK Unhas, dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK(K) selaku Dekan FK Unhas saat ini.

3. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
5. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
6. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansyah, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K) atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
7. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian kami.
9. Orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
10. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan

memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, 20 Oktober 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'D' followed by several sharp, intersecting lines that form a unique signature.

Penulis

ABSTRAK

Nama : Asrul Abdul Azis
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Analisis Kadar *Syndecan-4* Bilasan Bronkus dan Serum Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil

Latar Belakang : Kanker paru merupakan penyebab kematian tinggi di seluruh dunia. Secara global kanker paru diperkirakan 2,2 juta kasus baru dan 1,8 juta kasus kemarian di tahun 2020. Sekitar 85% dari total kasus kanker paru diperkirakan Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK). *Syndecan-4* (SDC4), sebuah proteoglikan heparan sulfat transmembran, yang memiliki beberapa fungsi biologis di semua tahap perkembangan kanker.

Metode : Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan desain cross-sectional pada pasien kanker paru Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo periode April-September 2022. Setiap subjek penelitian dikumpulkan sampel bilasan bronkus dan serum, kemudian dilakukan uji kadar SDC4 di *Hasanuddin University Medical Research Unit (HUM-Rc)*.

Hasil : Subjek penelitian mendapatkan kasus terbanyak adalah laki-laki (70,5%), bersuku bugis (45,5%), berusia ≥ 50 tahun (81,8%), dan IMT normal 65,9%). Pada subjek KPKBSK berjumlah 44 orang, diagnosis terbanyak berdasarkan metode bilasan bronkus (72,7%), terdiagnosis stadium lanjut (88,5%) dengan jenis sitologi/histologi karsinoma sel skuamosa (43,2%). Data penelitian menunjukkan kadar SDC4 pasien KPKBSK lebih rendah dibanding bukan kanker ($p=0,002$). Analisis statistik menunjukkan korelasi negatif pada stadium kanker paru ($p=0,005$) dan diagnosis KPKBSK ($p=0,000$).

Kesimpulan : Kadar SDC4 yang rendah berhubungan dengan stadium lanjut pasien KPKBSK.

Kata Kunci : *Syndecan-4*, KPKBSK, Bilasan Bronkus, Serum

ABSTRACT

Nama : Asrul Abdul Azis
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : *Analysis Syndecan-4 Levels of Bronchial Wash and Serum in Non-Small Cell Lung Cancer Patients*

Background: Lung cancer is the leading cause of death worldwide. Globally, lung cancer is estimated at 2.2 million new cases and 1.8 million cases yesterday in 2020. Around 85% of the total lung cancer cases are estimated to be Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Syndecan-4 (SDC4), a transmembrane heparan sulfate proteoglycan, which has several biological functions at all stages of cancer development.

Methods: This study used an analytic observational study with a cross-sectional design in lung cancer patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital for the period April-September 2022. For each study subject, bronchial and serum rinse samples were collected, then SDC4 levels were tested at the Hasanuddin University Medical Research Unit (HUM-Rc).

Results: The research subjects who received the most cases were male (70.5%), ethnic Bugis (45.5%), aged 50 years (81.8%), and normal BMI 65.9%. In the KPKBSK subjects totaled 44 people, the most diagnosis was based on the bronchial lavage method (72.7%), diagnosed at an advanced stage (88.5%) with the type of cytology/histology of squamous cell carcinoma (43.2%). Research data shows that the levels of SDC4 in NSCLC patients are lower than non-cancerous patients ($p=0.002$). Statistical analysis showed a negative correlation on lung cancer stage ($p=0.005$) and cytology/histology type of KPKBSK ($p=0.000$).

Conclusion: Low levels of SDC4 are associated with advanced stages of NSCLC patients.

Keywords: Syndecan-4, NSCLC, Bronchial Wash, Serum

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Epidemiologi	6
2.1.3. Faktor Risiko	6
2.1.4. Patogenesis	8
2.1.5. Diagnosis	11
2.1.6. Pemeriksaan Diagnostik	13
2.1.7. Klasifikasi Histopatologi	15
2.2. Syndecan-4	17
2.3. Syndecan-4 dan Kanker Paru	20
2.4. Kerangka Teori	25
2.5. Kerangka Konsep	26
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Rancangan Penelitian	27

3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	27
3.3.	Populasi Penelitian	27
3.4.	Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	28
3.5.	Perkiraan Besar Sampel Penelitian	28
3.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	28
3.7.	Identifikasi Variabel	29
3.8.	Definisi Operasional	29
3.9.	Prosedur Penelitian	32
3.10.	Skema Alur Penelitian	34
3.11.	Pengolahan Data	34
3.12.	Analisis Data	35
3.13.	Penyajian Data	36
3.14.	Interpretasi Data	36
3.15.	Pelaporan	36
3.16.	Organisasi Penelitian	36
3.17.	Etik Penelitian	36
BAB IV HASIL PENELITIAN		
4.1.	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	39
4.2.	Perbandingan Kadar SDC4 Pasien KPKBSK	43
4.3.	Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Dasar	44
4.4.	Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Klinis	47
4.5.	Kadar SDC4 berdasarkan Diagnosis KPKBSK	49
4.6.	Korelasi Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Pasien	52
BAB V PEMBAHASAN		
5.1.	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	55
5.2.	Karakteristik Pasien KPKBSK	58
5.3.	Perbandingan Kadar SDC4 pada KPKBSK	60
5.4.	Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Dasar	62
5.5.	Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Klinis	63
5.6.	Kadar SDC4 berdasarkan Diagnosis KPKBSK	65
5.7.	Korelasi kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Pasien	67
5.8.	Keterbatasan Penelitian	70
BAB VI RINGKASAN, KESIMPULAN, DAN SARAN		
6.1.	Ringkasan	72
6.2.	Kesimpulan	74

6.3. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.1. Sel Asal dan Karakteristik Perubahan Berdasarkan Jenis Histologi Kanker Paru	10
Gambar 2.1.2. Jalur <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR)	11
Gambar 2.2.1. Struktur <i>Syndecan-4</i>	19
Gambar 2.3.1. Peran SDC-4 pada Aktivasi Jalur Ras/MAPK	24
Gambar 2.3.2. Pensinyalan <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> (mTOR)	25
Gambar 4.5.1. Kurva ROC Stadium KPKBSK	51
Gambar 4.5.1. Kurva ROC Jenis KPKBSK	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO	13
Tabel 2.1.2. Penentuan Stadium Berdasarkan UICC/AJCC Edisi 8	14
Tabel 2.1.3. Modalitas Diagnostik untuk Diagnosis Kanker Paru	15
Tabel 2.1.4. Klasifikasi Tumor Paru Berdasarkan WHO	16
Tabel 2.2.1. Ekspresi Syndecan-4 pada Beberapa Jenis Kanker	20
Tabel 4.1.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	39
Tabel 4.1.2. Karakteristik Pasien KPKBSK	43
Tabel 4.2.1. Perbandingan Kadar SDC4 Pasien KPKBSK	44
Tabel 4.3.1. Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Dasar	45
Tabel 4.4.1. Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Klinis	48
Tabel 4.5.1. Kadar SDC4 berdasarkan Diagnosis KPKBSK	50
Tabel 4.5.2. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> Kadar SDC4 Serum	51
Tabel 4.6.1. Korelasi Kadar SDC4 berdasarkan Karakteristik Pasien	53

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee of Lung Cancer</i>
ALK	: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
BRAF	: <i>B-RAF proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
CEM	: <i>Cell–Extracellular Matrix</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DDR2	: <i>Discoidin domain receptor tyrosine kinase 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBUS	: <i>Endobronchial Ultrasound</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMT	: <i>Epithelial-to-mesenchymal transition</i>
FGFR	: <i>Fibroblast growth factor receptor</i>
HER2	: <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KPKBSK	: <i>Karsinoma Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil</i>
KPKSK	: <i>Karsinoma Paru Jenis Karsinoma Sel Kecil</i>
KRAS	: <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
NTRK1	: <i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PIK3CA	: <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
ROS1	: <i>ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase</i>
SDC	: <i>Syndecan</i>
SDC4	: <i>Syndecan-4</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
UICC	: <i>Union for International Cancer Control</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru terus menjadi penyebab paling umum kematian di seluruh dunia akibat kanker, setelah kanker payudara. Secara global kanker paru diperkirakan sebanyak 2,2 juta kasus baru dan 1,8 juta kasus kematian di tahun 2020.¹ Pada tahun 2022, diperkirakan Amerika Serikat akan memiliki lebih dari 230.000 kasus baru dengan jumlah kematian lebih dari 350 orang setiap hari akibat kanker paru, jumlah yang lebih banyak dibanding gabungan kanker payudara, prostat, dan pankreas, serta 2,5 kali lebih banyak dibanding kematian pada kanker kolorektal.²

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020, insiden kanker paru di Indonesia sekitar 20.1/100.000 laki-laki dan 6.2/100.000 perempuan.³ Data yang dikumpulkan dari 100 rumah sakit di Jakarta, menunjukkan kanker paru adalah kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan dan hasil pemeriksaan Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan, kanker paru didiagnosa lebih dari 50% dari seluruh kasus.⁴ Berdasarkan data dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan, angka kasus baru kanker paru meningkat lebih dari 5 kali lipat dalam waktu 10 tahun terakhir dan sebagian besar penderita datang pada stadium lanjut (IIIB/IV).⁵

Beberapa tahun terakhir identifikasi kelainan molekuler pada sebagian besar pasien dengan kanker paru telah memungkinkan munculnya terapi bertarget yang dipersonalisasi dan telah membuka cakrawala baru dan menciptakan

harapan baru untuk pasien ini.⁶ Pengujian biomarker mencakup pengukuran tingkat abnormal molekul tertentu seperti DNA, protein, atau hormon, dalam darah, dahak, atau jaringan tumor, yang mengindikasikan adanya kanker paru.⁷ Penggunaan biomarker prediktif untuk mengidentifikasi tumor yang dapat merespon terapi yang ditargetkan berarti perubahan paradigma baru untuk diagnosis kanker paru, selain itu juga penting sebagai prediktif prognosis pasien.⁶

Syndecan-4 (SDC4), sebuah proteoglikan heparan sulfat transmembran, adalah mediator sentral dari adhesi sel, migrasi dan proliferasi. Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan peran penting SDC4 dalam perilaku sel dan interaksinya dengan faktor pertumbuhan, molekul matriks ekstraseluler dan protein pensinyalan sitoskeletal, sedikit yang diketahui tentang peran dan ekspresinya dalam beberapa kanker.⁸ Secara spesifik sebagai fungsi protektif terhadap inflamasi paru, SDC4 juga memiliki korelasi positif dengan meningkatkan jumlah progenitor bronchial melalui aktivasi jalur antioksidan yang bergantung pada *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2).⁹

Syndecan-4 (SDC4) banyak diekspresikan di hati, ginjal, otak, paru-paru, jantung payudara, otot rangka, kulit dan usus kecil. Kemampuan dari molekul ini ditunjukkan dari kemampuannya untuk membentuk hubungan antara *matriks ekstraseluler* (ECM) untuk mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi sejumlah jaringan dan organ.¹⁰ Menariknya, *syndecan-4* memiliki beberapa fungsi biologis di semua tahap perkembangan kanker: dari inisiasi hingga hasil metastasis.¹¹ Beberapa studi telah menunjukkan disregulasi dari ekspresi SDC4 berhubungan dengan berbagai jenis keganasan¹⁰, termasuk studi yang dilakukan Toba-Ichihashi dkk yang menemukan peran SDC4 dalam kontrol *epithelial mesenchymal transition* (EMT) oleh transformasi *transforming growth factor* (TGF)- β 1 pada sel adenokarsinoma paru manusia (A549).¹²

Dengan mempertimbangkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan dan menganalisis kadar *Syndecan-4* pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Melalui temuan penelitian ini diharapkan akan memberikan wawasan dan data profil kadar *Syndecan-4* pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil, sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian diagnostik atau prognostik selanjutnya.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana profil kadar *Syndecan-4* pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis profil *Syndecan-4* pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografi pasien KPKBSK.
2. Mengetahui karakteristik gambaran klinis pasien KPKBSK.
3. Mengetahui karakteristik radiologis pasien KPKBSK.
4. Mengetahui karakteristik gambaran bronkoskopi pasien KPKBSK.
5. Mengetahui karakteristik histopatologi pasien KPKBSK.
6. Menilai perbandingan kadar *syndecan-4* bilasan bronkus dan serum pasien KPKBSK.

7. Menganalisis kadar *Syndecan-4* pada pasien KPKBSK.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terjadi peningkatan kadar *syndecan-4* pada KPKBSK.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Dengan adanya penelitian tentang profil *Syndecan-4* pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai profil *Syndecan-4* sebagai parameter prediktif pada KPKBSK.

1.5.2. Penelitian

Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut tentang *Syndecan-4* sebagai diagnostik dan prognostik pada KPKBSK.

1.5.3. Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil *Syndecan-4* pada KPKBSK. Selanjutnya, penelitian ini sangat bermanfaat bagi para dokter secara umum dan khususnya bagi dokter spesialis paru untuk mengetahui karakteristik dan peran *syndecan-4* pada KPKBSK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

2.1.1. Definisi

Kanker paru tetap menjadi penyebab nomor satu kematian terkait kanker di Amerika Serikat dan di seluruh dunia. Karena sifat asimtomatik dari kanker paru stadium awal, sebagian besar kasus baru didiagnosis dengan penyakit stadium lanjut.¹³ Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus (*bronchogenic carcinoma*). Menurut konsep masa kini kanker adalah penyakit gen. Sel kanker dapat terbentuk akibat berbagai sebab sehingga membentuk ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dan gen tumor supresor. Perubahan atau mutasi gen menyebabkan hiperekspresi onkogen dan/atau kurang/hilangnya fungsi gen tumor supresor akibatnya sel tumbuh dan berkembang tidak terkendali.⁴

World Health Organization (WHO) membagi kanker paru menjadi dua kelas utama berdasarkan biologi, terapi dan prognosinya, yaitu Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK).¹⁴ Secara khusus, KPKBSK terdiri dari beragam jenis tipe sel yang dibedakan secara histopatologis, antara lain adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, sel karsinoma sel besar, dan *mixed cell* (adenoskuamosa).^{14,15} Kanker paru jenis adenokarsinoma adalah subtipe histologis yang paling umum dari kanker paru dan dominan insiden lebih tinggi pada wanita. Kanker paru sel skuamosa adalah subtipe paling umum kedua, terdiri dari sekitar 20% kanker paru primer di Amerika Serikat.¹⁶

2.1.2. Epidemiologi

Secara global, kanker paru tetap penyebab kematian utama akibat keganasan dengan estimasi jumlah kematian hingga 1.8 juta kasus di tahun 2020.¹ Di Amerika Serikat, diperkirakan pada tahun 2022 ditemukan lebih dari 230.000 kasus untuk kedua jenis kelamin dengan estimasi kematian hingga lebih dari 350 orang per hari atau setara dengan 130.000 kasus.² Data statistik kanker paru di Indonesia berdasarkan Globocan tahun 2020 didapatkan kanker paru berada di urutan ke-3 terbanyak setelah kanker payudara dan kanker mulut rahim, namun dengan jumlah kematian terbanyak.³

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun (*five-year survival rate*) kanker paru 18.3% lebih rendah dari jenis kanker lainnya, seperti tiroid (98.1%), payudara (92,3%), dan prostat (99,6%).¹⁷ Secara spesifik, sekitar 85% dari total kasus kanker paru diperkirakan adalah KPKBSK dan 15% sisanya adalah KPKSK. Adenokarsinoma merupakan jenis KPKBSK yang paling umum dijumpai dengan insidensi sekitar 35 - 40% dari total kasus kanker paru, diikuti oleh karsinoma sel skuamosa dengan insidensi sekitar 25 - 30% dan karsinoma sel besar sekitar 5-10% dari total keseluruhan kanker paru.^{18,19} Mengingat statistik ini, pedoman menyarankan untuk menilai prognosis pasien dan tujuan perawatan pada saat diagnosis kanker paru. Khusus untuk penyakit lanjut, inisiasi perawatan paliatif dianjurkan untuk dilakukan sedini mungkin.²⁰

2.1.3. Faktor Risiko

Hingga saat ini belum ada metode skrining yang sesuai bagi kanker paru secara umum. Metode skrining yang telah direkomendasikan untuk deteksi dini kanker paru terbatas pada kelompok pasien risiko tinggi. Kelompok pasien dengan risiko tinggi mencakup pasien usia > 40 tahun dengan riwayat merokok ≥ 30 tahun

dan berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan, atau pasien ≥ 50 tahun dengan riwayat merokok ≥ 20 tahun dan adanya minimal satu faktor risiko lainnya.⁵ Selain riwayat merokok, faktor risiko kanker paru lainnya meliputi pajanan radiasi, paparan okupasi terhadap bahan kimia karsinogenik, riwayat kanker pada pasien atau keluarga pasien, dan riwayat penyakit paru seperti PPOK atau fibrosis paru.²¹

Garis keturunan keluarga tertentu memiliki hereditas dan kerentanan genetik bawaan untuk mengalami keganasan, sehingga kanker paru dapat terjadi pada orang dengan ketidakstabilan genomik. Mekanisme ketidakstabilan genom mencakup perubahan genetik dan epigenetik pada DNA. Variasi genetik adalah normal dan terjadi terus-menerus di seluruh genom. Namun, perubahan berkelompok yang secara posisi atau fungsional di area genom utama dikaitkan dengan keganasan, termasuk kanker paru.²²

Merokok menjadi faktor risiko dominan terjadinya kanker paru. Asap tembakau memiliki kandungan sekitar 4000 zat kimia dan 50 di antaranya merupakan zat kimia karsinogen.²³ Asap tembakau memiliki fase uap, yang mengandung molekul-molekul yang berukuran lebih kecil dari 0,1 mm yang bisa melewati filter rokok, dan fase partikulat. Kedua fase ini masing-masing menghasilkan sebanyak 1015 radikal bebas per gram dan 1017 radikal bebas per gram. Pada beberapa penelitian, kelompok sosio-ekonomi rendah memiliki peningkatan risiko kanker paru yang dihubungkan dengan riwayat merokok serta pola makan tinggi lemak dan sodium. Beberapa karsinogen spesifik terkait pola makan mencakup *heterocyclic amines* (HCA).²²

Zat karsinogen pada rokok memiliki peran penting pada kejadian kanker paru. Mayoritas penderita kanker paru adalah perokok, namun kanker paru juga dapat terjadi pada individu yang bukan perokok (perokok pasif). Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa pasangan perokok yang tidak merokok

memiliki sekitar 20% hingga 30% peningkatan risiko kanker paru. Asap dari ujung rokok yang terbakar tidak disaring dan dapat mengandung konsentrasi zat yang terbukti karsinogen. Ada bukti bahwa paparan asap rokok bekas bervariasi menurut etnis, jenis kelamin, dan status sosial ekonomi. Kombinasi faktor risiko lain serta polutan udara seperti gas radon dan asbestos juga dikaitkan dengan terjadinya kanker paru.²²

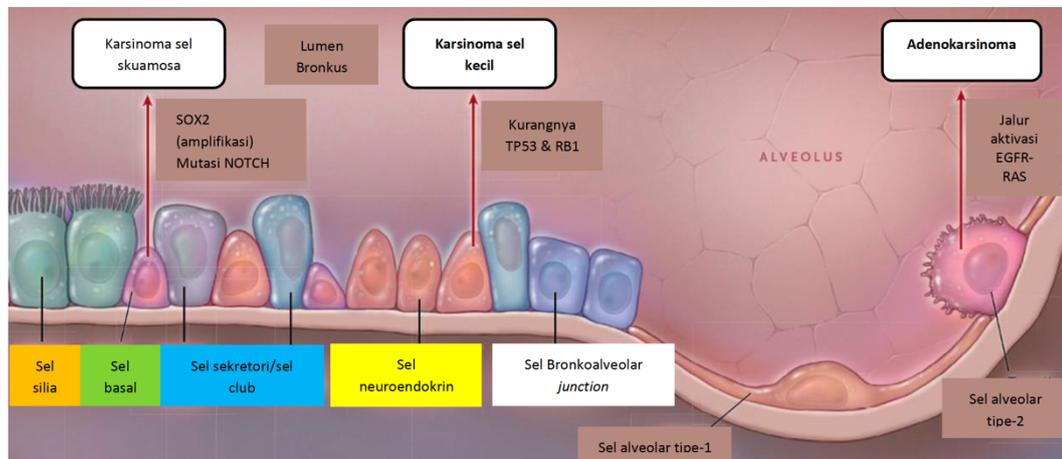
Syndecan-4 (SDC4) diekspresikan secara luas selama perkembangan dan di sebagian besar jaringan pada orang dewasa, dan dapat memodulasi motilitas sel melalui regulasi organisasi sitoskeletal aktin dan signalin intraseluler.²⁴ Pada kanker SDC4 berkontribusi di perkembangan dan progresivitas sel kanker melalui modulasi berbagai proses seperti proliferasi sel, angiogenesis, hingga resistensi terhadap apoptosis.¹⁰ Namun, SDC4 juga berperan dan dipengaruhi oleh berbagai kondisi fisiologis lain seperti penyembuhan luka, termasuk fibroblas dan proliferasi endotel, motilitas sel, organisasi matriks ekstraseluler²⁴, serta proses inflamasi kronik dan fibrosis yang terjadi di jaringan paru.²⁵

2.1.4. Patogenesis

Seperti pada kanker lainnya, terjadinya kanker paru dimulai oleh aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen menjadi suatu gen yang diyakini bertanggung jawab seseorang cenderung menderita kanker. Onkogen akan terbentuk dari proto-onkogen bila terpapar suatu karsinogen spesifik.²⁶ Jenis histologis akhir dari kanker paru tampaknya bergantung pada karakteristik molekuler spesifik dari sel asal, perubahan yang mengubah jalur diferensiasi dalam sel-sel ini, dan konteks seluler di mana proses ini terjadi (Gambar 2.1.1).²⁷

Onkogen yang paling sering bermutasi pada adenokarsinoma paru adalah KRAS (pada 33% tumor), EGFR (14%), BRAF (10%), PIK3CA (7%), dan MET

(7%). Mutasi pada tumor supresor seperti TP53 (46%), STK11 (17%), KEAP1 (17%), NF1 (11%), RB1 (4%), dan CDKN2A (4%). Karsinoma sel skuamosa ditandai dengan lebih sedikit mutasi pada gen yang mengkode reseptor tirosin kinase (RTK) dan frekuensi hilangnya fungsi penekan tumor yang lebih besar yang mempengaruhi gen seperti PTEN, NOTCH1, dan RB1. Kanker paru sel kecil ditandai dengan mutasi inaktivasi berulang pada RB1, RBL1, RBL2, TP53, dan PTEN; gen pengatur RNA (XRN1); gen yang mengkode molekul pensinyalan reseptor berpasangan G-protein (RGS7 dan FPR1); dan gen dengan peran fungsional dalam regulasi sentrosom (ASPM, ALMS1, dan PDE4DIP).²⁷

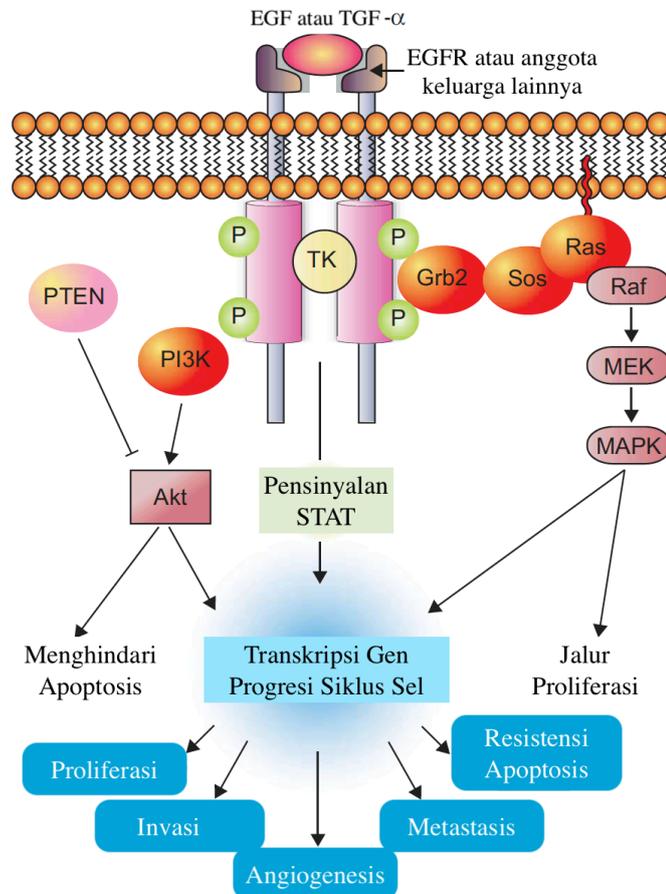


Gambar 2.1.1. Sel Asal dan Karakteristik Perubahan Berdasarkan Jenis Histologi Kanker Paru.

Dikutip dari (27)

Dari sekitar 90 tirosin kinase (TK) yang diketahui, reseptor TK (RTK) membentuk kelompok 58 reseptor faktor pertumbuhan permukaan sel dengan aktivitas TK yang dimediasi ligan. Pengikatan ligan (seperti EGFR dan TGF- α) memungkinkan pembentukan kompleks homo atau heterodimer dan menghasilkan aktivasi TK dan transfosforilasi reseptor, kemudian menciptakan situs *docking* untuk protein adaptor, Grb2 dan Sos, yang merekrut Ras dan phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), yang mengarah pada pembentukan dua cabang jalur pensinyalan utama, Ras/MAPK dan PI3K/Akt (Gambar 2.1.2). Jalur

protein kinase dan PI3K/Akt yang diaktifkan Ras/mitogen adalah jalur pensinyalan utama yang menghubungkan aktivasi EGFR dengan proliferasi dan kelangsungan hidup sel.²⁸



Gambar 2.1.2. Jalur Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).

Dikutip dari (28)

Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Karsinoma paru bukan sel kecil mayoritas disebabkan oleh kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p. Gen p53 tumor supresor pada kromosom 17p didapatkan 60-75% dari kasus. Gen gen lainnya yang sering bermutasi dan berkembang ialah c-Met, NKX2-1, LKB1, PIK3CA dan BRAF. Beberapa gen polimorfik berhubungan dengan kanker paru, seperti gen polimorfik yang mengkode interleukin-1 (IL-1), sitokrom P450,

caspase-8 sebagai pencetus apoptosis serta XRCC1 sebagai molekul perbaikan DNA. Apabila terpapar zat karsinogenik, individu yang memiliki gen polimorfik tersebut lebih sering terkena kanker paru.²⁶

Sel imun utama yang aktif terhadap penghancuran antigen tumor adalah limfosit T sitotoksik (CD8+). Limfosit T sitotoksik dengan efektor lainnya direkrut berkat adanya tumor antigen terutama *dendritic cell* (DC) dan makrofag.²⁹ Seperti halnya respon sitotoksik yang kompleks, fungsi supresi host terhadap kanker ditenggarai oleh tumor dengan memodifikasi lingkungan mikro tumor. Lingkungan mikro terdiri dari sel tumor, fibroblast, sel endotel, makrofag, DC, limfosit dan matriks ekstraseluler dengan banyak mediator (sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim-enzim).³⁰

Lebih lanjut lagi karakter lingkungan tumor tercipta misalnya saat terjadi perubahan kondisi seperti hipoksia, yang mana mempromosikan angiogenesis dan berdampak pada *Epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dengan meningkatnya produksi metalloproteinase (MMP-7, MMP-9). Tumor mempengaruhi kerja sitokin yang berefek terhadap DC yaitu berkurangnya fungsi pembawa antigen. Akibat pengaruh sel tumor, DC memiliki fenotip imatur dan membuat sel T makin toleran terhadap sel tumor.³¹

2.1.5. Diagnosis

Gambaran klinik penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subjektif dan gejala obyektif. Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor-faktor lain yang sering sangat membantu tegaknya diagnosis.⁴ Gejala yang berkaitan dengan pertumbuhan tumor langsung misalnya batuk, hemoptisis, nyeri dada dan sesak napas/stridor. Batuk merupakan gejala tersering (60-70%) pada kanker paru.

Gejala lain berkaitan dengan pertumbuhan regional, seperti efusi pleura, efusi perikard, sindrom vena kava superior, disfagia, sindrom Pancoast, dan paralisis diafragma.⁵

Gejala nyeri dada dapat terjadi akibat invasi tumor regional dan suara serak akibat keterlibatan nervus laringeus rekuren. Hemoptisis adalah gejala yang muncul pada kira-kira seperempat pasien dengan kanker paru dan jarang bersifat masif.³² Gejala klinis sistemik yang juga kadang menyertai yaitu penurunan berat badan dalam waktu yang singkat, nafsu makan menurun, dan demam hilang timbul. Gejala yang berkaitan dengan gangguan neurologis (sakit kepala, lemah/parese) sering terjadi jika terdapat penyebaran ke otak atau tulang belakang. Nyeri tulang sering menjadi gejala awal pada kanker yang telah menyebar ke tulang.⁵

Tabel 2.1.1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO.

Skala	WHO	Pengertian
90-100	0	Dapat beraktivitas normal, tanpa keluhan yang menetap.
70-80	1	Dapat beraktivitas normal, tetapi ada keluhan berhubungan dengan sakitnya.
50-70	2	Membutuhkan bantuan orang lain untuk aktivitas rutin.
30-50	3	Sangat bergantung pada bantuan orang lain untuk aktivitas rutin.
10-30	4	Tidak dapat bangkit dari tempat tidur.
0-10	5	Tidak sadar.

Dikutip dari (5)

Pada pemeriksaan fisik, tanda yang dapat ditemukan pada kanker paru dapat bervariasi tergantung pada letak, besar tumor, dan penyebarannya. Berbagai kelainan dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik yang dapat dihubungkan dengan kecurigaan keganasan paru, mulai dari pembesaran kelenjar getah bening (KGB), suara napas abnormal pada auskultasi dada, hingga tanda-tanda bendungan pada vena cava superior.⁵ Pemeriksaan fisik mencakup tampilan umum (*performance status*) (Tabel 2.1.1) penderita yang menurun,

penemuan abnormal pada pemeriksaan fisik paru seperti suara napas yang abnormal, benjolan superfisial pada leher, ketiak atau dinding dada, tanda pembesaran hepar atau tanda asites, dan nyeri ketok di tulang.⁴

2.1.6. Pemeriksaan Diagnostik

Pada pasien berisiko tinggi dilakukan pemeriksaan *low-dose computed tomography (CT Scan)* yang menjadi standar baku skrining kanker paru, khususnya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendukung suatu keganasan paru.⁵ Selain *CT scan*, apabila fasilitas belum tersedia, foto toraks AP/lateral dapat dilakukan sebagai pemeriksaan awal.³³ Pemeriksaan radiologik lain juga dibutuhkan untuk mendeteksi metastasis jauh dan KGB regional lebih spesifik, yaitu *Brain-CT*, *bone survey* dan *Positron emission tomography (PET)-Scan*.^{4,33,34} Setelah dilakukan pemeriksaan awal, didapatkan data-data untuk menentukan stadium berdasarkan *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC)* edisi 8 (Tabel 2.1.2) untuk kanker paru adalah sistem TNM (T=Tumor Primer, N=Nodus Limfe, M=Metastasis).³⁵

Tabel 2.1.2. Penentuan Stadium Berdasarkan UICC/AJCC Edisi 8 Tahun 2017.

Tumor Primer (T)	
T0	Tidak ada tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm pada dimensi terbesar, dikelilingi oleh paru atau pleura visceralis dan tak ada bukti-bukti adanya invasi proksimal dari bronkus dalam lobus pada bronkoskopi
T1a(mi)	Adenocarcinoma invasi minimal
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1 cm tapi ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 tapi ≤ 3
T2	Tumor > 3 cm tapi ≤ 5 cm, atau tumor primer pada ukuran apa pun dengan tambahan adanya atelektatis atau pneumonitis obstruktif dan membesar kearah hilus. Pada bronkoskopi, ujung proksimal tumor yang tampak, ≥ 2 cm distal dari karina. Setiap atelektasis atau pneumonia obstruktif yang menyertai, harus melibatkan kurang dari sebelah paru dan tidak ada efusi pleura
T2a	Tumor > 3 cm tapi ≤ 4 cm

T2b	Tumor > 4 cm tapi ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm tapi ≤ 7 cm atau dengan ukuran berapa pun, langsung membesar dan menyebar ke struktur di sekitarnya seperti dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), pleura parietal, pericardium, saraf prenikus, nodul pada lobus yang sama dengan tumor primer
T4	Tumor > 7 cm atau tumor dari berbagai ukuran yang menyerang salah satu dari berikut: diafragma, mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, saraf laringeal rekuren, esofagus, tubuh vertebral, carina; tumor terpisah nodul dalam lobus ipsilateral yang berbeda
N (Nodus Limfe)	
N0	Tidak ada metastasis simpul getah bening regional
N1	Terdapat tanda terkenanya kelenjar peribronkial/atau hilus homolateral, termasuk penjalaran/pembesaran langsung tumor primer
N2	Metastasis di mediastinal ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening subkranial
N3	Metastasis di hilus kontralateral mediastinal, kontralateral, sisi tak sama panjang ipsilateral atau kontralateral, atau kelenjar getah bening supraklavikula
M (Metastasis)	
M0	Tidak ada bukti adanya metastasis jauh
M1a	Tumor nodul yang terpisah dalam lobus kontralateral, tumor pleura dengan nodul atau efusi pleura ganas (atau perikardial)
M1b	Metastasis 1 organ diluar toraks
M1c	Beberapa metastasis pada 1 atau beberapa organ diluar toraks
Tx, Nx, Mx	Status tidak dapat dinilai atau dibuktikan

Dikutip dari (35)

Tabel 2.1.3. Modalitas diagnostik untuk diagnosis kanker paru dan hasilnya

Modalitas Diagnostik	Hasil
Aspirasi jarum transbronkial menggunakan probe cembung ultrasound endobronkial	94.5
Bronkoskopi perifer dengan probe radial	53-84
Bronkoskopi navigasi elektromagnetik	38-71
Aspirasi jarum transtorakal <i>CT-guided</i>	90
Biopsi pleura tertutup <i>image-guided</i>	75-88
Pleuroskopi dengan biopsi pleura	95-97
Torakosentesis	72
Bronkoskopi konvensional dengan biopsi endobronkial, sikatan, dan bilasan	88

Dikutip dari (36)

Bronkoskopi adalah prosedur utama untuk mendiagnosis kanker paru. Prosedur ini dapat membantu menentukan lokasi lesi primer, pertumbuhan tumor intraluminal dan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi, sehingga diagnosis dan stadium kanker paru dapat ditentukan.⁵

Prosedur invasif diharapkan minimal, seperti melakukan prosedur diagnosis dan stadium dengan prosedur tunggal bila memungkinkan.³⁶ Beberapa modalitas diagnostik (Tabel 2.1.3) lain dapat digunakan untuk mendapatkan spesimen yang mayoritas dapat diterapkan pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dibanding kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dengan sensitivitas hingga 97%.³⁶

2.1.7. Klasifikasi Histopatologi

Diagnosis pasti kanker paru dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan biopsi yang dapat memberikan informasi sitologi dan histopatologi. Bahan pemeriksaan dapat diambil dengan berbagai cara yaitu bronkoskopi, biopsi aspirasi jarum, TBNA, TBLB, TTB. Biopsi jarum halus dapat dilakukan bila terdapat pembesaran KGB atau teraba massa yang dapat terlihat superfisial, punksi dan biopsi pleura harus dilakukan jika ada efusi pleura, torakoskopi medik dan sitologi sputum. Semua bahan yang diambil dengan pemeriksaan tersebut di atas harus dikirim ke laboratorium.⁴ Berdasarkan asal dari sel kanker, klasifikasi tumor paru secara histologis menurut WHO tahun 2015 (Tabel 2.1.4) antara lain tumor epitelial, mesenkimal, limfohistiositik, dan tumor asal ektopik. Selain itu juga terdapat beberapa diagnosis banding kanker paru, yaitu tumor mediastinum, metastasis tumor di paru, dan tuberculoma.⁵

Tabel 2.1.4. Klasifikasi Tumor Paru berdasarkan WHO.

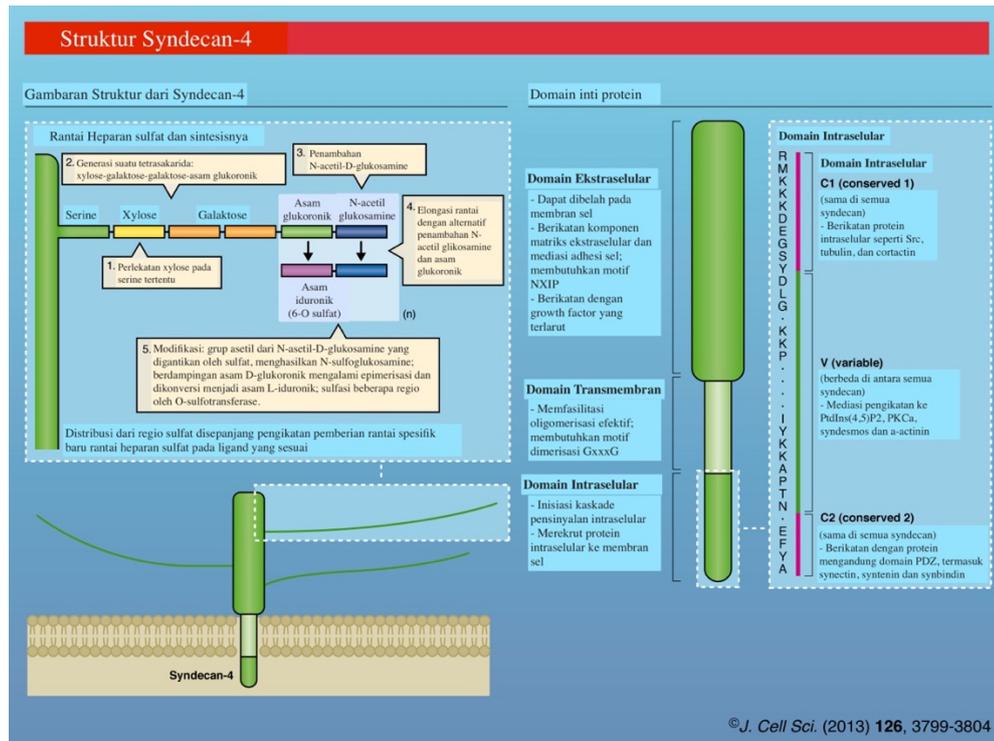
Tumor Epitelial	
<i>Adenocarcinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lepidic adenocarcinoma</i> • <i>Acinar adenocarcinoma</i> • <i>Papillary adenocarcinoma</i> • <i>Micropapillary adenocarcinoma</i> • <i>Solid adenocarcinoma</i> • <i>Invasive mucinous adenocarcinoma</i> • <i>Colloid adenocarcinoma</i> • <i>Fetal adenocarcinoma</i>

<i>Squamous cell carcinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enteric adenocarcinoma</i> • <i>Minimally invasive adenocarcinoma</i> • <i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i> • <i>Non-keratinizing squamous cell carcinoma</i> • <i>Basaloid squamous cell carcinoma</i>
<i>Neuroendocrine tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Small cell carcinoma</i> • <i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i> • <i>Carcinoid tumours</i>
<i>Large cell carcinoma</i>	
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	
<i>Pleomorphic carcinoma</i>	
<i>Spindle cell carcinoma</i>	
<i>Giant cell carcinoma</i>	
<i>Carcinosarcoma</i>	
<i>Pulmonary blastoma</i>	
<i>Karsinoma lain tidak terklasifikasi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lymphoepithelioma-like carcinoma</i> • <i>NUT carcinoma</i>
<i>Salivary gland-type tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mucoepidermoid carcinoma</i> • <i>Adenoid cystic carcinoma</i> • <i>Epithelial-myoepithelial carcinoma</i> • <i>Pleomorphic adenoma</i>
Tumor Mesenkimal	
<i>Pulmonary hamartoma</i>	
<i>Chondroma</i>	
<i>PEComatous tumours</i>	
<i>Congenital peribronchial</i>	
<i>Diffuse pulmonary lymphangionatosis</i>	
<i>Inflammatory myofibroblastic tumour</i>	
<i>Epitheloid haemangioendothelioma</i>	
<i>Pleuropulmonary blastoma</i>	
<i>Synovial sarcoma</i>	
<i>Pulmonary artery intimal sarcoma</i>	
Tumor Limfohistiositik	
<i>Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)</i>	
<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>	
<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	
<i>Intravascular large B-cell lymphoma</i>	
<i>Pulmonary Langerhans cell histiocytosis</i>	
Tumor Asal Ektopik	
<i>Germ cell tumours</i>	
<i>Intrapulmonary thymoma</i>	
<i>Melanoma</i>	
<i>Meningioma, NOS</i>	

2.2. Syndecan-4

Syndecan-4 (SDC4), reseptor proteoglikan di permukaan hampir semua sel, merupakan mediator banyak proses seluler melalui jalur pensinyalan yang mempengaruhi adhesi, proliferasi, migrasi, mekanotransduksi, dan endositosis seluler.³⁷ Beberapa studi juga menyebutkan SDC4 berperan dan dipengaruhi oleh berbagai kondisi fisiologis seperti penyembuhan luka, termasuk fibroblas dan proliferasi endotel, motilitas sel, organisasi matriks ekstraseluler²⁴, serta proses inflamasi kronik dan fibrosis yang terjadi di jaringan paru.²⁵ Efek luas dari molekul ini ditunjukkan oleh berbagai kemampuan yang unik dalam interaksi ekstraseluler, membran sel, dan intraseluler. Efek tersebut dicapai *syndecan-4* melalui fungsi sebagai ko-reseptor untuk *fibroblast growth factor receptors* (FGFR1-FGFR4) dan kemampuannya secara independen untuk mengaktifkan jalur pensinyalan pada pengikatan ligan.³⁷

Secara spesifik sebagai respon terhadap proses inflamasi paru, SDC4 berperan dalam meningkatkan jumlah progenitor bronchial melalui aktivasi jalur antioksidan yang bergantung pada *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2). Berdasarkan studi yang ada, homeostasis seluler untuk menjaga kesehatan epitel saluran napas telah terbukti menjadi dampak akhir dalam respons antioksidan yang dimediasi oleh Nrf2, yang biasanya dinonaktifkan oleh interaksi dengan regulator negatif *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1) di sitosol. Studi oleh Santoso Arif menunjukkan hasil bahwa SDC4 mengaktifkan jalur Keap1-Nrf2 dengan menurunkan regulasi Keap1, yang pada akhirnya melepaskan Nrf2 dari Keap1 dan memungkinkan akumulasi Nrf2.⁹

Gambar 2.2.1. Struktur *Syndecan-4*.

Dikutip dari (37)

Seperti semua proteoglikan lainnya, *syndecan-4* mengandung inti protein yang rantai linier polisakarida dihubungkan secara kovalen. Dikenal sebagai glikosaminoglikan, rantai gula ini melekat pada domain ekstraseluler *syndecan-4* dan memediasi interaksi ekstraselulernya (Gambar 2.2.1). Daerah rentang membran *syndecan-4* adalah domain single-pass yang sangat dilestarikan antara masing-masing dari empat anggota keluarga *syndecan*. Sebaliknya, domain intraseluler berisi wilayah variabel yang secara unik mendefinisikan jalur pensinyalan yang diprakarsai oleh molekul ini.³⁷

Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan peran penting *Syndecan-4* (SDC4) dalam perilaku sel dan interaksinya dengan faktor pertumbuhan, molekul matriks ekstraseluler dan protein pensinyalan sitoskeletal, sedikit yang diketahui tentang peran dan ekspresinya dalam beberapa kanker.⁸ Mengingat banyaknya fungsi seluler yang dimediasi *syndecan-4* dengan relevansi

dengan perkembangan tumor, tidak mengherankan bahwa ekspresi *syndecan-4* tidak terkendali pada sejumlah keganasan (Tabel 2.2.1).¹⁰ Sehingga tingkat SDC4 sangat penting untuk memahami perubahan yang melibatkan transformasi ganas, dan juga menunjukkan bahwa SDC4 muncul sebagai target diagnosis kanker sehingga serta dapat pula berperan pada prognosis pasien.⁸

Tabel 2.2.1. Ekspresi Syndecan-4 pada beberapa Jenis Kanker.

Jenis Kanker	Ekspresi Syndecan-4
Kanker Payudara	Tinggi
Colorectal	Rendah
Glioma	Tinggi
Liver	Tinggi
Melanoma	Tinggi
Neuroblastoma	Rendah
Osteosarcoma	Tinggi
Testis	Tinggi
Kanker Tiroid Papilar	Tinggi
Ginjal	Tinggi

Dikutip dari (10)

Syndecan (SDC) adalah proteoglikan heparan sulfat transmembran evolusioner yang dilestarikan. SDC terdiri dari empat gen (SDC1-4), dan bertindak sebagai reseptor dan ko-reseptor sitokin, faktor pertumbuhan dan komponen matriks ekstraseluler. SDC berpartisipasi dalam regulasi adhesi sel-sel dan *cell-extracellular matrix* (ECM), migrasi sel, dan aktivitas faktor pertumbuhan. Dibanding SDC lainnya, SDC4 terkonsentrasi pada adhesi fokal bersama dengan integrin, yang bekerja sama dalam menghasilkan sinyal untuk pembentukan serat adhesi fokal dan stres aktin, menghasilkan organisasi morfologi dan migrasi sel. Sampai saat ini, up-regulasi SDC4 telah diidentifikasi pada karsinoma hepatoseluler dan mesothelioma ganas dan adenokarsinoma paru.¹²

Syndecan-4 adalah satu-satunya SDC yang merupakan komponen adhesi fokal yang tersebar luas dan terkait dengan aktivasi PKC. SDC-4 diekspresikan di mana-mana dalam sel epitel, fibroblastik, dan saraf, selain itu merupakan

syndecan utama dalam sel endotel primer manusia. Dalam jaringan, SDC-4 berlimpah di hati dan ginjal, dalam jumlah sedang di otak dan paru, dan rendah di jantung, otot rangka, kulit, dan usus kecil. SDC4 membentuk hubungan fisik antara ECM dan protein pensinyalan sitoskeletal. Perlekatan pada matriks ekstraseluler sangat penting untuk kelangsungan hidup sel-sel ini. Gangguan perlekatan matriks sel mengakibatkan hilangnya sinyal prosurvival dan berujung pada kematian sel terprogram, yang disebut sebagai anoikis. Sel tumor mampu melawan anoikis, bertahan hidup dan tumbuh tanpa adanya pengikatan pada ECM.¹⁰

Anoikis adalah kematian sel terprogram yang terjadi ketika sel kehilangan perlekatan pada matriks ekstraseluler. Anoikis dapat dilihat sebagai proses fisiologis yang memastikan perkembangan dan homeostasis jaringan, dan dimediasi oleh jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik. Meskipun proses ini bertindak sebagai penghalang pelindung terhadap penyebaran sel-sel metastasis, banyak sel kanker sering menunjukkan disregulasi dalam molekul adhesi dan memperoleh resistensi terhadap anoikis. Molekul adhesi utama yang memediasi sel – adhesi ECM terutama merupakan anggota dari dua keluarga gen – integrin dan syndecans.¹¹

2.3. Syndecan-4 dan Kanker Paru

Bronkiolus (*small airway*) biasanya mengalami kerusakan dalam berbagai kondisi klinis inflamasi, perhatian khusus telah diberikan pada populasi sel induk/progenitor regional yang memediasi homeostasis epitel. Meskipun belum sepenuhnya dikarakterisasi, subset *club cell* (sebelumnya dikenal sebagai *Clara cell*) paling baik dipahami sebagai nenek moyang bronkiolus yang memperbaharui diri dalam jangka panjang dan yang dapat berdiferensiasi menjadi sel klub yang lebih berdiferensiasi dan sel bersilia. Progenitor bronkiolus berbeda dari *club cell*

yang berdiferensiasi (selanjutnya disebut hanya sebagai *club cell*, kecuali dinyatakan lain) dan secara khas mengekspresikan penanda sel alveolar tipe 2, *prosurfactant protein C* (proSP-C), dengan tingkat yang lebih rendah dari *club cell secretory protein* (CCSP)/Scgb1a1.⁹

Studi Santoso A dkk menemukan peran anti-inflamasi pada progenitor bronkiolar yang digambarkan sebagai subset *club cell* multipoten tikus dan ditemukan untuk mengekspresikan *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI). Data *in vivo* pada dua model tikus dari penyakit inflamasi paru menunjukkan bahwa rekombinan SDC4 meningkatkan jumlah progenitor bronkiolar yang memberikan efek terapeutik pada peradangan paru. Data *in vitro* kultur Matrigel 3D juga menunjukkan bahwa peran fungsional SDC4 disebabkan oleh stimulasi transisi yang bergantung pada Nrf2 dari *club cell* ke progenitor bronkiolar.⁹

Plastisitas fenotip *club cell* bahkan dalam keadaan terdiferensiasi konsisten dengan pengamatan sebelumnya yang menunjukkan bahwa mayoritas sel CCSP-positif di bronkiolus, termasuk progenitor bronkiolar dan *club cell*, memiliki potensi pembaruan diri dan transisi ke tipe sel lain. Konsep yang mendasarinya adalah bahwa *club cells* yang berdiferensiasi menjalani proses diferensiasi menjadi progenitor bronkiolar untuk memasuki kembali siklus sel untuk pembaruan diri mereka sebelum berdiferensiasi menjadi *club cells* atau sel-sel bersilia. Plastisitas serupa dalam potensi diferensiasi juga ditemukan pada sel alveolar tipe 2, yang mengungkapkan fungsi yang berbeda dalam biosintesis surfaktan paru sambil mempertahankan kapasitasnya untuk pembaruan diri dan diferensiasi menjadi sel alveolar tipe 1.⁹

Epitel saluran napas cukup heterogen, terdiri dari beberapa jenis sel. Baik jenis sel maupun proporsi setiap jenis sel bervariasi sesuai dengan sumbu proksimal-distal. Sedangkan di saluran udara proksimal, sel basal, klub, bersilia, neuroendokrin, dan sel goblet mendominasi, alveoli terdiri dari pneumosit tipe I

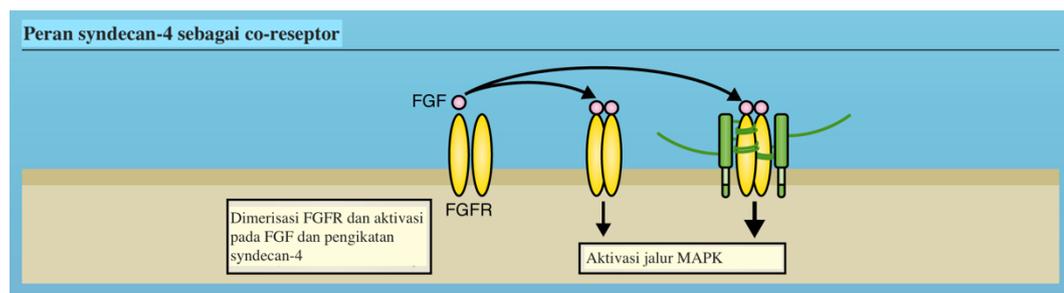
dan tipe II. Pneumosit tipe II, *junction cell*, dan *club cell* dari saluran bronkoalveolar telah terbukti berfungsi sebagai sel asal adenokarsinoma paru pada tikus. Pneumosit tipe II berperan dalam pembaruan pneumosit tipe I dan tipe II — suatu proses yang dapat diinduksi oleh sel-sel tipe I yang sekarat dan bergantung pada pensinyalan oleh *epidermal growth factor receptor* (EGFR), RAS, dan faktor pertumbuhan transformasi (TGF- β).²⁷

Matriks ekstraseluler (*extracellular matrix* / ECM) mengatur pertumbuhan, proliferasi, pergerakan dan diferensiasi sel-sel yang hidup di dalamnya dengan cara terus-menerus merombak diri, dan sintesis serta degradasinya dikaitkan dengan invasi tumor dan metastasis. Lebih lanjut, molekul adhesi sel mendukung peningkatan atau penurunan kemampuan sel tumor untuk berinteraksi dengan ECM.¹¹ Interaksi sel-ECM dapat mengontrol morfologi sel dengan transduksi sinyal melalui berbagai reseptor permukaan sel seperti proteoglikan heparan sulfat transmembran (*syndecan-4*).¹¹

Fibronektin adalah glikoprotein ECM besar yang mengikat banyak molekul, termasuk kolagen, fibrin, proteoglikan dan reseptor permukaan sel. Ekspresi berlebih fibronektin dikaitkan dengan pertumbuhan invasif pada beberapa jenis karsinoma. Reseptor permukaan sel kunci lainnya dari fibronektin adalah proteoglikan heparan sulfat (HSPG), disebut sebagai syndecans, yang syndecan-4 (SDC4) mungkin yang paling dominan. SDC4 telah diakui sebagai ko-reseptor untuk integrin. SDC4 berinteraksi dengan FN independen dari integrin dan interaksi mereka mengatur adhesi dan migrasi sel. Selain itu, peran SDC4 sebagai ko-reseptor untuk faktor pertumbuhan telah disorot. SDC4 memodulasi adhesi sel, migrasi dan proliferasi sebagai respons terhadap beberapa faktor pertumbuhan. Perubahan ekspresi SDC4 telah diselidiki pada beberapa jenis tumor ganas, termasuk tumor hati, payudara, ovarium, dan trofoblas gestasional.³⁸

Syndecan-4 memiliki beberapa fungsi biologis di semua tahap perkembangan kanker: dari inisiasi hingga hasil metastasis. SDC4 mungkin merupakan biomarker prognostik yang tidak menguntungkan untuk glioblastoma, kanker hati dan testis, melanoma, kolorektal dan kanker payudara. Efek SDC4 dicontohkan oleh interaksi ekstraseluler, membran sel, dan intraselulernya. Karena ekspresi berlebih dari SDC4 ditemukan di sejumlah keganasan manusia dan sel endotel resisten anoikis. Selain perubahan dalam ekspresi SDC4, sel-sel yang ditransformasi dan tumor mampu mempertahankan tanda-tanda proliferasi sel, menghindari supresor pertumbuhan, mengaktifkan mekanisme invasi, memperoleh keabadian replikatif, menginduksi angiogenesis dan menolak kematian.¹¹

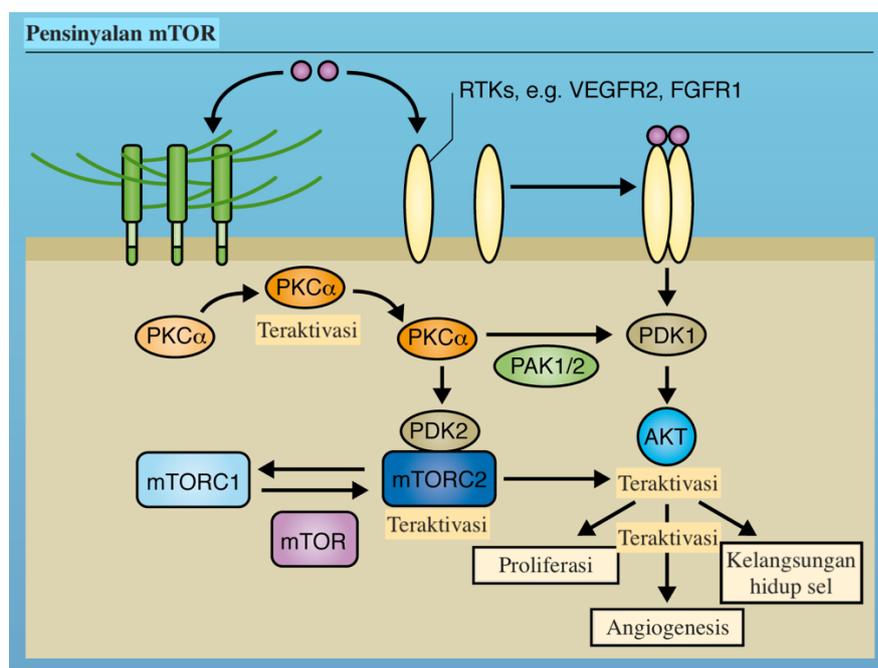
Jalur Ras/Raf/MAPK (MEK)/ERK memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor. Neel dan kolaborator menunjukkan bahwa oncoprotein fusi SDC4-ROS1 dan SLC34A2-ROS1 berada di endosom dan mengaktifkan jalur MAPK (Gambar 2.3.1). Selain itu, mereka menunjukkan bahwa pemisahan protein fusi ini mengakibatkan penekanan jalur RAS/MAPK. Selain itu, beberapa studi lain menunjukkan pensinyalan SDC-4 dapat mengakibatkan aktivasi *extracellular signal-regulated protein kinase* (ERK) dan menginduksi proliferasi sel.¹⁰ Aktivasi jalur ini dapat terlihat pada kasus KPKBSK yang terjadi pada pensinyalan jalur ligan EGFR.



Gambar 2.3.1. Peran SDC-4 pada aktivasi jalur Ras/MAPK.

Dikutip dari (37)

Meskipun syndecan-4 adalah mediator penting dari pembentukan adhesi fokal, fungsi ini tercapai bersama dengan integrin, keluarga lain dari reseptor transmembran. Dinamakan karena kemampuannya untuk mengintegrasikan sinyal ekstraseluler menuju sitoplasma, sinyal integrin sebagai pasangan subunit α dan β -glikoprotein yang mengikat komponen ECM tertentu. Tempat perlekatan antara integrin $\alpha 5\beta 1$ dan fibronektin ekstraseluler dapat matang menjadi unit pensinyalan fungsional, dan proses ini bergantung pada kemampuan syndecan-4 untuk mengikat dan mengaktifkan *protein kinase C- α* (PKC α).³⁷



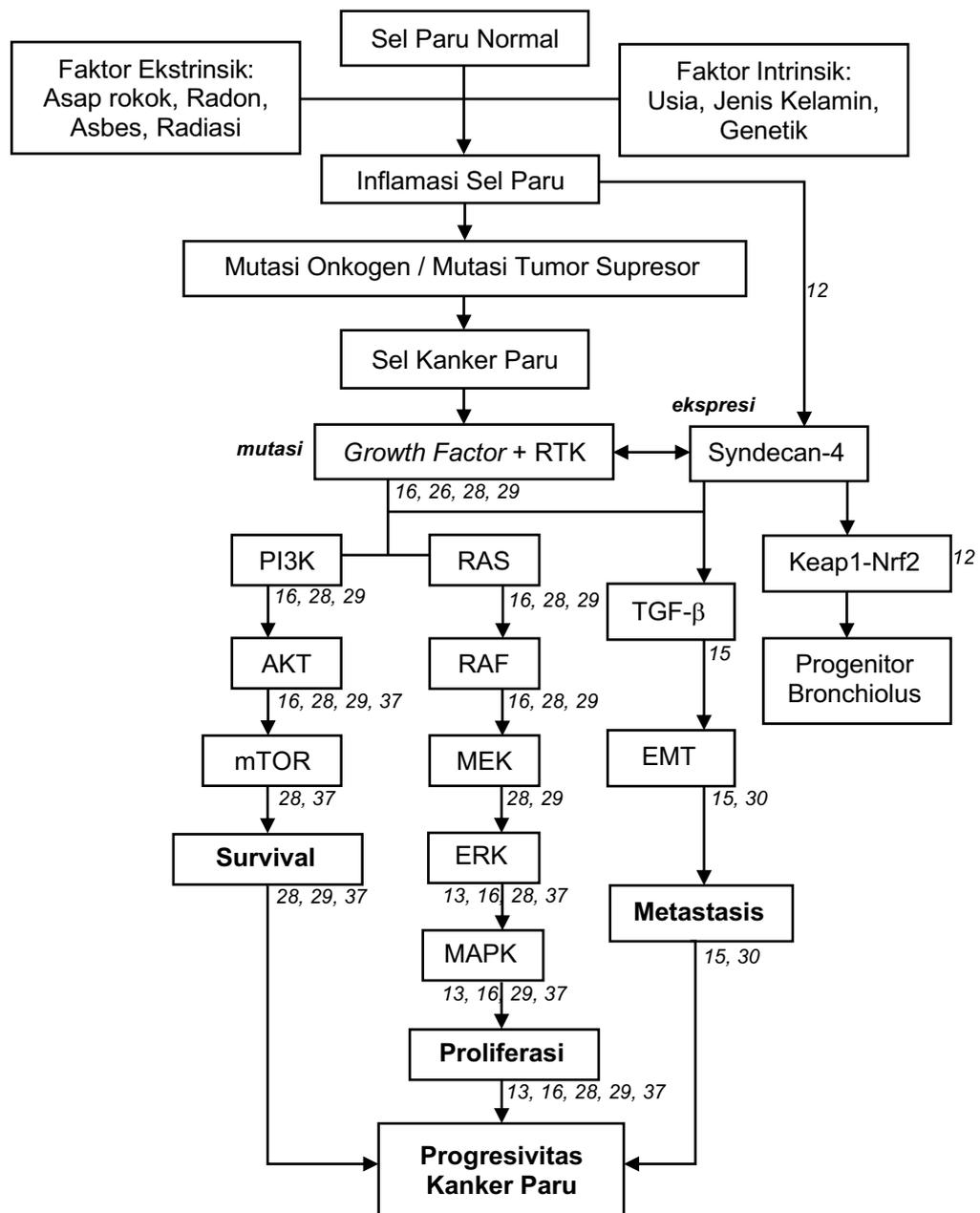
Gambar 2.3.2. Pensinyalan *mammalian target of rapamycin* (mTOR).

Dikutip dari (37)

Aktivasi dari PKC α ini juga akan mengakibatkan aktivasi dari RhoG dan Rac1. Selain itu, aktivasi PKC α yang bergantung pada syndecan-4 juga memiliki peran penting dalam regulasi perakitan *mammalian target of rapamycin* (mTOR) *complex 2* (mTORC2) dan aktivasi *phosphoinositide dependent protein kinase* (PDK1) (Gambar 2.3.2). Kedua enzim ini, pada gilirannya, mengontrol aktivasi serin/treonin kinase AKT. Tanpa adanya syndecan-4, aktivasi PKC α berkurang,

yang menyebabkan gangguan perakitan mTORC2.³⁷ Berdasarkan proses ini, ekspresi SDC-4 pada KPKBSK memiliki hubungan dengan aktivasi AKT yang berfungsi pada keberlangsungan hidup sel kanker tersebut.

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep

