

KARYA AKHIR
ANALISIS KADAR *GLUCOSE RELATED PROTEIN 78*
(*GRP78*) PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA
BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) DI RSUP DR.WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR

ANALYSIS *GLUCOSE RELATED PROTEIN 78 (GRP78)*
LEVELS IN NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA (NSCLC)
PATIENTS AT DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL
MAKASSAR

ERDAYANTI

C085191002



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2023



ALISIS KADAR *GLUCOSE RELATED PROTEIN 78*

**(GRP78) PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA
BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) DI RSUP DR.WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**ERDAYANTI
C085191002**

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



TESIS

ANALISIS KADAR *GLUCOSE RELATED PROTEIN 78 (GRP 78)* PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) DI RSUP DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

ERDAYANTI
NIM: C085191002

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 Oktober 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof.dr.Mansyur Arif,Ph.D,Sp.PK(K),M.Kes
NIP. 19641104 199002 1 001

dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19731208 200212 2 005

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



PK(K), Ph.D
2 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD,KGH,Sp.GK,FINASIM
NIP.19680530 199603 2 001



Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

dr. Erdayanti

NIM : C085191002

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2023

Yang menyatakan,



Erdayanti



Optimized using
trial version
www.balesio.com

HALAMAN PENGESAHAN

Seminar ujian akhir penelitian ini diajukan oleh :

Nama : dr. Erdayanti

NIM : C085191002

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Judul Penelitian : Analisis Kadar *Glucose Related Protein 78 (GRP78)* pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) di RSUP DR.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Ketua : Prof.dr.Mansyur Arif,Ph.D,Sp.PK(K),M.Kes (.....)

Sekretaris : dr. Raehana Samad, Sp.PK(K) (.....)

Penguji I : Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin , MKM (.....)

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

Penguji III : dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : Oktober 2023



Optimized using
trial version
www.balesio.com

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada ALLAH SWT Yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR GRP78 PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) DI RSUP DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada : Prof.dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes sebagai Ketua Komisi Penasehat/pembimbing utama yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini, dr. Raehana Samad, Sp.PK(K) sebagai Anggota Penasehat / Sekertaris Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin , M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr.Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D.FAPSR sebagai Anggota Tim Penilai, dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K) dr. Hj. Darmawati ER, Sp.PK (K) yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis.



Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani Pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Manajer PPDS FK-UNHAS periode 2018-2022 sekaligus Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik saat ini dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), PhD guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik periode 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS saat ini , dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Guru kami Almarhum dr. Benny Rusli, Sp.PK(K) yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama menjalani pendidikan.
10. Dosen kami, dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) sebagai pembimbing akademik penulis yang telah menginspirasi, mendukung, memberikan arahan, nasehat dan semangat serta motivasi selama proses pendidikan penulis sampai pada penyesuaian karya akhir ini.



ia guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang
ntiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani
dikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya NS1: dr. Sitti Rahma, dr. Stefany Boroh, dr. Adeline Nurul Hasanah, dr. Eva Nada Maulida, dr. Rika Adriati Datu Adam, dr Nurjannah, dr. Patachna Junita Abbas, dr. Andy Inna Agustina, dr. I Gusti Dian Ayu Pratiwi, dr.Kery Bayu Santoso yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
16. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
17. Nurilawati, SKM, Bela Safira dan Nabila selaku tim Admin atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
18. 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.



Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda almarhum H.Husain Misi, almarhumah Hj.Intang, Bapak dan ibu mertua atas doa tulus, kasih kesabaran, dan dukungan semangat selama ini. Terima kasih kepada

saudara - saudara saya tercinta, yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Andi Rizal Sp.PD dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk kedua ananda tersayang Andi Aqila Azkhadina, Andi Muhammad Azka Baihaqi, dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Kalian merupakan sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

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, Oktober 2023

Erdayanti



ABSTRAK

Erdayanti. Analisis Kadar *Glucose Related Protein 78* (GRP78) Pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Di Rsup Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar

(Dibimbing oleh Mansyur Arif dan Raehana Samad)

Latar Belakang : Kanker paru merupakan penyebab kematian nomor satu diantara seluruh jenis kanker dengan persentase 19,4 % dari seluruh kematian akibat kanker. Berdasarkan data dunia dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2020. Kanker paru di Indonesia menempati peringkat ke-3 setelah kanker payudara dan kanker serviks, dengan jumlah kasus baru 34.783 yang merupakan 8.8% dari seluruh jumlah kasus kanker yang terdiagnosis tahun 2020. Peningkatan ekspresi *Glucose-regulated protein 78* (GRP78) merupakan faktor prognostik dan sebagai penanda potensial pada kanker paru.

Metode : Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan desain cross-sectional pada pasien kanker paru Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo periode Juli-September 2023. Setiap subjek penelitian dikumpulkan sampel serum, kemudian dilakukan uji kadar GRP78 di *Hasanuddin University Medical Research Unit* (HUM-Rc).

Hasil : Subjek penelitian KPKBSK berjumlah 44 orang mendapatkan kasus terbanyak adalah laki-laki (70,5%). Data penelitian menunjukkan stadium pasien KPKBSK terbanyak yaitu stadium IVA (47,72%). Analisis perbedaan kadar GRP78 serum berdasarkan metastasis menunjukkan perbedaan yang signifikan antara metastasis dan tidak metastasis dengan $p = 0,042$.

Kesimpulan : Kadar GRP78 serum meningkat secara bermakna pada subjek KPKBSK yang metastasis dibandingkan dengan KPKBSK yang tidak metastasis.

Kata Kunci : GRP78, KPKBSK, Sampel Serum



ABSTRACT

Erdayanti. Analysis Glucose Related Protein (Grp78) Levels in Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Patients at DR.Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar
(supervised by Mansyur Arif, Raehana Samad)

Background: Lung cancer is the number one cause of death among all types of cancer with a percentage of 19.4% of all cancer deaths. Based on world data from the Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) 2020. Lung cancer in Indonesia ranks 3rd after breast cancer and cervix cancer, with 34,783 new cases which is 8.8% of the total number of cancer cases diagnosed in 2020. Increased expression of Glucose-regulated protein 78 (GRP78) is a prognostic factor and as a potential marker in lung cancer.

Methods: This study used an analytic observational study with a cross-sectional design in lung cancer patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital for the period July-September 2023. Each study subject collected serum samples, then tested for GRP78 levels at Hasanuddin University Medical Research Unit (HUM-Rc).

Results: In 44 NSCLC subjects. The most cases were male (70.5%). The study data showed NSCLC patients were dominated was stage IVA (47.72%). Analysis of differences in serum GRP78 levels based on metastasis showed a significant difference between metastasis and non-metastasis with $p = 0.042$.

Conclusion: GRP78 serum levels increased significantly in metastatic NSCLC subjects when compared with non metastatic NSCLC subjects.

Keywords: GRP78, NSCLC, Serum samples



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PRAKATA	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
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.....	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Etiologi	6
2.1.4. Karsinogenesis Kanker Paru... ..	12
2.1.5. Proses Metastasis Kanker Paru.....	13
2.1.6. Karakteristik Sel Kanker	16
2.1.7. Manifestasi Klinis	21
2.1.8. Diagnosis	22
2.1.9. Tatalaksana	26
<i>Glucose Regulated Protein 78 (GRP78)</i>	28
2.2.1. Definisi	28
2.2.2. Fungsi Biologis GRP78 pada Kanker Paru.....	29



2.2.3. GRP78 sebagai biomarker untuk diagnosis dini stadium dan prognosis kanker paru	30
2.2.4. GRP78 Memediasi Interaksi Antara Kanker Paru dan Lingkungan	31

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori	34
3.2. Kerangka Konsep	35

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian	36
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	36
4.3. Populasi Penelitian	36
4.4. Sampel Sampel	36
4.5. Perkiraan Besar Sampel.....	36
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
4.7. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	38
4.8. Pengumpulan Data	38
4.9. Prosedur Tes Laboratorium	39
4.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	42
4.11. Alur Penelitian	44
4.12. Analisis Data.....	45

BAB V HASIL

5.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	47
5.2. Perbedaan Kadar GRP78 Serum antara Stadium.....	50
5.3. Perbedaan Kadar GRP78 Serum antara Ukuran Tumor	50
5.4. Perbedaan Serum GRP78 Serum Antara Penyebaran ke Limfonodus.....	50
5.5. Perbedaan Kadar GRP78 Serum Berdasarkan Metastasis.....	51

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Analisis Kadar GRP78 pada Pasien Kanker Paru (KPKBSK)	52
6.2. Keterbatasan Penelitian.....	56
6.3. Ringkasan	56

BAB VII KESIMPULAN, DAN SARAN

Kesimpulan.....	58
Saran.....	58



DAFTAR PUSTAKA.....	59
LAMPIRAN	62



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

No Urut	Halaman
1. Proses perubahan sel dari sel normal menjadi sel kanker (karsinogenesis).....	13
2. Proses Metastasis Kanker Paru	17
3. Karakteristik Sel Tumor.....	27
4. GRP 78 memediasi interaksi antara kanker paru dan lingkungan mikro tumor	32
5. Diluent series pemeriksaan GRP 78	40



DAFTAR TABEL

No Urut	Halaman
1. Klasifikasi Perokok.....	10
2. Tampilan umum berdasarkan skala Karnofsky dan WHO	23
3. Stadium kanker paru berdasarkan sistem TNM berdasarkan AJCC Edisi 8.....	25
4. Stadium klinis berdasarkan sistem TNM	26
5. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	53
6. Perbedaan Kadar GRP78 berdasarkan stadium	53
7. Perbedaan Kadar GRP78 berdasarkan ukuran tumor	
8. Perbedaan Serum GRP78 Serum Antara Penyebaran Ke Limfanodus	53
9. Perbedaan Kadar GRP78 Serum Berdasarkan Metastase.....	



DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
GLOBOCAN	<i>Global Burden of Cancer</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Result</i>
NLST	<i>National Lung Screening Trial</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i>
SCCA	<i>Squamous Cell Carcinoma Antigen</i>
RE	<i>Retikulum Endoplasma</i>
GRP 78	<i>Glucose-regulated protein 78</i>
KPKBSK	Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>
SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
UPR	<i>Unfolded Protein Response</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
PLCO	<i>Prostate Lung Colorectal and Ovarian</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
TTB	<i>Trans Thoracic Biopsi</i>
NSE	<i>Neuron Specific Enolase</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CAF	<i>Cancer-associated fibroblasts</i>
ADC	<i>Adenokarsinoma</i>
SCC	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SN	Sensitivitas
SP	Spesifisitas
EIA	<i>Enzim Immunoassay</i>



DAFTAR LAMPIRAN

No Urut	Halaman
1. Persetujuan etik penelitian	61
2. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari subjek penelitian....	62
3. Formulir <i>informed consent</i>	65
4. Data Peneliti	67
5. Data Penelitian	70



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kanker paru merupakan penyebab kematian nomor satu diantara seluruh jenis kanker dengan persentase 19,4 % dari seluruh kematian akibat kanker. Berdasarkan data dunia dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2020, jumlah kasus kanker baru yang didiagnosis pada tahun 2020 adalah 19,3 juta, dan hampir 10 juta meninggal akibat kanker (Barta,2019). Kejadian kanker paru pada laki-laki menempati urutan pertama yaitu sebanyak 16,8% (13,6 per 100.000 penduduk). Negara maju seperti Amerika Serikat, berdasarkan data *National Cancer Institute* (NCI) *Surveillance, Epidemiology and End Result* (SEER) kanker paru juga menjadi penyebab kematian nomor satu (Kementrian Kesehatan RI,2019).

Kanker paru di Indonesia menempati peringkat ke-3 setelah kanker payudara dan kanker serviks, dengan jumlah kasus baru 34.783 yang merupakan 8.8% dari seluruh jumlah kasus kanker yang terdiagnosis tahun 2020. Kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor tiga terbanyak pada perempuan tetapi merupakan salah satu penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan. *World Health Organization* membagi kanker paru menjadi 2 kelas Berdasarkan biologi, terapi dan prognosis, yaitu kanker paru tipe Karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru tipe Karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Kanker paru tipe Karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) adalah jenis yang paling umum, yang lebih dari 85 % dari semua kanker paru yang terdiri dari karsinoma non skuamosa (adenokarsinoma, Karsinoma sel besar dan jenis lainnya) dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid) (Kementrian Kesehatan RI,2019).

Kanker paru disebabkan oleh berbagai faktor resiko, diantaranya ada k yang dapat dikendalikan seperti usia, jenis kelamin dan genetik serta yang tidak dapat dikendalikan seperti merokok, radon, polutan, penyakit paru kronik dan paparan di lingkungan kerja. Sebagian besar pasien kanker paru datang



dalam keadaan stadium lanjut sehingga biaya perawatan besar dan usia kelangsungan hidup rendah (Kementrian Kesehatan RI,2019).

Deteksi dini kanker paru telah menyebabkan pengembangan berbagai percobaan skrining klinis termasuk *National Lung Screening Trial* (NLST) yang dilakukan untuk menentukan apakah skrining dengan *computer tomography* dosis rendah dapat mengurangi angka kematian akibat kanker paru. Uji coba tersebut melibatkan lebih dari 50.000 orang yang dianggap berisiko tinggi terkena kanker paru berusia antara 55 dan 75 tahun dengan riwayat merokok minimal 30 bungkus per tahun (Aberle *et al* ; Eng *at al*,2011).

Penegakan diagnosis kanker paru membutuhkan pendekatan multidisiplin kedokteran serta penanganan dan tindakan yang cepat serta terarah. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi laboratorium memungkinkan untuk deteksi keganasan sampai tingkat molekular yang dikenal sebagai petanda molekular atau biomarker keganasan. Tumor marker merupakan substansi yang dapat digunakan untuk mendeteksi berbagai perubahan yang terjadi akibat kanker. Saat ini banyak diteliti dan dikembangkan pemeriksaan petanda keganasan ideal yang dapat memberikan petunjuk tentang perkembangan kanker, baik ditingkat ekstraseluler, seluler maupun molekular (Kementrian Kesehatan RI,2019).

Biomarker keganasan merupakan pemeriksaan tambahan dan bermanfaat untuk konfirmasi kecurigaan terdapatnya kanker yang telah diduga sebelumnya bilamana pemeriksaan sitologi sputum yang tidak informatif atau histopatologi tidak ditemukan, tidak adanya lesi endobronkial yang terlihat pada bronkoskop fiberoptik, bahan biopsi yang tidak adekuat, lokasi tumor yang tidak dapat diakses atau bronkoskopi, torakoskopi, maupun biopsi paru terbuka terkadang dikontraindikasikan karena kondisi umum pasien yang buruk. Penanda tumor memiliki peran yang cukup besar dalam diagnosis diferensial dan subtipe histologis, khususnya pada tumor paru yang asalnya tidak diketahui. Di dalam profil penanda, penanda utama menyarankan subtipe histologis yang paling mungkin *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) pada Adenokarsinoma, Fragmen sitokeratin 19 (CYFRA 21-1) dan antigen karsinoma sel skuamosa (SCCA) pada karsinoma sel skuamosa. Saat sekarang ini ditemukan analisis multivariat yang

kan bahwa peningkatan ekspresi *Glucose-regulated protein 78* (GRP78) an faktor prognostik independen untuk pasien dengan adenokarsinoma lium awal. Penelitian Miyake *et al* menunjukkan bahwa ekspresi GRP78



sebagai penanda stres retikulum endoplasma (RE) memainkan peran penting dalam patogenesis dan perkembangan adenokarsinoma paru (Miyake et al, 2017).

Glucose-regulated protein 78 (GRP78) adalah pendamping retikulum endoplasma yang banyak digunakan sebagai penanda stres RE. Sekresi GRP78 juga diinduksi dalam berbagai sel tumor, termasuk karsinoma sel ginjal, karsinoma lambung, kanker kolorektal, kanker payudara dan multiple myeloma. Sebagai penanda potensial pada kanker paru, hubungan GRP78 pada gejala klinis dan stadium kanker paru belum dijelaskan secara jelas (Fuang et al, 2018). GRP78 mempunyai berat molekul 78 kDa, juga dikenal sebagai *Binding immunoglobulin protein* (BIP). Ekspresi dan signifikansi klinis GRP78 dalam serum pasien kanker paru bukan sel kecil (KPKBSK) belum dijelaskan dengan jelas (Ma et al, 2015).

Mempertimbangkan hal tersebut tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai ekspresi GRP78 dalam serum pasien kanker paru bukan sel kecil dan menganalisis perbedaan kadar GRP78 serum antar stadium KPKBSK. Melalui temuan penelitian ini diharapkan akan memberikan wawasan dan data profil kadar GRP78 pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil, sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas perlu diteliti bagaimana kadar GRP78 pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar GRP78 serum pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).



1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Menilai kadar GRP78 serum antar stadium pada pasien KPKBSK.
- 1.3.2.2 Menilai kadar GRP78 serum berdasarkan ukuran tumor KPKBSK.
- 1.3.2.3 Menilai kadar GRP78 serum berdasarkan penyebaran limfonodus pada KPKBSK.
- 1.3.2.4 Menilai kadar GRP78 serum berdasarkan metastasis pada KPKBSK.

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Kadar GRP78 serum meningkat pada stadium yang lebih tinggi pada pasien dengan KPKBSK.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

- 1.5.1 Menambah wawasan dan pengetahuan tentang GRP78 sebagai biomarker tumor pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).
- 1.5.2 Dapat dijadikan acuan untuk penelitian dan pengembangan selanjutnya.
- 1.5.3 Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut tentang GRP78 sebagai prognostik pada KPKBSK.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KANKER PARU

2.1.1 Definisi

Kanker paru adalah tumor yang berasal dari parenkim paru atau di dalam bronkus dari saluran napas. Kanker merupakan sel yang tumbuh tidak terkendali dan dapat terjadi pada semua sel tubuh termasuk pada paru. Kanker paru primer secara definisi merupakan kanker/sel ganas yang berasal dari epitel saluran napas. Jenis lain adalah metastasis kanker di paru yaitu kanker dari organ selain paru yang menyebar ke paru (metastasis). Kanker paru primer saat ini merupakan kanker dengan insiden dan mortalitas terbanyak diantara kanker lain di dunia. Secara umum kanker paru dibedakan menjadi dua tipe yaitu Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK) dan Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK). *World Health Organization (WHO)* mengklasifikasikan KPKBSK menjadi 3 jenis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan sel besar (Rasmin M,2018)

2.1.2 Epidemiologi

Kanker paru adalah kanker yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia, terhitung sekitar 12,4% dari semua kanker yang didiagnosis di seluruh dunia, dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (Siegel et al, 2017). Pada tahun 2015 terdapat 221.200 kasus baru kanker paru dan bronkus dan lebih dari 158.000 kematian akibat kanker paru, yang merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling umum (Siegel et al, 2017).

American Cancer Society (ACS) memperkirakan insiden tahunan lebih dari 234 000 kasus kanker paru baru dan lebih dari 154.000 kematian akibat paru di Amerika Serikat. Menurut laporan Statistik Kanker Global dari 20, kanker paru masih menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di dunia, dengan estimasi 1,8 juta kematian (Sung et al, 2021). Epidemi



kanker paru tampaknya hanya terjadi di negara maju. Data terbaru menunjukkan bahwa insiden kanker paru meningkat secara dramatis, dengan hampir setengah dari kasus baru 49,9% didiagnosis di negara terbelakang (Barta et al, 2019). Di Amerika Serikat, angka kematian lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Secara keseluruhan, tidak ada perbedaan ras dalam kejadian kanker paru, tetapi angka kematian yang disesuaikan dengan usia lebih tinggi pada pria Afrika Amerika dibandingkan dengan pria Kaukasia, tidak ada perbedaan seperti pada wanita (Sung et al, 2020).

Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 RS di Jakarta memperlihatkan bahwa kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan. Sebagian besar kanker paru mengenai laki-laki 1:13 dan pada perempuan 1:20. Kelompok risiko tinggi adalah laki-laki pada usia >40 tahun dibanding perempuan (Kemenkes RI, 2018).

2.1.3 Etiologi

Penyebab paling umum dari kanker paru adalah merokok. Diperkirakan 90% kasus kanker disebabkan oleh kebiasaan merokok karena banyaknya karsinogen yang terdapat dalam asap tembakau, paparan primer atau sekunder meningkatkan risiko yang sebanding dengan jumlah paparan. Risiko paling tinggi terjadi pada pria yang merokok. Risiko ini semakin diperparah dengan paparan karsinogen lain, seperti asbestos. Tidak ada korelasi antara kanker paru dan jumlah bungkus rokok yang dihisap per tahun karena adanya interaksi yang kompleks antara merokok dengan faktor lingkungan dan genetik. Risiko kanker paru akibat perokok pasif meningkat sebesar 20 hingga 30% (Gariani et al, 2018).

Faktor risiko lainnya adalah riwayat keluarga dengan kanker paru, atau paparan kerja terhadap agen lain seperti asbestos, radon, logam berat, silika, dan asap diesel, meskipun jarang terjadi (Gariani et al, 2018). Paparan asbestos, khususnya paparan di tempat kerja, meningkatkan risiko kanker paru dengan cara yang bergantung pada dosis, tetapi bervariasi sesuai dengan jenis serat asbestos. Risiko paparan asbestos di luar pekerjaan kurang jelas. Namun, Badan



lingkungan Amerika Serikat telah menetapkan standar untuk asbestos bukan kerja yang dapat diterima pada tingkat rendah, yang menunjukkan bahwa risiko kesehatan pada penghuni bangunan yang tidak terpapar oleh partikel asbestos yang dapat terhirup tidaklah signifikan (Siddiqui et

al, 2022). Paparan radon pada penambang uranium dikaitkan dengan risiko kanker paru yang kecil namun signifikan. Diperkirakan terdapat metabolit dalam asap rokok yang bersifat karsinogen terhadap organ tubuh tersebut. Zat-zat yang bersifat karsinogen, kokarsinogenik, tumor promotor, mutagen telah dibuktikan terdapat dalam rokok. Terdapat mutasi beberapa gen yang berperan dalam kanker paru, yakni: *proto oncogen*, *tumor suppressor gene*, dan *gene encoding enzyme*. Terjadinya kanker paru didasari dari perubahan tampilnya gen supresor tumor dalam genom (onkogen). Selain sebagai inisiator, rokok juga merupakan promotor dan progresor dan rokok diketahui sangat berkaitan dengan terjadinya kanker paru. Dengan demikian kanker merupakan penyakit genetik yang pada permulaan terbatas pada sel sasaran kemudian menjadi agresif pada jaringan sekitarnya bahkan mengenai organ lain (Gouvinhas et al, 2018).

1. Umur

Kategori umur menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yakni sebagai berikut:

- Masa balita usia 0 – 5 tahun
- Masa kanak-kanak usia 5 – 11 tahun
- Masa remaja awal usia 12 – 16 tahun
- Masa remaja akhir usia 17 – 25 tahun
- Masa dewasa awal usia 26 – 35 tahun
- Masa dewasa akhir usia 36 – 45 tahun
- Masa lansia awal usia 46 – 55 tahun
- Masa lansia akhir usia 56 – 65 tahun
- Masa manula usia 65 – ke atas

Umur merupakan faktor resiko penting terjadinya kanker paru. Hal ini disebabkan karena semakin lama dan semakin banyak terpajan faktor resiko serta kemampuan memperbaiki sel yang semakin menurun. Insiden kanker paru berdasarkan spesifik usia mengalami peningkatan tajam pada usia 45-49 tahun (Kemenkes RI, 2018).



2. Kelamin

Genis kelamin adalah istilah yang digunakan untuk membedakan pria dan wanita berdasarkan karakteristik biologis. Insiden kanker paru berdasarkan

GLOBOCAN 2020 lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan perempuan. Pria secara historis telah mengalami insidens kanker paru yang lebih tinggi dibanding wanita, namun persentase pada pria telah menurun cukup dramatis pada populasi pria dan wanita yang merokok. Angka penderita kanker paru wanita mulai meningkat sejak tahun 1965. Penyebab utamanya yaitu kebiasaan merokok dan ataupun asap rokok (wanita sebagai perokok pasif). Beberapa penelitian kohort skala besar, tidak menemukan hubungan antara jenis kelamin dan risiko kanker paru (Sung et al,2020). Penderita kanker paru sebagian merupakan pasien lanjut usia, hal ini disebabkan karena pemendekan telomer secara kontinyu selama siklus replikasi sel berulang, dan makin tua seseorang maka peluang kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) makin besar (Jusuf A, 2017)

3. Genetik

Orang yang mempunyai keluarga menderita kanker, terutama keluarga garis pertama vertikal (orang tua,nenek,anak,cucu) atau horisontal (saudara) mempunyai resiko yang lebih tinggi untuk mendapatkan kanker. Keluarga tertentu memiliki hereditas dan kerentanan genetik bawaan untuk mengalami keganasan, ketidakstabilan genomik pada orang tertentu memicu terjadinya kanker paru. Kebanyakan dari mutasi yang paling umum diteliti pada kanker paru melibatkan jalur signaling dalam sel tersebut. Misalnya pada kelompok ErbB, mutasi atau amplifikasi reseptor-reseptor ini bisa mengaktifasi sistem signaling intraseluler yang terlibat dalam pembelahan sel dan proliferasi sel (NCCN,2020).

Angka insiden dan angka mortalitas kanker paru berbeda menurut ras dan kelompok etnis. Contohnya, pria Amerika memiliki angka kanker paru yang lebih tinggi dibanding pria kulit putih Kaukaosoid non-Hispanis. Angka kanker paru orang Asia secara keseluruhan lebih rendah dan memiliki proporsi adenokarsinoma invasif minimal atau adenokarsinoma berdiferensiasi baik yang lebih tinggi (Jusuf A, 2017).

4. Rokok Tembakau



erokok sampai saat ini menjadi faktor resiko utama kanker paru melalui yaitu asap rokok mengandung zat karsinogen dan aliran asap rokok is menerus menyebabkan gangguan pada mukosa dan epitel saluran

napas. Asap rokok berperan pada fase inisiasi dan promosi karsinogenesis kanker paru. Ada hubungan dosis respon langsung antara jumlah rokok yang dihisap dengan risiko kanker paru. Asap tembakau mengandung sekitar 7000 zat kimia, dan sekitar 60 zat kimia merupakan karsinogen . (Kemenkes RI, 2018).

Molekul paling penting yang terlibat dalam terjadinya kanker paru adalah *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), senyawa karsinogenik yang ada dalam asap tembakau menginduksi mutase gen p53 yang penting untuk disregulasi siklus sel dan karsinogenesis. Molekul yang lain adalah senyawa *N-nitroso* adalah kelompok utama bahan kimia yang merupakan karsinogen yang kuat dan dapat ditemukan dalam urin perokok. Asap tembakau memiliki fase uap, yang terbuat dari molekul-molekul yang berukuran lebih kecil dari 0,1 mm yang bisa melewati filter rokok, dan fase partikulat. Konsentrasi produksi radikal bebas pada kedua fase ini yaitu 10^{15} radikal bebas per gram dan 10^{17} radikal bebas per gram (Kemenkes RI, 2018).

Status perokok dibagi atas :

- a. Perokok aktif : orang yang merokok secara aktif setiap hari atau hamper setiap hari dan masih merokok dalam sebulan terakhir.
- b. Bekas perokok : perokok aktif yang sudah berhenti merokok lebih dari satu bulan terakhir.
- c. Perokok pasif adalah orang yang tinggal bersama perokok atau terpapar asap rokok dalam waktu yang lama.
- d. Bukan perokok adalah orang yang tidak pernah merokok atau telah berhenti merokok sama sekali selama 15 tahun.



Tabel 1. Klasifikasi Perokok

Kategori Klasifikasi Perokok	Indeks Brinkman	Klasifikasi menurut Sitepoe	Klasifikasi menurut Smet	Klasifikasi menurut Mu'tadin
Perokok Ringan	Indeks Brinkman 0-199 poin	1-10 batang per hari	1-4 batang per hari	Sekitar 10 batang per hari, selang waktu 60 menit setelah bangun tidur
Perokok Sedang	Indeks Brinkman 200-599 poin	11-24 batang per hari	5-14 batang per hari	11-21 batang rokok per hari, selang waktu 31-60 menit setelah bangun tidur
Perokok Berat	Indeks Brinkman lebih dari 600 poin	Lebih dari 24 batang per hari	Lebih dari 15 batang per hari	21-30 batang rokok per hari, selang waktu 6-30 menit setelah bangun tidur
Perokok Sangat Berat	-	-	-	Lebih dari 31 batang rokok per hari, selang waktu lima menit setelah bangun tidur

Amerika Serikat, merokok berhubungan dengan hampir 90% dari kasus kanker paru. Data dari Departemen Paru dan Pernapasan Rumah Sakit Persahabatan menunjukkan bahwa 67% dari pasien kanker paru laki-laki dan 32% dari pasien kanker paru perempuan memiliki riwayat merokok. Perokok aktif memiliki resiko 20 kali lebih besar terkena kanker paru dibandingkan dengan bukan perokok sedangkan perokok pasif (*second-hand smoke*) memiliki resiko 20% lebih besar terkena kanker paru dibandingkan bukan perokok (Jusuf A, 2017).

5. Faktor Lingkungan

Polutan seperti gas radon dan asbestos dikaitkan dengan kejadian kanker paru (NCCN,2020)

- Second-hand Smoke*, berasal dari pembakaran produk tembakau seperti rokok, cerutu atau pipa. Asap yang dihembuskan oleh orang yang merokok orang disekitar akan menjadi perokok pasif dan dapat mejadi faktor resiko kanker paru.
- Radon, Badan Perlindungan Lingkungan Amerika Serikat menetapkan radon sebagai penyebab utama kedua kanker paru setelah merokok. Peningkatan resiko yang dikaitkan dengan radon adalah dari paparan domestik, karena



radon dari tanah. Konsentrasi radon yang tinggi telah dikaitkan dengan gkatan resiko kanker paru pada penambang bawah tanah. Secara 1 konsentrasi radon berdasarkan pemantauan Ikram A, dkk bersama n Tenaga Nuklir Nasioanal (BATAN) menunjukkan hasil tertinggi di

daerah Sumatera Utara dan Mamuju-Sulawesi Barat.

- c. Agen penyebab yang lain, seperti arsenic, berilium, cadmium, kromium, nikel, asbes, asap batu bara, jelaga, silika, asap kendaraan.

6. Riwayat Kanker

Pasien dengan riwayat kanker dapat meningkatkan resiko untuk kanker paru. Berikut penyakit kanker yang meningkatkan resiko kanker paru yaitu, kanker paru karsinoma sel kecil, limfoma, kanker buli-buli, kepala dan leher, mendapat radioterapi, dan terapi dengan limfoma Hodgkin (NCCN, 2020).

7. Riwayat Penyakit Paru

Riwayat Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) atau Pulmonary Fibrosis meningkatkan resiko kanker paru. Pada hambatan aliran udara yang progresif memburuk merupakan perubahan fisiologi utama pada PPOK yang disebabkan perubahan saluran napas secara anatomi di bagian proksimal, perifer, parenkim dan vaskularisasi paru dikarenakan adanya suatu proses peradangan atau inflamasi yang kronik dan perubahan struktural pada paru. Dalam keadaan normal, radikal bebas dan antioksidan berada dalam keadaan dan jumlah yang seimbang, sehingga bila terjadi perubahan pada kondisi dan jumlah ini maka akan menyebabkan kerusakan di paru (NCCN, 2020).

Radikal bebas mempunyai peranan besar menimbulkan kerusakan sel dan menjadi dasar dari berbagai macam penyakit paru. Paparan terhadap faktor pencetus PPOK yaitu partikel *noxius* yang terhirup bersama dengan udara akan memasuki saluran pernapasan dan mengendap hingga terakumulasi. Partikel tersebut mengendap pada lapisan mukus yang melapisi mukosa bronkus sehingga menghambat aktifitas silia. Akibatnya pergerakan cairan yang melapisi mukosa berkurang dan menimbulkan iritasi pada sel mukosa sehingga merangsang kelenjar mukosa, kelenjar mukosa akan melebar dan terjadi hiperplasia sel goblet sampai produksi mukus berlebih. Produksi mukus yang berlebihan menimbulkan infeksi serta menghambat proses penyembuhan, keadaan ini merupakan suatu siklus yang menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus. Manifestasi klinis yang terjadi adalah batuk kronis yang produktif (NCCN,

2020)



ampak lain yang ditimbulkan partikel tersebut dapat berupa rusaknya alveolus. Kerusakan yang terjadi berupa perforasi alveolus yang mengakibatkan bersatunya alveolus satu dan yang lain membentuk

abnormal large-airspace. Selain itu terjadinya modifikasi fungsi anti-protease pada saluran pernapasan yang berfungsi untuk menghambat neutrofil, menyebabkan timbulnya kerusakan jaringan interstitial alveolus. Seiring terus berlangsungnya iritasi di saluran pernapasan maka akan terjadi erosi epitel serta pembentukan jaringan parut. Akan timbul juga metaplasia skuamosa dan penebalan lapisan skuamosa yang menimbulkan stenosis dan obstruksi ireversibel dari saluran napas. Walaupun tidak menonjol seperti pada asma, pada PPOK juga dapat terjadi hipertrofi otot polos dan hiperaktivitas bronkus yang menyebabkan gangguan sirkulasi udara. Pada bronkitis kronik terdapat pembesaran kelenjar mukosa bronkus, metaplasia sel goblet, inflamasi, hipertrofi otot polos pernapasan serta distorsi akibat fibrosis. Pada emfisema ditandai oleh pelebaran rongga udara distal bronkiolus terminal, disertai kerusakan dinding alveoli yang menyebabkan berkurangnya daya regang elastis paru. Terdapat dua jenis emfisema yang relevan terhadap PPOK, yaitu emfisema pan-asinar dan emfisema sentri-asinar. Pada jenis pan-asinar kerusakan asinar bersifat difus dan dihubungkan dengan proses penuaan serta pengurangan luas permukaan alveolus. Pada jenis sentri-asinar kelainan terjadi pada bronkiolus dan daerah perifer asinar, yang erat hubungannya dengan asap rokok (Amin dkk, 2016).

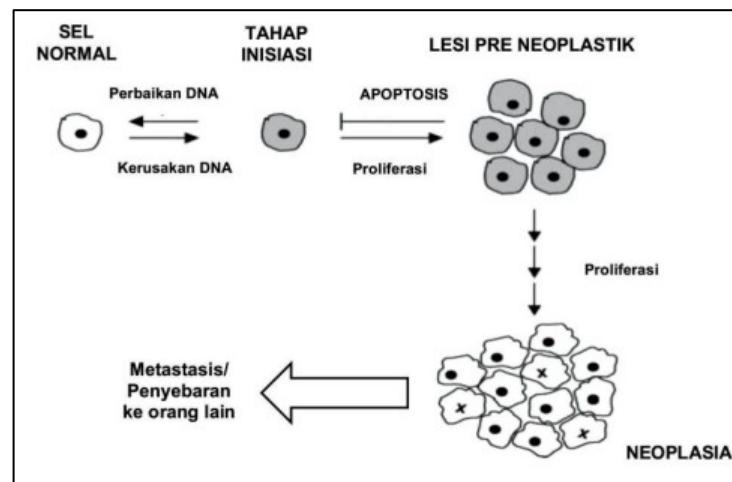
2.1.4 Karsinogenesis Kanker Paru

Karsinogenesis atau proses terbentuknya kanker dapat dibedakan menjadi empat tahap, yaitu *tumor initiation*, *tumor promotion*, *malignant conversion*, dan *tumor progression*. Proses tersebut membutuhkan peran faktor lingkungan, seperti pajanan kronis zat karsinogenik dari luar tubuh. Penelitian epidemiologis menemukan bahwa individu memiliki kelainan genetik, seperti *germ-line* pada gen p-53, retinoblastoma (gen Rb), atau *gen epidermal-growth factor receptor* (EGFR), ternyata memiliki kerentanan untuk mengalami kanker paru walau tanpa pajanan faktor lingkungan. Sejak tahun 1987, kanker ini telah menyebabkan lebih banyak kematian pada wanita daripada kanker payudara. Sekitar 225.000 kasus baru kanker paru di Amerika Serikat setiap tahunnya, dan 130.000 orang meninggal karena kanker paru (Siddiqiu et al, 2022).



tumor initiation terjadi akibat kerusakan genetik ireversibel pada sel. Karsinogen maupun jejas kronis dapat menyebabkan kelainan atau perubahan struktur *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang akhirnya menyebabkan

mutasi selama proses sintesis DNA. Perubahan dan gangguan pada struktur DNA kemudian mengaktifasi gen proto-onkogen atau menginaktivasi gen tumor *supressor*. Tahap selanjutnya, *tumor promotion* yang merupakan proliferasi awal klon sel tertentu yang sebelumnya telah terinisiasi (*clonal expansion*). Semakin sering sel membelah, maka kemungkinan untuk terjadinya mutasi juga semakin besar dan terakumulasi sehingga sel-sel tersebut menjadi ganas. Kumpulan sel itu disebut lesi preneoplastik. *Malignant conversion* (perubahan menjadi ganas) adalah kerusakan atau perubahan genetik yang terus berlanjut akan menyebabkan lesi preneoplastik berubah menjadi ganas. *Malignant conversion* merupakan transformasi sel preneoplastik menjadi kelompok sel yang memiliki fenotip ganas, seperti proliferasi berlebihan dan tidak terkendali, tidak lagi membutuhkan hormon pertumbuhan, atau kemampuan untuk menghindari proses apoptosis. Proses ini biasanya dimediasi melalui aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen *tumor suppressor* yang berlebihan dan tidak terkendali. Tahap terakhir, *tumor progression* (perkembangan lanjut), menunjukkan bahwa sel-sel tersebut telah menjadi berfenotip ganas dan memiliki kecenderungan untuk lebih agresif seiring berjalannya waktu. Contohnya adalah mulai terjadi *angiogenesis*, proses invasi, dan infiltrasi ke jaringan sekitar, lalu akhirnya terjadi metastasis ke jaringan lain (Gambar 1) (Kemenkes RI, 2018).



Gambar 1. Proses Perubahan Sel dari Sel Normal menjadi Sel Kanker (Karsinogenesis) (Kemenkes RI, 2018)



roses Metastasis Kanker Paru

ute penyebaran sel kanker dilakukan melalui beberapa cara, yaitu:

1. Perkontinuitatum, yaitu sel kanker keluar dari organ tempat tumbuhnya dan kemudian menyebar ke struktur disekitarnya.
2. Limfogen, yaitu sel kanker menyebar mengikuti aliran limfe dan menimbulkan metastasis di kelenjar getah bening regional.
3. Hematogen, yaitu sel kanker masuk ke pembuluh darah vena dan menyebar ke organ tubuh lainnya.
4. Transluminal, yaitu sel kanker menyebar melalui saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan saluran kemih.
5. Transcelomik, yaitu sel kanker menyebar dengan menembus permukaan peritoneal, pleural, pericardial atau ruang subarachnoid
6. *Latrogenic*, yaitu sel kanker lepas dari tumor induk karena tindakan operasi, trauma atau pemijatan (Febriani dkk, 2018).

Sel kanker dapat menyebar ke hampir setiap bagian tubuh dengan serangkaian proses, antara lain meliputi (Gambar 2):

1. Detachment

Sel tumor agar dapat bermetastasis harus dapat melepaskan diri dari massa tumor. Perlekatan antar sel sebagian besar dimediasi oleh *cadherins* yang merupakan bagian dari kelompok protein permukaan sel yang disebut *cellular adhesion molecules* (CAMS). CAMS adalah protein permukaan sel yang memungkinkan perlekatan sel satu sama lain atau ke *extracellular matrix* (ECM). Dari berbagai jenis *cadherins*, epitel *cadherin* (*E-cadherin*) merupakan protein penting yang terlibat dalam interaksi antar sel. Pada dasarnya molekul ini berfungsi sebagai lem yang merekatkan sel-sel bersama-sama. Sel-sel tumor menonaktifkan *E-cadherin*, fase penting pada *detachment*. Selain hilangnya *E-cadherin*, sel-sel tumor mengaktifkan *N-cadherin*, yang meningkatkan motilitas dan invasi dengan memungkinkan sel tumor untuk melekat dan menginvasi stroma di bawahnya. Kehilangan adhesi adalah langkah penting pada *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). *Down-regulation E-cadherin* dan *up-regulation N-cadherin* merupakan dua peristiwa kunci yang terjadi selama EMT (Febriani dkk,



i

vasi merupakan serangkaian proses yang diawali dengan kerusakan

membran basalis yang sebagian besar disusun oleh kolagen tipe IV. Akibat rusaknya membran basalis tersebut, akan memungkinkan sel kanker untuk masuk ke stroma dan jaringan ikat. Proses invasi mempunyai tiga tahap. Tahap pertama yaitu pengikatan sel kanker pada matriks sekitar melalui ikatan reseptor yang ada di membran sel kanker dengan glikoprotein laminin dan *fibronectin*. Tahap kedua yaitu sel kanker mensekresi enzim hidrolitik yang merangsang sel tubuh untuk memproduksi enzim yang merusak matriks. Tahap ketiga yaitu sel kanker bergerak ke daerah matriks yang diubah oleh enzim proteolitik yang dipengaruhi oleh faktor kemotaktik dan *autocrine motility factors* (AMFs) (Febriani dkk, 2018).

3. Intravasasi

Setelah memisahkan diri dari tumor primer, sel tumor yang bermetastasis akan bergerak menuju pembuluh darah, kemudian menembus membran endotel dan ECM. *Matrix metalloproteins* (MMPs) adalah salah satu enzim proteolitik kunci yang terlibat dan dirancang untuk menghancurkan sejumlah protein seperti kolagen, laminin, dan fibronectin. Dalam sel non-neoplastik yang secara aktif bermitosis, memungkinkan *remodelling* dari ECM untuk mengakomodasi sel progeni. MMPs telah diklasifikasikan sesuai dengan kemampuan mereka untuk mendegradasi protein tertentu (Febriani dkk, 2018).

4. Sirkulasi

Sel tumor, seperti semua sel lain, bergantung pada kontak dengan elemen stroma agar dapat bertahan hidup. Sel-sel tumor yang terlepas juga harus menahan serangan dari sel *natural killer*, makrofag, dan elemen lain dari sistem kekebalan tubuh serta bertahan dari kerusakan mekanik dari *velocity-related shear forces*. Untuk mengatasi ini, sel-sel tumor sering merekatkan dirinya dengan trombosit dan leukosit yang bertindak sebagai pendamping. Embolus tersebut akan memperoleh perlindungan dari serangan sel efektor anti tumor tubuh (Febriani dkk, 2018).

5. Ekstravasasi

Ketika sampai di lokasi organ, sel tumor maupun embolus akan melekat el vaskuler yang diikuti dengan pergerakan melalui membran basal upa dengan yang berperan dalam invasi. Beberapa faktor yang terlibat roses ini adalah degradasi ECM, dihasilkannya MMPs, dan UPA

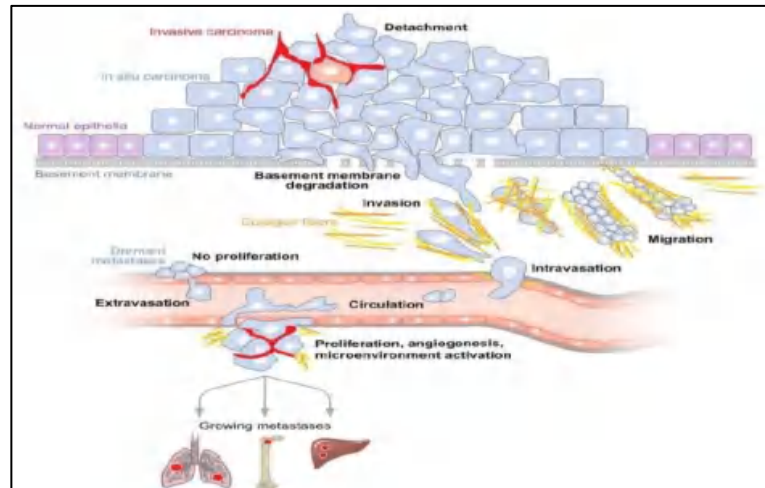


(*urokinase plasminogenactivator*). Salah satu langkah yang lebih penting dalam ekstrasvasi juga melibatkan degradasi HSPG (*Heparan Sulfate Proteoglycan*) dalam membran basal dan ECM oleh *endoglycosidase heparinase* yang mencerna rantai HSPG. Sel tumor dapat memperoleh akses ke jaringan sekitarnya dengan gaya geser (*shear force*). Sebuah fokus tumor yang kecil, sekali tertahan di pembuluh darah dapat mulai berproliferasi dan tumbuh menjadi massa yang memungkinkannya melalui lapisan sel endotel pembuluh darah untuk berkontak dengan membran basal (Febriani dkk, 2018).

6. Angiogenesis

Semua jaringan, baik neoplastik atau tidak, tergantung pada suplai darah yang cukup. Suatu tumor tidak dapat tumbuh melebihi 1 sampai 2 mm³ jika tidak memperoleh suplai darah sendiri, biasanya melalui angiogenesis. Jika tumor tidak mampu tumbuh, maka akan tetap berada dalam keadaan dorman sebagai suatu *micrometastasis*. *Micrometastases* adalah fokus tumor yang kurang dari atau sama dengan 2 mm. Sejumlah faktor yang menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *epidermal growth factor* (EGF). VEGF berikatan dengan reseptor pada sel endotel dan menginduksi neovaskularisasi dan meningkatkan permeabilitas. Migrasi dan transformasi sel endotel dapat dimediasi oleh bFGF, yang juga dapat merangsang produksi *protease*. Keuntungan dari neovaskularisasi selain memungkinkan sel tumor untuk berkembang, juga pembuluh darah ini lebih permeable, sehingga memungkinkan sel untuk memasuki sirkulasi dengan mudah dan menyebabkan metastasis. *Hypoxic ischemic factor* (HIF) merupakan mediator penting lain pada angiogenesis. HIF-1 terkait erat dengan oksigenasi jaringan. Dalam kondisi sel hipoksia, seperti yang terlihat pada sel tumor yang terlalu aktif metabolismenya, HIF-1 meningkat, yang kemudian memicu *up-regulation* faktor lain yang penting untuk meningkatkan oksigenasi, termasuk VEGF dan eritropoietin (Febriani dkk, 2018).

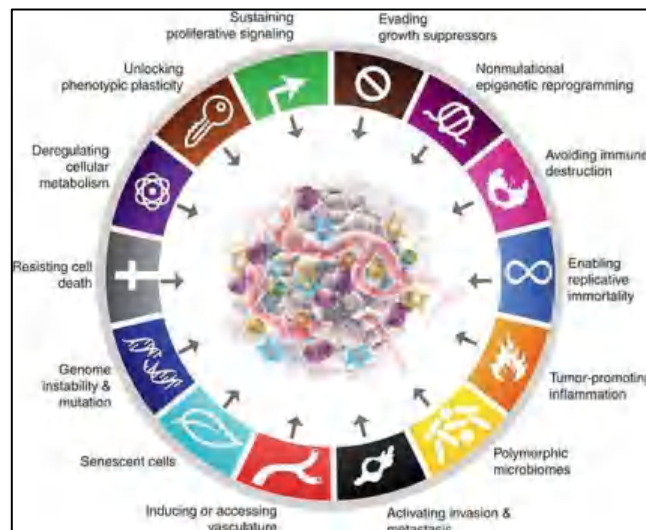




Gambar 2. Proses Metastasis Kanker Paru (Febriani dkk, 2018).

2.1.6 Karakteristik Sel Kanker

Hallmarks of Cancer diusulkan sebagai seperangkat kemampuan fungsional yang diperoleh sel manusia saat sel bertransformasi dari keadaan normal ke pertumbuhan neoplastik, lebih khusus lagi kemampuan yang sangat penting untuk kemampuan sel membentuk tumor ganas. Berikut gambar dan penjelasan karakteristik sel kanker oleh Hanahan, G. pada Hallmarks of Cancer (Douglas, 2022)



Gambar 3. Karakteristik Sel Tumor (Douglas, 2022)



Sustaining Proliferative Signaling (Mempertahankan Sinyal Proliferasi)

Proliferasi sel normal bergantung pada siklus sel untuk pertahanan

homeostasis pada jaringan. Pada sel kanker, siklus tersebut tidak berjalan normal. Sel kanker mampu melepaskan faktor pertumbuhannya sendiri untuk memicu pertumbuhan dan mengatasi faktor pertumbuhan eksternal seperti faktor pertumbuhan epidermal (EGF/EGFR). Self-sufficiency dalam proliferasi tersebut didukung oleh tiga jalur sinyal: Akt, MAPK/ERK, dan mTOR (Douglas, 2022).

2. *Evading Growth Suppressor* (Menghindari Supresor pertumbuhan Sel)

Dalam keadaan normal, terdapat tumor suppressor gene yang menjadi sinyal untuk menghentikan pertumbuhan/pembelahan sel ketika sel dalam keadaan stres. Contoh tumor suppressor gene adalah p53 dan pRb. Ketika sel mengalami stres/anomali, protein ini akan teraktivasi dan menyebabkan sel mengalami perbaikan atau kematian (apoptosis). Dalam berbagai jenis kanker, terjadi defisiensi atau mutasi dari tumor suppressor gen (Douglas, 2022).

3. *Resisting Cell Death* (Melawan Proses Kematian)

Sel kanker mampu mencegah apoptosis melalui mekanisme intrinsik seperti mutasi yang mampu mencegah munculnya sinyal apoptosis dalam sel. Apoptosis dapat ditandai oleh beberapa hal penyusutan sel, blebbing pada membran, kondensasi kromosom, fragmentasi nuklir, DNA laddering dan penelanan sel oleh fagosit. Sedangkan autophagy memiliki peran dalam pertahanan hidup sel sebagai respons terhadap berbagai kondisi. Sel kanker memanfaatkan mekanisme autophagy ini untuk mengatasi kondisi jika nutrisi terbatas dan memfasilitasi pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme angiogenesis, pemasokan nutrisi, serta memodulasi respons inflamasi (Douglas, 2022).

4. *Enabling Replicative Immortality* (Memungkinkan Replikasi Tiada Henti)

Sel kanker memiliki kemampuan untuk melakukan replikasi tidak terbatas melalui sintesis dan regulasi enzim telomerase (hTERT dan enam protein kompleks Shelterin yakni, (TRF1/TRF2/POT1/TIN2/RAP1/TPP1) atau mekanisme berbasis rekombinasi. Mekanisme ini mencegah pemendekan kromosom yang mampu menyebabkan penuaan dan apoptosis (Douglas, 2022).



Inducing Angiogenesis (Induksi angiogenesis)

Angiogenesis memungkinkan sel kanker untuk mengalami pertumbuhan jaringan pembuluh darah yang berperan penting dalam metastasis. Angiogenesis menyebabkan sel kanker mendapatkan pasokan nutrisi dan oksigen yang cukup. Angiogenesis dalam sel kanker dipengaruhi oleh penyimpangan sinyal faktor pertumbuhan (VEGF, bFGF dan PDGF) (Douglas, 2022).

6. *Activating Invasion and Metastasis* (Aktivasi invasi dan metastasis)

Invasi dapat didefinisikan sebagai proses yang memungkinkan sel kanker mampu berkembang di jaringan terdekatnya. Sedangkan metastasis adalah proses migrasi sel tumor dari lokasi primernya ke lokasi baru dan kemudian terjadi pembentukan tumor sekunder. Transisi epitel ke mesenkim merupakan proses kunci pada mekanisme invasi dan metastasis. Transisi tersebut memungkinkan pembelahan sel dan adaptasi metabolik pada kondisi kekurangan nutrisi dan stress. Mekanisme invasi dan metastasis ini melibatkan perubahan ekstensif pada interaksi sel-sel, interaksi sel-matriks dan transformasi selular, termasuk mekanisme ECM dengan target Hyaluronan, Versican, Collagen IV; molekul adhesi dengan target CEACAM1, DCC, E- Cadherin; serta faktor sekresi dengan target Tenascin C, Fibrinogen, Periostin (Douglas, 2022).

7. *Genome Instability and Mutation* (Mengakibatkan Ketidakstabilan dan Mutasi)

Sel kanker bersifat sangat proliferasif. Hal ini mengakibatkan adanya kecenderungan peningkatan perubahan genom dan mutasi pada sel kanker yang mempengaruhi pembelahan sel dan gen supresi tumor. Ketidakstabilan tersebut dapat disebabkan oleh mutasi DNA secara langsung atau melalui modifikasi epigenetik (Douglas, 2022).

8. *Tumor-promoting inflammation* (Inflamasi Yang Dipicu oleh Tumor)

Sinyal dalam TME beroperasi dengan melakukan pembajakan sistem kekebalan untuk meningkatkan kelangsungan hidup tumor melalui pelepasan faktor pemicu metastasis. Adapun beberapa mekanisme inflamasi yang mpak adalah NF-kB, pensinyalan pos pemeriksaan imun, dan nyalan *inflammasome* (Douglas,2022).



Regulating Cellular Metabolism (Deregulasi Pengaturan Energi Seluler)

Sel kanker membutuhkan energi dan nutrisi dalam jumlah besar untuk bertahan pada lingkungan hipoksia karena pertumbuhannya yang cepat. Pemenuhan kebutuhan tersebut didukung oleh perubahan metabolisme seluler pada kanker. Efek Warburg merupakan metabolisme glikolitik pada sel kanker yang mengalami perubahan yakni pengalihan piruvat dari siklus Krebs ke produksi laktat dalam keadaan dengan oksigen. Metabolisme glutamin jugameningkat pada sel kanker yang berfungsi dalam peningkatan proliferasi sel. Dalam hal ini, salah satu target utama dalam pengendalian lingkungan hipoksia pada sel kanker adalah HIF-1 α dan AMPK yang beralih fungsi menjadi promotor tumor dan bertugas dalam melindungi tumor terhadap stress metabolik, oksidatif, dan genotoksik (Douglas, 2022).

10. *Avoiding immune destruction* (Menghindari Penghancuran oleh system imun)

Professor Hanahan dan Weinberg menunjukkan bukti bahwa sistem kekebalan tubuh memiliki peranan penting sebagai penghalang tumorigenesis. Dalam hal ini dilakukan penelitian pada tikus yang menunjukkan bahwa tumor yang diinduksi karsinogen mampu berkembang lebih cepat pada tikus yang kekurangan kekebalan (kekurangan sel T sitotoksik atau sel NK). Pada pengamatan lain juga ditunjukkan bahwa tumor manusia dengan infiltrasi kekebalan yang tinggi memiliki prognosis yang lebih baik (Douglas, 2022).

11. *Unlocking Phenotypic Plasticity* (Plastisitas fenotipik dan gangguan diferensiasi)

Diferensiasi terminal dalam sel normal dikaitkan dengan penghentian proliferasi permanen, dan semakin banyak bukti menunjukkan bahwa sel ganas menghindari diferensiasi dan membuka apa yang dikenal sebagai plastisitas fenotipik untuk terus tumbuh. Dengan kata lain, mereka dapat mengubah identitasnya menjadi sesuatu yang lebih cenderung berkembang biak. Hal ini dapat terjadi dengan cara yang berbeda: Sel yang mendekati diferensiasi penuh dapat mengalami dediferensiasi kembali ke keadaan seperti nenek moyang; sel- sel neoplastik yang berasal dari sel nenek

ng yang tidak berdiferensiasi dapat menghentikan proses diferensiasi tetap dalam keadaan seperti nenek moyang yang berdiferensiasi jian; dan sel-sel yang berkomitmen pada fenotipe diferensiasi tertentu : mengubah program perkembangan, atau melakukan transdiferensiasi,



memperoleh sifat-sifat yang tidak terkait dengan sel asalnya (Douglas, 2022).

12. *Non mutational epigenetic reprogramming* (Pemrograman ulang epigenetik non-mutasi)

Perubahan global dalam lanskap epigenetik memang diakui sebagai ciri umum dari banyak kanker. Mereproduksi apa yang terjadi selama embriogenesis dan perkembangan normal, sel kanker dapat memprogram ulang sejumlah besar atau jaringan pengaturan gen untuk mengubah ekspresi gen dan mendukung perolehan kemampuan ciri (Douglas, 2022).

13. *Polymorphic microbes* (Mikrobioma).

Tubuh kita dijajah oleh sejumlah besar mikroorganisme—hampir 40 triliun sel yang hidup di dalam dan di tubuh kita. Kontribusi mendalam mereka terhadap kesehatan dan penyakit manusia sekarang dihargai. Sebagai contoh, para peneliti telah menemukan bahwa beberapa mikroorganisme ini dapat memberikan efek protektif atau merusak pada perkembangan, progresi, dan respons kanker terhadap terapi (Douglas, 2022).

14. *Senescent Cell* (sel tua)

Sebagai komponen penting dari lingkungan mikro tumor. Sementara pada edisi tahun 2000 penulis membahas penuaan sebagai penghalang anti kanker yang mungkin, mereka tidak mengesampingkan kemungkinan itu menjadi artefak kultur sel yang tidak mewakili fenotip sel nyata *in vivo*. Lebih dari dua dekade kemudian, peran penuaan seluler dalam homeostasis jaringan dan kanker telah diketahui dengan baik, dan fitur morfologis dan metabolik yang signifikan terkait dengannya telah terungkap. Penelitian juga menunjukkan bagaimana, dalam konteks tertentu, sel-sel tua dapat merangsang perkembangan tumor dan perkembangan ganas. Oleh karena itu, Hanahan mengusulkan agar sel-sel tua harus dimasukkan sebagai komponen penting dari lingkungan mikro tumor (Douglas, 2022).

2.1.7 Manifestasi Klinis



Kanker paru memberikan manifestasi klinis berdasarkan tempat kejadian. Tumor yang tumbuh setempat (lokal/ primer) manifestasi dapat berupa sesak, kehilangan berat badan yang nyata, penurunan nafsu makan, sesak nyeri pada dada dan punggung, kelelahan/kelemahan badan dan batuk.

Kanker paru dengan penyebaran intratorakal memberikan gejala seperti penurunan suara nafas dan sesak nafas, penurunan suara jantung disertai pembesaran jantung, kesulitan menelan, peninggian diafragma, pembengkakan wajah, edema ekstremitas, suara serak, batuk yang jarang, nyeri dada pleura, ptosis, miosis, *facial anhidrosis*, serta nyeri punggung dan otot sepanjang servikal delapan sampai torakal tiga. Kanker yang sudah bermetastase jauh biasanya ditandai dengan kelemahan, penurunan berat badan, anoreksia, hepatomegali, nyeri, fraktur pada tulang, peningkatan alkalin fosfatase, limfadenopati, nyeri kepala, kejang, mual, muntah, perubahan status mental, insufisiensi adrenal, dan nodul subkutan (Kelly et al, 2015; Zulkifli, 2014).

2.1.8 Diagnosis Tumor Paru

Diagnosis ditegakkan berdasarkan (Yusuf A, 2014):

a. Anamnesis

Gambaran klinik penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subyektif dan gejala obyektif. Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor– faktor lain yang sering sangat membantu tegaknya diagnosis. Keluhan utama dapat berupa batuk dengan / tanpa dahak (dahak putih, dapat juga purulen), batuk darah, sesak napas, suara serak, sakit dada, sulit / sakit menelan, benjolan di pangkal leher, serta sembab muka dan leher yang kadang- kadang disertai sembab lengan dengan rasa nyeri yang hebat.

b. Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan fisis pada pasien kanker paru bervariasi cukup luas. Bila ukuran tumor masih kecil dan terletak di perifer, biasanya tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan fisis. Keadaan umum pasien mungkin baik, performance status biasanya 100% skala Karnofsky atau 0 skala WHO. 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, anda-tanda bendungan pada vena cava superior. Pemeriksaan fisik p tampilan umum (*performance status*) (Tabel 2) penderita yang , penemuan abnormal pada pemeriksaan fisik paru seperti suara napas normal, benjolan superfisial pada leher, ketiak atau dinding dada, tanda



pembesaran hepar atau tanda asites, dan nyeri ketok di tulang (Yusuf A, 2014).

Tabel 2. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO (Yusuf A, 2014).

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 pada orang lain untuk aktivitas rutin
30-50	3	Sangat tergantung pada bantuan orang lain untuk aktivitas rutin

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis suatu kanker paru antara lain berupa foto toraks dan histopatologi. Antara tahun 1970 dan 1980, telah dilakukan beberapa uji coba yang mempelajari foto toraks dan analisis sitologi dahak untuk mendeteksi kanker paru. Dalam dekade-dekade itu, program *Mayo Lung* dan uji coba *Johns Hopkins* dirancang untuk mengevaluasi apakah pemeriksaan foto toraks dan sitologi dahak akan meningkatkan deteksi dini pada kanker paru dan mengurangi mortalitas pada individu yang berisiko tinggi. Kedua studi ini menunjukkan deteksi dini pada kanker paru dengan metode skrining Kohort, meskipun keduanya gagal menunjukkan penurunan mortalitas dari kasus kanker paru (Junita dan Linda, 2020).

Berdasarkan pada studi percobaan *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer* (PLCO), tinjauan sistematis *Cochrane* baru-baru ini tentang skrining untuk kanker paru menyimpulkan bahwa *computed tomography* (CT) lebih bermanfaat dari pada rontgen dada, terutama untuk perokok berisiko tinggi. Pemeriksaan foto rontgen dada dengan cara tomografi lebih akurat menunjang kemungkinan adanya tumor paru, bila dengan cara foto dada biasa tidak dapat memastikan keberadaan tumor. Pemeriksaan CT Scan pada toraks lebih sensitif daripada pemeriksaan foto dada biasa, karena bisa mendeteksi kelainan atau nodul dengan diameter minimal 3 mm, walaupun positif palsu untuk kelainan sebesar itu mencapai 25-60%. Pemeriksaan penunjang radiologis lain yang adang diperlukan juga ialah bronkografi, fluoroskopi, *superior vena hy*, *ventilation/perfusion scanning*, dan *ultra-sound sonography* (Manser 3).



Pemeriksaan *bone scanning* diperlukan bila diduga ada tanda-tanda metastasis ke tulang. Pemeriksaan sitologi sputum dianjurkan sebagai pemeriksaan rutin dan skrining. Pemeriksaan sitologi lain untuk diagnosis kanker paru dapat dilakukan pada cairan pleura, aspirasi kelenjar getah bening servikal dan supraklavikular, serta bilasan dan sikatan bronkus pada bronkoskopi. Untuk diagnosis dini kanker paru, pemeriksaan histopatologik merupakan baku emas. Diagnosis kanker paru untuk mendapatkan spesimennya dapat dengan cara biopsi melalui: bronkoskopi, transtorakal biopsi, torakskopi, mediastinoskopi, dan torakotomi. Biopsi dengan *Trans Thoracic Biopsi* (TTB) terutama untuk lesi yang letaknya perifer dengan ukuran >2 cm sensitivitasnya mencapai 90-95%. Hasil pemeriksaan akan lebih baik bila ada tuntunan *CT Scan*, *USG*, atau fluoroskopi. Untuk pemeriksaan serologik/tumor marker sampai saat ini belum ada pemeriksaan serologi penanda tumor untuk diagnosis kanker paru yang spesifitasnya tinggi. Beberapa tes yang dipakai adalah *carcinoma embryonic antigen* (CEA), *neuron spesific enolase* (NSE), *cytokeratin 19 fragments* (CYFRA 21-I) dan *Glucose-regulated protein 78* (GRP78) (Zulkifli, 2014).

Diagnosis kanker paru didapatkan dari anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik, darah lengkap, foto thoraks, *CT scan thorax*, analisis dahak dapat membantu dalam kasus lesi sentral. *Bone scanning*, *FNA transthoracic perkutan* dapat dilakukan dengan bimbingan CT atau bimbingan fluoroskopik, dan histopatologi. Penentuan stadium kanker (*staging*) digunakan untuk mendeskripsikan ukuran dan posisi, serta penyebarannya di dalam tubuh. Kanker diklasifikasikan menjadi stadium menggunakan sistem angka/huruf stadium IA-IV. Pada umumnya, stadium yang lebih rendah menunjukkan prognosis yang lebih baik (Ettinger et al, 2018).

Stadium kanker paru berdasarkan sistem TNM menurut *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) esidi 8 tahun 2017, menggunakan *staging manual*. (T=Tumor Primer, N=Nodus Limfe, M=Metastasis) :



Tabel 3. Stadium kanker paru berdasarkan sistem TNM Berdasarkan AJCC edisi 8

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai, atau tumor dibuktikan dengan adanya sel ganas dalam sputum atau bilasan bronkial tetapi tidak divisualisasikan dengan pencitraan atau bronkoskopi
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	karsinoma in situ
T1	Tumor berukuran ≤ 3 cm terbatas pada paru atau tidak melewati pleura viseral, tanpa bukti invasi ke bronkus utama
T1mi	Minimal invasi karsinoma
T1a	Tumor ≤ 1 cm atau kurang
T1b	Tumor > 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm
T1c	Tumor > 2 cm tetapi tidak lebih dari 3 cm
T2	Tumor > 3 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm; atau tumor dengan salah satu ciri berikut: • Melibatkan bronkus utama tanpa memperhatikan jarak ke karina, tapi tanpa melibatkan karina • Invasi ke pleura viseral • Atelektasis atau pneumonitis obstruktif yang meluas ke daerah hilar
T2a	Tumor > 3 cm tetapi tidak lebih dari 4 cm
T2b	Tumor > 4 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm
T3	Tumor > 5 cm sampai 7 cm menginvasi salah satu: dinding dada (termasuk sulkus tumor superior), nervus frenikus, perikardium; atau nodul satelit di lobus yang sama dengan tumor primer
T4	Tumor > 7 cm atau menginvasi: mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, nervus laringeus rekurent, trakea, karina, esofagus, diafragma, vertebra; nodul satelit beda lobus ipsilateral dengan tumor primer
NX	Kelenjar getah bening regional sulit dinilai
N0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis di kelenjar getah bening peribronkial, hilus, intrapulmoner ipsilateral (10 hilus, 11 interlobar, 12 lobar, 13 segmen dan 14 subsegmen)
N2	Metastasis di kelenjar getah bening mediastinum dan subkarina ipsilateral (2 upper para trakea, 3 prevaskular dan retrotrakea, 4 lower paratrakea, 5 subaorta, 6 para aorta, 7 subkarina, 8 paraesophageal, 9 ligamen pulmoner)
N3	Metastasis di mediastinal dan hilus kontralateral (2, 3, 4 dan 10), skalena dan supraclavícula ipsilateral atau kontralateral
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
M1a	Metastasis ke paru kontralateral, nodul pleura atau perikardial, efusi pleura atau perikardial ganas
1b	Metastasis jauh ekstrapulmoner tunggal dalam satu organ, metastasis KGB tunggal non regional (Leher, Axilla, suprarenal, inguinal)
1c	Multiple metastasis ekstrapulmoner di satu atau beberapa organ



Tabel 4. Stadium Klinis Berdasarkan Klasifikasi TNM

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

2.1.9 Tatalaksana Tumor Paru

Tujuan pengobatan kanker di antaranya secara kuratif, untuk menyembuhkan atau memperpanjang masa bebas penyakit dan meningkatkan angka harapan hidup pasien, paliatif untuk mengurangi dampak kanker dan meningkatkan kualitas hidup, rawat rumah (*hospice care*) pada kasus terminal, mengurangi dampak fisik maupun psikologis kanker baik pada pasien maupun keluarga, suportif menunjang pengobatan kuratif paliatif .

Pembagian kanker paru berdasarkan pemeriksaan histopatologi meliputi SCLC (*Small Cell Lung Carcinoma*) dan NSCLC (*Non Small Cell Lung Carcinoma*) yang terbagi atas karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, karsinomabronkoalveolardankarsinoma sel besar. Terdapat perbedaan fundamental biologis antara NSCLC dan SCLC, sehingga pengobatannya harus dibedakan. Pengobatan NSCLC antara lain berupa terapi bedah yang merupakan pilihan pertama pada stadium I atau II pada pasien dengan sisa cadangan parenkim parunya yang adekuat. Pada stadium III A masih ada kontroversi mengenai keberhasilan operasi bila kelenjar mediastinum ipsilateral atau dinding torak terdapat metastasis. Pasien stadium III b dan IV tidak dilakukan operasi melainkan kemoterapi. Prinsip kemoterapi ialah sel kanker memiliki sifat perputaran daur sel lebih tinggi dibandingkan sel normal, dengan tingkat mitosis dan proliferasinya tinggi. Sitostatika kebanyakan efektif sel yang bermitosis (Ettinger et al, 2018).

terdapat beberapa hal yang dapat mempengaruhi kegagalan pencapaian



target pengobatan antara lain:

- a. Resistensi terhadap sitostatika
- b. Penurunan dosis sitostatika dimana penurunan dosis sebesar 20% akan menurunkan angka harapan sembuh sekitar 50%
- c. Penurunan intensitas obat dimana jumlah obat yang diterima selama kurun waktu tertentu kurang. Untuk mengatasi hal tersebut, dosis obat harus diberikan secara optimal dan sesuai jadwal pemberian. Penggunaan regimen kemoterapi agresif (dosis tinggi) harus didampingi dengan *rescue* sel induk darah yang berasal dari sumsum tulang atau darah tepi yang akan menggantikan sel induk darah akibat mieloablatif.

Penilaian respon pengobatan kanker dapat dibagi menjadi 5 golongan seperti:

- a. Remisi komplit, tidak tampak seluruh tumor terukur atau lesi terdeteksi selama lebih dari 4 minggu
- b. Remisi parsial, tumor mengecil >50% tumor terukur atau >50% jumlah lesi terdeteksi menghilang
- c. *Stabledisease* pengecilan 50% atau <25 % membesar
- d. Progresif tampak beberapa lesi baru atau >25% membesar
- e. Lokoprogresif tumor membesar di dalam radius tumor (lokal) (Doherty, 2015; Junita dan Linda, 2020).

Penggunaan kemoterapi pada pasien KPBSK dalam dua dekade terakhir ini sudah diteliti. Untuk pengobatan kuratif kemoterapi dikombinasikan secara terintegrasi dengan modalitas pengobatan kanker lainya pada pasien dengan penyakit lokoregional lanjut. Kemoterapi digunakan sebagai terapi baku untuk pasien mulai dari stadium III dan untuk pengobatan paliatif. Kemoterapi neo adjuvan diberikan mulai dari stadium II dengan sasaran lokoregional tumor dapat direseksi lengkap. Cara pemberian ialah setelah terapi lokal. Terapi definitif dengan pembedahan, radioterapi, atau keduanya diberikan di antara siklus pemberian kemoterapi. Untuk pemilihan obat, kebanyakan obat sitostatik mempunyai aktivitas cukup baik pada KPBSK dengan tingkat respons antara 15-33%, walaupun demikian penggunaan obat tunggal tidak mencapai remisi komplit. Kombinasi beberapa sitostatik telah banyak diteliti untuk meningkatkan

respon yang akan berdampak pada harapan hidup. Awalnya regimen liri dari siklofosamid, doksorubisin, metotreksat dan prokarbasin dengan respon regimen ini 26%. Obat lain yang baru saat ini telah banyak



dihasilkan dan dicobakan sebagai obat tunggal seperti paclitaxel, docetaxsel, vinorelbine, gemcitabine, dan irenotecan dengan hasil yang cukup menjanjikan, begitu juga bila dimasukkan ke regimen lama membentuk regimen baru. Kemoterapi adjuvan dengan atau tanpa radioterapi, yang awalnys dikembangkan adalah protokol CAP (siklofosfamid, doksorubisin, dan cisplatin). Hasil penggunaan terapi biologi seperti BCG, levamisole, interferon dan interleukin dengan kombinasi modalitas lainnya masih kontroversial. Mengenai terapi gen, akhir-akhir ini dikembangkan penyelarasangen (*Chimeric*) dengan cara transplantasi sel stem alogenik dari darah tepi maupun sumsum tulang. Pada pasien ini karena sudah masuk dalam stadium IV maka pilihan terapi ialah kemoterapi dengan regimen kombinasi yakni gemcitabine- cisplatin selama 12 siklus (DeVita et al, 2015; Junita dan Linda, 2020).

Prognosis kasus KPBSK yang terpenting adalah menentukan stadium penyakit. Sekitar 40% adenokarsinoma dan karsinoma sel besar meninggal akibat komplikasi torakal, 55% karena ekstra torakal, 15% adenokarsinoma dan karsinoma sel besar bermetastasis ke otak, dan 8-9% meninggal karena kelainan sistem saraf sentral. Rerata harapan hidup pasien dengan tumor metastasis bervariasi, dari 6 bulan sampai dengan 1 tahun. Hal ini sangat tergantung pada *performance* status (skala *Karnofsky*), luasnya penyakit, dan adanya penurunan berat badan dalam 6 bulan terakhir.

Prognosis pada pasien ini ialah *dubia ad malam* karena kemungkinan komplikasi kanker itu sendiri yang sudah bermetastase dapat mengancam nyawa dari pasien. Untuk *functionam* ialah *dubia ad malam*, karena dalam melakukan aktivitas sehari-hari memerlukan bantuan orang lain, dalam arti sudah tidak dapat melakukan aktivitas secara mandiri (Junita dan Linda, 2020).

Pencegahan yang paling penting ialah tidak merokok sejak usia muda. Berhenti merokok dapat mengurangi risiko terkena kanker paru. Akhir-akhir ini pencegahan dengan *chemoprevention* banyak dilakukan, yakni dengan memakai derivat asam retinoid, karotenoid, vitamin C, selenium dan lain-lain.

2.2 GLUCOSE REGULATED PROTEIN 78 (GRP78)



efinisi

Glucose-regulated protein 78 (GRP78), juga dikenal sebagai protein

pengikat rantai berat immunoglobulin atau *Binding immunoglobulin protein* (BiP), bersama dengan *Glucose-regulated protein 94* (GRP94) dan *Glucose-regulated protein 58* (GRP58), ditemukan sebagai protein seluler yang dapat diinduksi oleh kekurangan glukosa pada akhir tahun 1970-an (Xia et al, 2021). *Glucose-regulated protein 78* (GRP78) adalah pendamping utama dalam retikulum endoplasma dan meningkat pada banyak jenis tumor ganas. Ini terlibat dalam pelipatan dan perakitan protein yang tepat, degradasi proteasom protein yang salah lipatan, pengikatan RE dan Ca^{2+} , dan aktivasi sensor stres retikulum endoplasma (RE) transmembran. Di bawah tekanan RE, respons protein yang tidak terlipat terkait GRP78 yang diaktifkan *Unfolded Protein Response* (UPR) mengembalikan homeostasis sel atau menginduksi kematian sel pada sel yang rusak secara kronis (Chang et al, 2020). Dengan demikian, GRP78 diekspresikan secara berlebihan pada kanker paru dan secara luas terlibat dalam promosi proliferasi tumor, metastasis, resistensi obat, dan apoptosis (Xia et al, 2021).

Fungsi GRP78 adalah bekerja sebagai pendamping molekuler. Merupakan mengikat protein yang salah lipatan dan kompleks yang belum dirakit dan memulai degradasi terkait RE yang bertanggung jawab atas regulasi *Unfolded Protein Response* (UPR) (Pfaffenbach et al, 2011). Ini mengikat peptida yang tidak dilipat mendapatkan energi untuk mencegah agregasi dengan cara hidrolisis ATP. Dalam kondisi standar keseimbangan dalam sel (homeostasis) GRP78 terikat dalam bentuk tidak aktif pada *Activating transcription factor 6* (ATF6), protein kinase RNA-like *endoplasmic reticulum kinase* (PERK), dan *Inositol-requiring enzyme 1* (IRE1) yang merupakan sensor stres transmembran UPR. Ketika sel terpapar protein yang tidak terlipat yang terakumulasi dalam ER, stres ini dapat terungkap ketika GRP78 dilepaskan dari sensor UPR. Bentuk aktif UPR kemudian menurunkan terjemahan protein dan meningkatkan pelipatan yang benar (Ibrahim et al, 2019).

2.2.2 Fungsi Biologis GRP78 Pada Kanker Paru

Unfolded Protein Response (UPR) diaktifkan untuk mendukung kelangsungan hidup dan perkembangan tumor karena hiperplasia pembuluh darah tumor yang buruk dan proliferasi yang tinggi, membuat tumor menderita bentuk stres. Sebagai protein pengatur UPR utama, GRP78 diekspresikan secara luas dalam berbagai sel tumor. Pada bagian ini, GRP78 memiliki fungsi yang bergantung pada UPR dan tidak bergantung pada UPR,



yang dapat membantu dalam beberapa aspek biologi tumor, termasuk tumorigenesis, apoptosis, autophagy, invasi, dan metastasis, bersama dengan resistensi kemoterapi (Chang et al, 2020).

Stres oksidatif mungkin memiliki efek mendalam pada fungsi RE dengan mengganggu berbagai aspek pelipatan protein, yang mengarah pada induksi respons stres RE, tetapi peningkatan aktivitas GRP78 dapat meredakan stres oksidatif, yang memainkan peran penting dalam melindungi sel kanker dari kerusakan sel yang diinduksi oleh stres oksidatif dan kematian sel. Ekspresi berlebihan GRP78 yang disebabkan oleh stres oksidatif yang terus menerus ini dapat membantu sel menjadi lebih tahan terhadap berbagai tantangan stres, yang berkontribusi pada perkembangan tumor. Sebagai contoh, selama seluruh paparan nikotin, nikotin menyebabkan peningkatan akut spesies oksigen reaktif, yang menginduksi peningkatan regulasi GRP78 dan fosforilasi PERK berikutnya, menyebabkan stres RE dan aktivasi UPR. Sebagai gantinya, hal ini menghasilkan lingkungan mikro yang menguntungkan yang cocok untuk perkembangan kanker paru (Zhang et al, 2020). Dalam perangkat mikrofluida, paparan rokok aliran rendah terus menerus pada sel epitel bronkial bukan-tumor pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan pasien karsinoma sel skuamosa paru merangsang produksi ROS dan menginduksi transformasi mirip tumor pada sel epitel bronkial bukan-tumor manusia melalui jalur pensinyalan GRP78, NF- κ B, dan PI3K (Xia et al, 2021).

2.2.3 GRP78 Sebagai Biomarker Untuk Diagnosis Dini, Stadium dan Prognosis Kanker Paru

Kanker paru sangat sulit didiagnosis sehingga banyak pasien yang datang dengan penyakit stadium lanjut pada pemeriksaan awal ini, yang dapat menyebabkan prognosis yang lebih buruk. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak informasi untuk menentukan prognosis pasien-pasien ini. Diagnosis molekuler dapat memberikan klasifikasi kanker manusia yang obyektif dan sistematis. Namun, para peneliti tidak dapat mengidentifikasi penanda prognostik kanker paru. GRP78 sangat diperkaya dalam sampel serum pasien dengan Kanker Paru *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) stadium lanjut. Dibandingkan pasien dengan ekspresi GRP78 yang lebih rendah, pasien dengan GRP78 yang lebih tinggi memiliki waktu kelangsungan hidup yang lebih rata-rata kelangsungan hidup keseluruhan, 39 bulan vs 49 bulan). Oleh



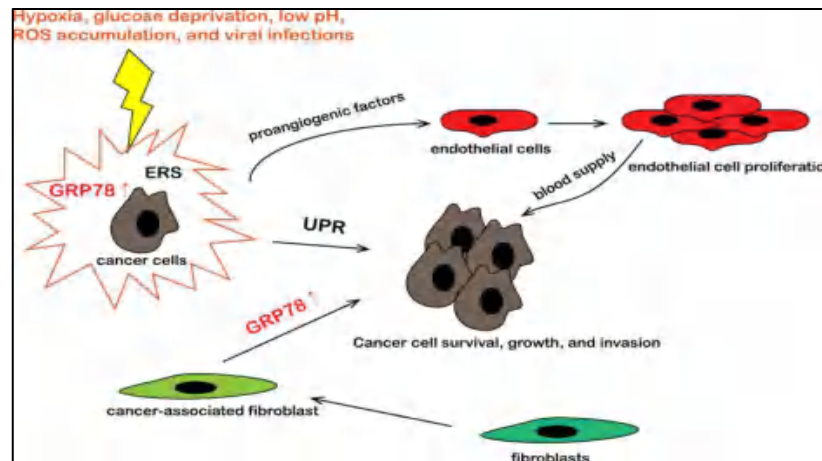
karena itu, ekspresi GRP78 yang tinggi dapat mengindikasikan periode kelangsungan hidup yang lebih pendek secara keseluruhan (Ma et al, 2015). Dibandingkan dengan jaringan normal yang dipasangkan pada pasien yang sama, ekspresi gen dan kadar protein pada jaringan kanker meningkat. Selain itu, ekspresi berlebih GRP78 pada jaringan kanker terkait dengan derajat dan tahap diferensiasi tumor. Ekspresi GRP78 pada tumor yang berdiferensiasi buruk lebih kuat daripada tumor yang berdiferensiasi tinggi, dan ekspresi tumor stadium III juga lebih kuat daripada tumor stadium I dan II dan tumor. GRP78 juga dapat digunakan sebagai indikator prognostik untuk memprediksi respons pasien terhadap kemoterapi. Sebagai contoh, genotipe rs430397 AA pada GRP78 dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup dan kekambuhan yang lebih tinggi pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut yang menerima kemoterapi platinum. Oleh karena itu, GRP78 dapat dianggap sebagai penanda potensial untuk mengevaluasi prognosis pasien kanker paru (Xia et al, 2021)

Studi sebelumnya menemukan bahwa ekspresi GRP78 yang meningkat secara signifikan diamati pada berbagai tumor ganas, termasuk kanker prostat, kanker payudara, kanker paru, dan kanker usus besar. Wu et al. memberikan bukti klinis bahwa peningkatan ekspresi GRP78 ditemukan pada NSCLC tetapi tidak pada jaringan paru-paru normal. Dan peningkatan GRP78 terkait erat dengan stadium TNM. Zhu et al. pada tahun 2014 menemukan bahwa peningkatan ekspresi genotipe AA rs430397 dari GRP78 pada NSCLC melindungi sel tumor dan menghasilkan prognosis yang buruk untuk pasien kanker paru, tetapi mekanisme yang tepat dari aksi GRP78 masih belum jelas. Mereka juga mengkonfirmasi bahwa peningkatan GRP78 memberikan keuntungan bagi kelangsungan hidup tumor dengan menghalangi jalur apoptosis dan berkontribusi pada pertumbuhan tumor. Selain terdeteksi dalam jaringan kanker paru, ada juga penelitian untuk mengevaluasi peran GRP78 sebagai penanda tumor yang bersirkulasi. Ma et al. pada tahun 2015 mendeteksi kadar GRP78 pada 163 pasien NSCLC dan menemukan bahwa meskipun GRP78 tidak memiliki korelasi yang signifikan dengan parameter klinikopatologi, ekspresi GRP78 yang lebih tinggi terkait erat dengan prognosis NSCLC yang buruk (Huana et al, 2018).



2.2.4 GRP78 Memediasi Interaksi Antara Kanker paru dan Lingkungan Mikro Tumor

Tumor padat umumnya tumbuh lebih cepat daripada pembuluh darah di sekitarnya, sehingga kondisi pertumbuhan khusus dapat terjadi, seperti hipoksia, kekurangan glukosa, dan asidosis laktat. Dalam kondisi stres ini, sinyal UPR sering diaktifkan, memungkinkan lingkungan mikro dan sel tumor untuk beradaptasi satu sama lain. Sebagai contoh, protein stres RE kunci BiP/GRP78 berinteraksi dengan CIM untuk memodulasi UPR, memungkinkan sel kanker paru untuk beradaptasi dengan lingkungan mikro lokasi metastasis dan memperoleh kemampuan untuk bertahan hidup dan menetap di lokasi metastasis. Selain itu, sel bukan-kanker juga memberikan dukungan penting untuk pertumbuhan, angiogenesis, dan metastasis sel kanker (Xia et al 2021).



Gambar 4. GRP78 memediasi interaksi antara kanker paru dan lingkungan mikro tumor. (Xia et al, 2021)

Ketika lingkungan mikro tumor distimulasi oleh hipoksia, kekurangan glukosa, pH rendah, akumulasi, dan infeksi virus, sel kanker mengalami stres RE dan peningkatan ekspresi GRP78. UPR adaptif diaktifkan untuk mendukung kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan invasi sel tumor. Selain itu, sel kanker mengeluarkan faktor pro-angiogenik untuk merangsang proliferasi sel endotel, sehingga memberikan dukungan nutrisi untuk sel kanker. Selain itu, fibroblas yang terkait dengan kanker mendorong invasi sel kanker dengan meningkatkan GRP78 (Yu et al, 2016; Xia et al, 2021).



pembuluh darah tumor sangat penting untuk pertumbuhan dan is tumor karena menyediakan nutrisi dan oksigen yang penting untuk ihan dan pemeliharaan tumor. Penelitian telah menunjukkan bahwa

GRP78 memainkan peran penting dalam mengatur sistem vaskular inang di beberapa lingkungan mikro tumor, termasuk kanker paru. Coheterozigot bersyarat dari GRP78 dalam sel endotel inang secara signifikan mengurangi angiogenesis dan pertumbuhan tumor, menunjukkan bahwa GRP78 adalah mediator penting angiogenesis dan pengatur proliferasi, kelangsungan hidup, dan migrasi sel. UPR terkait GRP78 juga terlibat dalam angiogenesis tumor (Binet et al, 2015). *Cancer associated fibroblasts* (CAF) memainkan peran penting dalam terjadinya metastasis kanker. CAF diketahui berinteraksi dengan sel imun terkait tumor untuk mengatur lingkungan mikro tumor (Liu et al, 2019). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa GRP78 memainkan peran penting dalam diferensiasi dan pembentukan CAF, yang kondusif untuk pembentukan lingkungan mikro tumor. Selain itu, CAF mempromosikan invasi sel pada sel NSCLC dengan meningkatkan ekspresi GRP78 (Xia et al, 2021).

Evaluasi lebih lanjut pada peran diagnostik, analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) digunakan untuk menentukan sensitivitas (SN) dan spesifisitas (SP) GRP78. Kanker paru sel bukan kecil terdiri dari sekitar 85% kasus kanker paru. Adenokarsinoma dan karsinoma skuamosa adalah dua klasifikasi histologis utama NSCLC. Xia et al pada menemukan bahwa GRP78 meningkat secara dramatis pada pasien kanker paru dibandingkan dengan kontrol sehat ($P < 0,0001$). Analisis ROC juga mengkonfirmasi bahwa GRP78 bermanfaat dalam diagnosis kanker paru (SN 70,1%, SP 76,2%, AUC 76,2%), pasien adenokarsinoma (SN: 72,6%, SP: 70,8%, AUC: 76,7%), pasien karsinoma sel skuamosa (SN 72,6, SP 69,8%, AUC 75,5) dan pasien kanker paru stadium awal (SN 80,2%, SP 68,9%, AUC 78,8%). Kombinasi GRP78, CEA dan Cyfra21-1 meningkatkan SN, SP dan AUC pada semua kasus kanker paru (SN 76,9%, SP 88,0%, AUC 88,6%), adenokarsinoma (SN 75,8%, SP 90,7%, AUC 90,1%), Karsinoma sel skuamosa (SN 72,7%, SP 88,0%, AUC 84,2%), dan kanker paru stadium awal (SN 74,0%, SP 86,7%, AUC 86,9%). Hasil ini menunjukkan peran penting GRP78 dalam diagnosis dini kanker paru (Xia et al, 2021).

Glucose Related Protein 78 merupakan faktor kunci dalam biologi tumor yang mungkin memiliki dampak klinis yang signifikan pada kanker paru. Pertama, GRP78 dapat digunakan sebagai target untuk terapi tumor. Kedua, ekspresi terkait UPR, terutama GRP78 dapat meningkatkan efek terapeutik obat jika digunakan di klinik. Terakhir, GRP78 dapat digunakan sebagai biomarker untuk prognosis dan evaluasi pasien kanker paru (Xia et al, 2021).

