

**UJI KEPEKAAN CYFRA 21-1 SEBAGAI BIOMARKER PARU
JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT**

*CYFRA 21-1 SENSITIVITY TEST AS A LUNG BIOMARKER FOR
ADVANCED STAGE OF NON-SMALL CELL CARCINOMA*

**ALFIAH
C185191004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI KEPEKAAN CYFRA 21-1 SEBAGAI BIOMARKER PARU
JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT**

*CYFRA 21-1 SENSITIVITY TEST AS A LUNG BIOMARKER FOR
ADVANCED STAGE OF NON-SMALL CELL CARCINOMA*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**ALFIAH
C185191004**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**UJI KEPEKAAN CYFRA 21-1 SEBAGAI BIOMARKER PARU JENIS KARSINOMA
BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT**

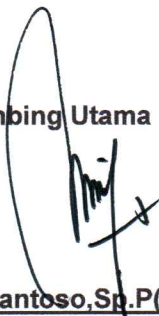
Disusun dan diajukan oleh

ALFIAH
Nomor Pokok : C185191004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 02 Agustus 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



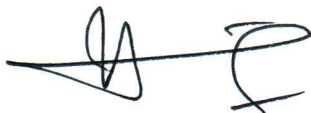
dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
NIP.19770715 200604 1 012

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

**Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Alfiah
NIM : C185191004
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, 2 Mei 2023

Yang menyatakan,



dr. Alfiah

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan Hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan hasil penelitian ini. Penulisan hasil 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. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P; Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K). Sp.PD. K-P; dan Dr. 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.

Perkenankan pula saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tinggiya 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 Bahrin, 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), dr. Hasan Nyambe, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, 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, suami saya Fahrul, SH,MH 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, 2 Mei 2023

Penulis

ABSTRAK

Nama : Alfiah
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Uji Kepekaan CYFRA 21-1 Sebagai Biomarker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil Stadium Lanjut

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 kematian di tahun 2020. Sekitar 85% dari total kasus kanker paru diperkirakan Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK). Kanker paru sendiri memiliki beberapa tumor marker dikarenakan jenis kanker bergantung dari asal selnya. *Cytokeratin19 fragmen* (CYFRA 21-1) untuk kanker paru jenis karsinoma sel skuamous.

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 CYFRA 21-1 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 CYFRA 21-1 pasien KPKBSK lebih tinggi dibanding bukan kanker ($p=0,015$).

Kesimpulan : Kadar CYFRA 21-1 yang tinggi berhubungan dengan adanya metastasis pada pasien KPKBSK.

Kata Kunci : CYFRA 21-1, KPKBSK, Bilasan Bronkus, Serum

ABSTRACT

Nama : Alfiah
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : *CYFRA 21-1 Sensitivity Test As A Lung Biomarker for Advanced Stage of Non-Small Cell Lung Cancer*

Background: *Lung cancer is a high cause of death worldwide. Globally, lung cancer is estimated to be 2.2 million new cases and 1.8 million cases of death in 2020. Around 85% of total lung cancer cases are estimated to be Non-Small Cell Carcinoma Lung Cancer (KPKBSK). Lung cancer itself has several tumor markers because the type of cancer depends on the origin of the cells. Cytokeratin19 fragment (CYFRA 21-1) for squamous cell carcinoma of the lung.*

Methods: *This study used an analytic observational study with a cross-sectional design in lung cancer patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital for the period Januari-Maret 2023. Each study subject collected bronchial washings and serum samples, then tested for CYFRA 21-1 levels at Hasanuddin University Medical Research Unit (HUM-Rc).*

Results: *The study subjects who had the most cases were male (70.5%), of Bugis ethnicity (45.5%), aged \geq 50 years (81.8%), and normal BMI 65.9%). In 44 KPKBSK subjects, the most diagnosis was based on the bronchial washing method (72.7%), diagnosed at an advanced stage (88.5%) with the type of cytology/histology of squamous cell carcinoma (43.2%). Research data showed that CYFRA 21-1 levels in KPKBSK patients were higher than those without cancer ($p=0.015$).*

Conclusion: *High CYFRA 21-1 levels are associated with the presence of metastases in KPKBSK patients.*

Keywords: *CYFRA 21-1, KPKBSK, Bronchus Washing, 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. Manfaat Penelitian	3
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. Karsinogenesis dan Metastasis Kanker Paru	10
2.1.5. Karakteristik Sel Kanker.....	15
2.1.6. Diagnosis	20
2.1.7. Klasifikasi Histopatologi	23
2.1.8. Klasifikasi Kanker Paru Berdasarkan Stage TNM	24
2.2. Biomarker Cytokeratin Fragment 19 (CYFRA 21-1)	25
2.3. CYFRA 21-1 dan Kanker Paru	30
2.4. Kerangka Teori	33
2.5. Kerangka Konsep	34

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup Penelitian	35
3.2. Rancangan Penelitian	35
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.4. Populasi Penelitian	35
3.5. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	36
3.6. Perkiraan Besar Sampel Penelitian	36
3.7. Kriteria Objektif	36
3.8. Bahan dan Alat Penelitian	37
3.9. Identifikasi Variabel	37
3.10. Batasan Operasional	37
3.11. Prosedur Penelitian	41
3.12. Alur Penelitian	43
3.13. Pengolahan Data	43
3.14. Analisis Data	44
3.15. Penyajian Data	44
3.16. Interpretasi Data	45
3.17. Pelaporan	45
3.18. Organisasi Penelitian	45
3.19. Etik Penelitian	45

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	46
4.2. Perbedaan CYFRA 21-1 Pada Kelompok KPKBSK vs Kontrol	51
4.3. Perbedaan CYFRA 21-1 Pada Kelompok Suspek Kanker Paru vs Bukan Kanker Paru pada Kelompok Kontrol	52
4.4. Kadar CYFRA 21-1 Serum Berdasarkan Karakteristik Klinis Pada Kelompok KPKBSK	53
4.5. Kadar CYFRA 21-1 Bilasan Berdasarkan Karakteristik Klinis Pada Kelompok KPKBSK	56
4.6. Kadar CYFRA 21-1 dan Modalitas Diagnosis	60
4.7. Korelasi Kadar CYFRA 21-1 Bilasan dan Serum.....	61
4.8. Perbedaan AUC, Sensitivitas, Spesifitas dan Nilai Cut-off CYFRA 21-1 Bilasan dan Serum	63
4.9. Tipe Histopatologi dan Stadium Penyakit	64

BAB V PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	65
5.2. Karakteristik Pasien KPKBSK	67
5.3. Perbandingan Kadar CYFRA 21-1 pada KPKBSK	69
5.4. Kadar CYFRA 21-1 berdasarkan Karakteristik Dasar	70
5.5. Kadar CYFRA 21-1 berdasarkan Karakteristik Klinis	72
5.6. Kadar CYFRA 21-1 berdasarkan Modalitas Diagnosis KPKBSK	72
5.7. Korelasi kadar CYFRA 21-1 berdasarkan Karakteristik Pasien	73
5.8. Keterbatasan Penelitian	73

BAB VI RINGKASAN, KESIMPULAN, DAN SARAN

6.1. Ringkasan	75
6.2. Kesimpulan	76
6.3. Saran	76

DAFTAR PUSTAKA	75
-----------------------------	-----------

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru dalam arti luas adalah semua penyakit keganasan yang terdapat di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri maupun keganasan dari luar paru (metastasis tumor di paru).¹ Berdasarkan estimasi *Global Burden Of Cancer* (GLOBOCAN) 2020, kanker paru menempati peringkat ke-2 kasus kanker terbanyak yang terdiagnosis sepanjang 2020 pada laki-laki dan perempuan (2.2 juta kasus baru, setara dengan 11.4% dari total kejadian kanker tahun 2020) dengan 1.79 juta kematian (18 % dari total kematian akibat kanker). 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 2020.²

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 molekuler.^{3,4}

Petanda ganas ini 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. Petanda tumor memiliki peran yang cukup besar dalam diagnosis diferensial dan subtype

histologis, khususnya pada tumor paru yang asalnya tidak diketahui. Di dalam profil penanda, penanda utama menyarankan sub tipe 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.⁵

Sitokeratin dan intermediat filamen terdapat dalam berbagai sel normal dan jaringan patologis. Ekspresi dari sitokeratin adalah spesifik untuk jaringan yang berbeda. Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1) dapat diekspresikan oleh epitel sel seperti percabangan bronkus dan ekspresinya berlebihan dalam kanker paru. Sitokeratin merupakan bagian dari sitoskeleton, sehingga beberapa fragmen dapat dilepaskan oleh sel yang hancur atau tumor yang nekrosis.^{5,6}

Biomarker serologis seperti *cytokeratin fragment 19* (CYFRA21-1) CYFRA21-1 adalah fragmen sitokeratin 19 yang melimpah di jaringan paru. CYFRA 21-1 diekspresikan dalam epitel berlapis atau pseudostratifikasi yang melapisi bronkial, dan telah dilaporkan diekspresikan secara berlebihan di banyak spesimen jaringan kanker paru. Pola ekspresi CYFRA 21-1 dalam jaringan akan selalu terjadi selama proses transformasi jaringan normal ke jaringan tumor. Konsentrasi CYFRA 21-1 dalam serum terutama meningkat pada tumor karsinoid dan pada karsinoma sel skuamosa paru yang berkorelasi dengan ukuran tumor, status kelenjar getah bening dan stadium penyakit.^{4,5,6} CYFRA21-1 telah diidentifikasi sebagai diagnostik dan faktor prognostik yang berguna sebagai prediktor yang efektif untuk target terapi atau kemoterapi dan sebagai penanda kekambuhan dan metastasis paska operasi.⁷

Penelitian CYFRA 21-1 pada kanker paru di penelitian-penelitian sebelumnya dilakukan pada sampel serum atau bilasan bronkus namun tidak diteliti secara bersamaan, oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengkonfirmasi peran biomarker CYFRA 21-1 dalam menunjang diagnosis kanker paru dengan menggunakan kedua sampel pada pasien secara bersamaan yang diharapkan dapat memberikan output dalam penegakan diagnosis kanker paru.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas perlu diteliti bagaimana kepekaan pemeriksaan biomarker tumor CYFRA 21-1 pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar CYFRA 21-1 pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografi pasien KPKBSK stadium lanjut
2. Mengetahui karakteristik gejala klinis, performa status dan stadium pasien KPKBSK stadium lanjut
3. Mengetahui karakteristik gambaran radiologis pasien KPKBSK stadium lanjut
4. Mengetahui karakteristik gambaran bronkoskopi pasien KPKBSK stadium lanjut
5. Mengetahui karakteristik modalitas diagnosis pasien KPKBSK stadium lanjut
6. Mengetahui karakteristik histopatologi pasien KPKBSK stadium lanjut
7. Menilai perbandingan kadar CYFRA 21-1 bilasan bronkus dan serum pasien KPKBSK.
8. Menganalisis kadar *CYFRA 21-1* pada pasien KPKBSK.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pendidikan

Dengan adanya penelitian tentang CYFRA 21-1 pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai CYFRA 21-1 sebagai parameter prediktif pada KPKBSK.

1.4.2 Penelitian

Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut tentang *CYFRA 21-1* sebagai diagnostik dan prognostik pada KPKBSK.

1.4.3 Pelayanan dan Pengabdian Masyarakat

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar CYFRA 21-1 pada KPKBSK. Selanjutnya, penelitian ini sangat bermanfaat bagi para dokter secara umum dan khususnya bagi dokter spesialis paru untuk mengetahui karakteristik dan peran CYFRA 21-1 pada KPKBSK.

1.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terjadi peningkatan kadar *CYFRA 21-1* pada KPKBSK.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

2.1.1 Defenisi

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). WHO mengklasifikasikan KPKBSK menjadi 3 jenis utama : adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan sel besar.^{9,10}

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan Globocan 2020 prevalensi dan mortalitas kanker paru meningkat dari tahun ke tahun. Kanker paru berada di urutan ke-3 terbanyak setelah kanker payudara dan kanker serviks. Kanker paru jarang ditemui pada usia di bawah 40 tahun dan insidennya terus meningkat hingga usia 80 tahun. Di Amerika Serikat, diperkirakan pada tahun 2022 ditemukan lebih dari 236.000 kasus untuk kedua jenis kelamin dengan estimasi kematian hingga lebih dari 350 orang per hari atau setara dengan 135.000 kasus. Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (PPM dan PL) di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan kanker menempati urutan ketiga penyumbang angka kesakitan (30%), setelah PPOK (35%) dan asma bronkial (33%).^{2,11}

Kanker paru menyebabkan lebih banyak kematian daripada kanker kolorektal, kanker payudara dan kanker prostat digabungkan. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun (*five-year survival rate*) kanker paru 17,8% lebih

rendah dari jenis kanker lainnya, seperti usus (65,4%), payudara (90,5%) dan prostat (99,6%). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk kanker paru adalah 54% untuk kasus-kasus yang terdeteksi ketika penyakit ini masih terlokalisasi (dalam paru). Namun, hanya 15% dari kasus kanker paru didiagnosis pada tahap awal. Untuk kanker yang telah lanjut (menyebarkan ke organ lain), tingkat kelangsungan hidup lima tahun hanya 4%. Lebih dari setengah dari orang dengan kanker paru meninggal dalam waktu satu tahun setelah terdiagnosis.¹²

2.1.3 Faktor Resiko

1. Umur

Umur merupakan faktor risiko penting terjadinya kanker paru. Hal ini disebabkan karena semakin lama dan semakin banyak terpajan faktor risiko serta kemampuan memperbaiki sel yang semakin menurun. Insiden kanker paru berdasarkan spesifik usia mengalami peningkatan tajam pada usia 45-49 tahun.¹³

2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin adalah istilah yang digunakan untuk membedakan pria dan perempuan 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.²

3. Genetik

Orang yang mempunyai keluarga menderita kanker, terutama keluarga garis pertama vertikal (orang tua, nenek, anak, cucu) atau horizontal (saudara) mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk mendapat 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.^{14, 15}

Angka insidens 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. 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 DNA makin besar.^{16, 17}

4. Rokok Tembakau

Merokok sampai saat ini menjadi faktor resiko utama kanker paru melalui dua jalur yaitu asap rokok mengandung zat karsinogen dan aliran asap rokok yang terus 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.^{13,15}

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 1015 radikal bebas per gram dan 1017 radikal bebas per gram.^{13,15}

Status perokok dibagi atas ;¹³

- 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

Di Amerika Serikat, merokok berhubungan dengan hamper 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 (secondhand smoke) memiliki resiko 20% lebih besar terkena kanker paru dibandingkan bukan perokok.¹⁶

5. Faktor Lingkungan

Polutan seperti gas radon dan asbestos dikaitkan dengan kejadian kanker paru.¹⁵

- a. *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 factor resiko kanker paru.¹⁴
- b. Radon, Badan Perlindungan Lingkungan AS menetapkan radon sebagai penyebab utama kedua kanker paru setelah merokok. Peningkatan resiko yang dikaitkan dengan radon adalah dari paparan domestic, karena difusi radon dari tanah. Konsentrasi radon yang tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan resiko kanker paru pada penambang bawah tanah.¹⁸ Secara umum konsentrasi radon berdasarkan pemantauan Ikram, A., dkk bersama BATAN menunjukkan hasil tertinggi di daerah Sumatera Utara dan Mamuju-Sulawesi Barat.¹⁹
- c. Agen penyebab yang lain, seperti arsenic, berilium, cadmium, kromium, nikel, asbes, asap batu bara, jelaga, silika, asap kendaraan.¹⁴

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.¹⁴

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.¹⁴

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 aktivitas 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.¹⁷

Dampak lain yang ditimbulkan partikel tersebut dapat berupa rusaknya dinding alveolus. Kerusakan yang terjadi berupa perforasi alveolus yang kemudian 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.²⁰

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.²⁰

2.1.4 Karsinogenesis dan Metastasis Kanker Paru

Karsinogenesis Kanker Paru

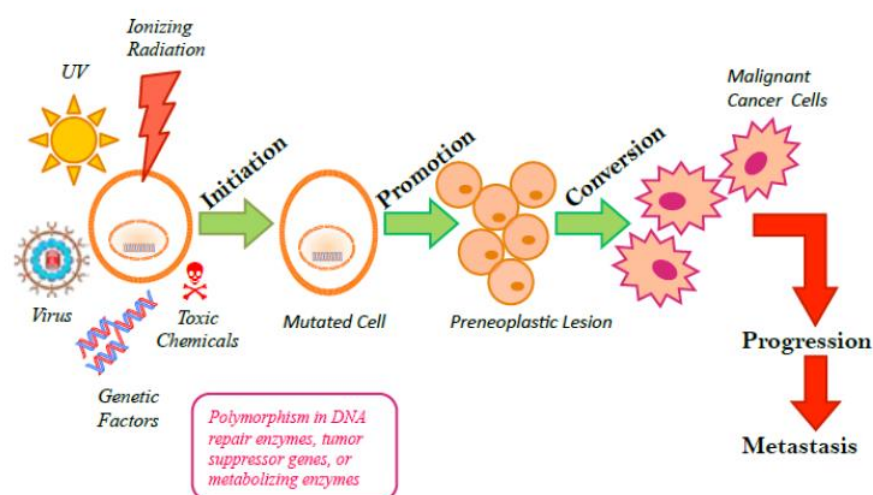
Kanker merupakan sel yang tumbuh tidak terkendali dan dapat terjadi pada semua sel tubuh termasuk pada paru. Proses karsinogenesis atau proses terbentuknya kanker terdiri dari beberapa tahap, yaitu :¹³

1. Proses inisiasi, merupakan proses dimana sel normal terpapar oleh zat karsinogenik. Karsinogen tersebut menyebabkan kerusakan genetik apabila tidak diperbaiki serta mutasi sel yang tidak dapat diubah. Sel yang telah bermutasi memiliki respon yang berubah terhadap lingkungan dan pertumbuhan selektif, berpotensi untuk berkembang menjadi populasi koloni sel neoplastik. Perubahan dan gangguan pada struktur DNA kemudian mengaktifasi gen proto-onkogen atau meninaktivasi gen tumor suppressor.
2. Proses promosi, proses dimana karsinogen atau faktor faktor lainnya memberikan lingkungan pendukung untuk pertumbuhan sel yang bermutasi melebihi sel-sel normal. Semakin sering sel membelah maka kemungkinan untuk

terjadinya mutase juga semakin besar dan terakumulasi sehingga sel-sel tersebut menjadi ganas. Kumpulan sel tersebut disebut lesi preneoplastic.

3. Malignan conversion (perubahan menjadi ganas) adalah kerusakan atau perubahan genetic yang terus berlanjut akan menyebabkan lesi preneoplastic berubah menjadi ganas. Malignant conversion merupakan transformasi sel preneoplastic menjadi kelompok sel yang memiliki fenotip ganas, seperti proliferasi berlebihan dan tidak terkendali, tidak lagi membutuhkan hormone pertumbuhan atau kemampuan untuk menghindar dari proses apoptosis. Proses ini biasanya dimediasi melalui aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen tumor supresor yang berlebihan dan tidak terkendali.

Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p paling sering menyebabkan karsinoma paru bukan sel kecil. Gen p53 tumor supresor berada di kromosom 17p yang didapatkan 60-75% dari kasus. Gen gen lainnya yang sering bermutasi dan berkembang ialah c-Met, NKX2-1, LKB1, PIK3CA dan BRAF. Sejumlah gen polimorfik berkaitan dengan kanker paru, termasuk gen polimorfik yang mengkode interleukin-1 (IL-1), sitokrom P450, *caspase-8* sebagai pencetus apoptosis serta XRCC1 sebagai molekul DNA repair. Individu yang terdapat gen polimorfik seperti ini lebih sering terkena kanker paru apabila terpajan zat karsinogenik.¹⁷

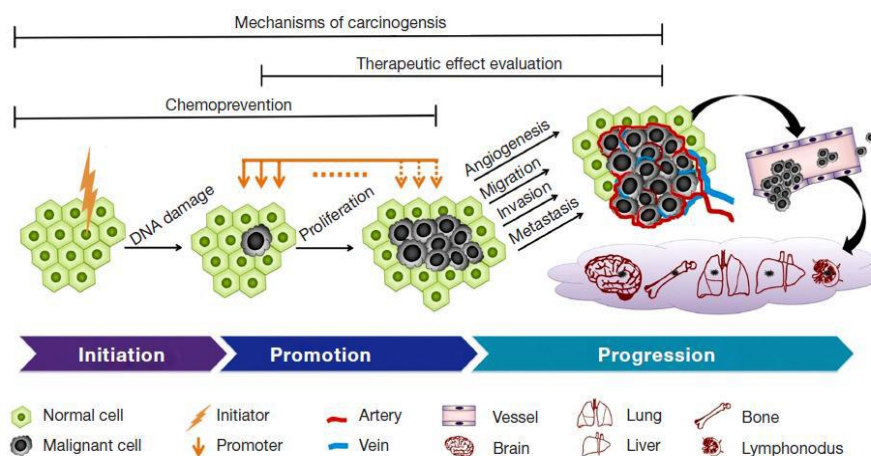


Gambar 1. Proses Karsinogenesis

Dikutip dari 21

Sumber : (Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 12, 2011)

4. Progresi, merupakan tahap terakhir pertumbuhan neoplastik. Perubahan dari sel normal menjadi sel kanker memerlukan beberapa faktor yang mendukung diantaranya genetik, lingkungan, atau keduanya. Pada tahap ini sel-sel telah menunjukkan fenotip ganas dan memiliki kecenderungan untuk lebih agresif seiring berjalannya waktu. Pada tahap ini mulai terjadi angiogenesis, proses invasi, infiltrasi ke jaringan sekitar, lalu akhirnya metastasis ke jaringan lain.



Gambar 2. Mekanisme Karsinogenesis

Dikutip dari 22

Proses Metastasis Kanker Paru

Rute 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, dan 6. Iatrogenic, yaitu sel kanker lepas dari tumor induk karena tindakan operasi, trauma atau pemijatan.

Sel kanker dapat menyebar ke hampir setiap bagian tubuh dengan serangkaian proses, antara lain meliputi (Gambar 3):

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.²⁵

2. Invasi

Invasi 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).²⁵

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 fibronektin. 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.²⁵

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.²⁵

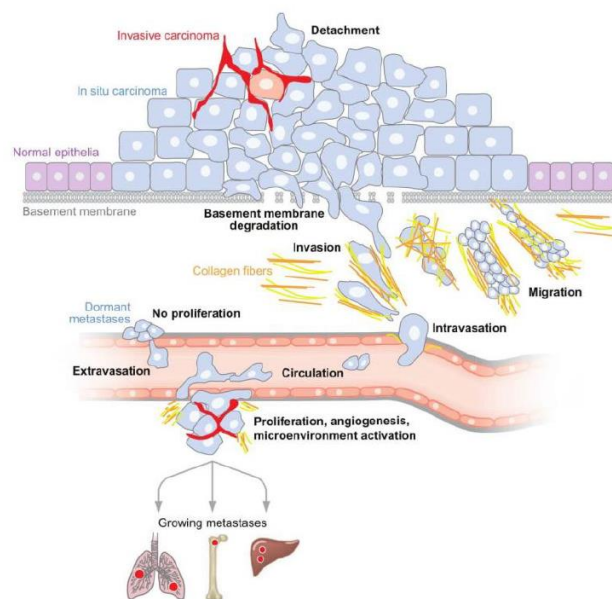
5. Ekstravasasi

Ketika sampai di lokasi organ, sel tumor maupun embolus akan melekat ke endotel vaskuler yang diikuti dengan pergerakan melalui membran basal yang serupa dengan yang berperan dalam invasi. Beberapa faktor yang terlibat dalam proses ini adalah degradasi ECM, dihasilkannya MMPs, dan UPA (*urokinase plasminogenactivator*). Salah satu langkah yang lebih penting dalam ekstravasasi 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.²⁵

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.²⁵

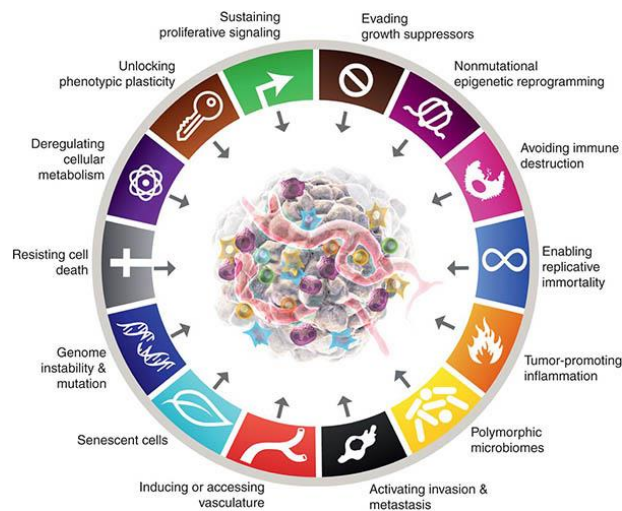


Gambar 3. Proses Metastasis Kanker Paru

Dikutip dari 25

2.1.5 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* :



Gambar 4. Karakteristik Sel Tumor

Dikutip dari ²⁷

1. ***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.

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

Dalam keadaan normal, terdapat tumor supresor gene yang menjadi sinyal untuk menghentikan pertumbuhan/pembelahan sel ketika sel dalam keadaan stres. Contoh tumor supresor 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 supresor gen.

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 fagosom. 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.

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 telomer yang mampu menyebabkan penuaan dan apoptosis.

5. *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).

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.

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

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.

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 terdampak adalah NF- κ B, pensinyalan pos pemeriksaan imun, dan pensinyalan *inflammasome*.

9. *Deregulating 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 juga meningkat 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.

10. *Avoiding immune destruction (Menghindari Penghancuran oleh sistem 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.

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 moyang yang tidak berdiferensiasi dapat menghentikan proses diferensiasi dan tetap dalam keadaan seperti nenek moyang yang berdiferensiasi sebagian; dan sel-sel yang berkomitmen pada fenotipe diferensiasi tertentu dapat mengubah program perkembangan, atau melakukan transdiferensiasi, memperoleh sifat-sifat yang tidak terkait dengan sel asalnya.

12. *Nonmutational 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.

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.

14. *Senescent Cell* (sel tua)

sebagai komponen penting dari lingkungan mikro tumor. Sementara pada edisi tahun 2000 penulis membahas penuaan sebagai penghalang antikanker 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.

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan:

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-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.³

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, hingga tanda-tanda bendungan pada vena cava superior.⁵ Pemeriksaan fisik mencakup tampilan umum (*performance status*) (Tabel 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.³

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

c. Pemeriksaan Penunjang

- **Foto toraks AP/lateral** merupakan pemeriksaan awal untuk menilai pasien dengan kecurigaan terkena kanker paru. Berdasarkan hasil pemeriksaan ini, lokasi lesi dan tindakan selanjutnya termasuk prosedur diagnosis penunjang dan penanganan dapat ditentukan. Jika pada foto toraks ditemukan lesi yang dicurigai sebagai keganasan, maka pemeriksaan *CT scan* toraks wajib dilakukan untuk mengevaluasi lesi tersebut.
- ***CT scan* toraks dengan kontras** merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosa, menentukan stadium penyakit, dan menentukan segmen paru yang terlibat secara tepat. *CT scan* toraks dapat diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut. *CT scan* kepala/MRI kepala dengan kontras diindikasikan bila penderita mengeluh nyeri kepala hebat untuk menilai kemungkinan adanya metastasis ke otak.
- Pemeriksaan lainnya seperti **USG abdomen** dilakukan kecuali pada stadium IV, *bone scan* dilakukan untuk mendeteksi metastasis ke tulang-tulang, *bone survey* dilakukan jika fasilitas *bone scan* tidak ada, dan *PET Scan* dilakukan untuk mengevaluasi hasil pengobatan.
- **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. Salah satu metode terkini adalah bronkoskopi fleksibel yang dapat menilai paru hingga sebagian besar bronkus derajat ke-empat, dan kadang hingga derajat ke-enam. Spesimen untuk menghasilkan pemeriksaan sitologi dan histologi didapat melalui bilasan bronkus, sikatan bronkus dan biopsi bronkus. Prosedur ini dapat memberikan hingga >90% diagnosa kanker paru dengan tepat, terutama kanker paru dengan lesi pada regio sentral. Kontraindikasi prosedur bronkoskopi ini yaitu hipertensi pulmoner berat, instabilitas kardiovaskular, hipoksemia refrakter akibat pemberian oksigen tambahan, perdarahan yang tidak dapat berhenti, dan hiperkapnia akut. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain pneumotoraks dan perdarahan.

- **Endobrachial Ultrasound (EBUS)** dapat dilakukan untuk membantu menilai kelenjar getah bening mediastinal, hilus, intrapulmoner juga untuk penilaian lesi perifer dan saluran pernapasan, serta mendapatkan jaringan sitologi dan histopatologi pada kelenjar getah bening yang terlihat pada *CT scan* toraks maupun *PET CT scan*.
- **Biopsi transtorakal (*transthoracal biopsy/TTB*)** merupakan tindakan biopsi paru transtorakal yang dapat dilakukan tanpa tuntunan radiologic (*blinded TTB*) maupun dengan tuntunan USG (*USG-guided TTB*) atau *CT scan* toraks (*CT-guided TTB*) untuk mendapatkan sitologi atau histopatologi kanker paru.
- **Aspirasi jarum halus kelenjar** untuk pembesaran kelenjar getah bening, maupun biopsi pleura dapat dilakukan bila diperlukan.
- **Pleuroscopy** dilakukan untuk melihat masalah intrapleura dan menghasilkan spesimen intrapleura untuk mendeteksi adanya sel ganas pada cairan pleura yang dapat merubah stadium dan tatalaksana pasien kanker paru. Jika hasil sitologi tidak menunjukkan adanya sel ganas, maka penilaian ulang atau *CT scan* toraks dianjurkan.
- **Mediastinoskopi dengan VATS** kadang dilakukan untuk mendapatkan spesimen, terutama penilaian kelenjar getah bening mediastinal, dan torakotomi eksplorasi dilakukan sebagai modalitas terakhir, jika dengan semua modalitas lainnya tidak ditemukan sel ganas.

2.1.6 Klasifikasi Histopatologi

Lebih dari 90% seluruh tumor kanker primer timbul pada jaringan epitel bronkial. Kanker ini berkumpul sehingga disebut bronkogenik karsinoma. Kanker paru diklasifikasikan sesuai dengan tipe histologi selnya, yaitu : ³

- | | |
|--------------------------------|--|
| <i>Adenocarcinoma</i> | <input type="checkbox"/> <i>Lepidic adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Acinar adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Papillary adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Micropapillary adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Solid adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Invasive mucinous adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Colloid adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Fetal adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Enteric adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Minimally invasive adenocarcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Non-mucinous</i>
<input type="checkbox"/> <i>Mucinous</i>
<input type="checkbox"/> <i>Preinvasive lesions</i>
<input type="checkbox"/> <i>Atypical adenomatous hyperplasia</i>
<input type="checkbox"/> <i>Adenocarcinoma in situ</i>
<input type="checkbox"/> <i>Nonmucinous</i>
<input type="checkbox"/> <i>Mucinous</i> |
| <i>Squamous cell carcinoma</i> | <input type="checkbox"/> <i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Non-keratinizing squamous cell carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Basaloid squamous cell carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Preinvasive lesion</i>
<input type="checkbox"/> <i>Squamous cell carcinoma in situ</i> |
| <i>Neuroendocrine tumours</i> | <input type="checkbox"/> <i>Small cell carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Combined small cell carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Combined large cell neuroendocrine carcinoma</i>
<input type="checkbox"/> <i>Carcinoid tumours</i>
<input type="checkbox"/> <i>Typical carcinoid</i>
<input type="checkbox"/> <i>Atypical carcinoid</i>
<input type="checkbox"/> <i>Preinvasive lesion</i>
<input type="checkbox"/> <i>Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</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> | |

Pulmonary blastoma

Other and unclassified carcinomas *Lymphoepithelioma-like carcinoma*
 NUT carcinoma

2.1.7 Klasifikasi Kanker Paru berdasarkan Stage TNM

Stage kanker paru berdasarkan sistem TNM menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, menggunakan staging manual. (T=Tumor Primer, N=Nodus Limfe, M=Metastasis) :³

Tumor Primer (T)

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai, atau tumor dibuktikan dari terdapatnya sel-sel ganas dalam sputum atau bilasan bronkus tetapi tidak tampak dengan pemeriksaan pencitraan atau bronkoskopi

Tis : Karsinoma in situ

T0 : Tak ada tumor primer

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; T1mi : 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 ke arah 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.

Tx : Tiap tumor yang tidak bisa diketahui atau dibuktikan dengan radiografi atau

bronkoskopi, tapi didapatkan adanya sel ganas dari sekresi bronkopulmoner.

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

Nx : Syarat minimal untuk membuktikan terkenanya kelenjar regional tak terpenuhi.

M = Metastasis

M0 : Tak ada bukti adanya metastasis jauh

M1 : Terdapat bukti adanya metastasis jauh ;

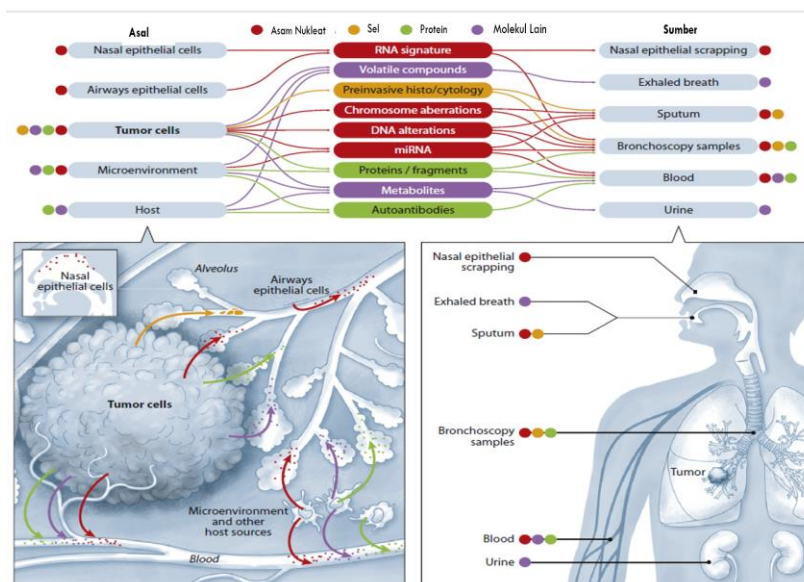
M1a : Tumor nodul yang terpisah dalam lobus kontralateral, tumor pleura dengan nodul atau efusi pleura ganas (atau perikardia) ;

M1b : Metastasis 1 organ diluar toraks ;

M1c: Beberapa metastasis pada 1 atau beberapa organ diluar toraks. Mx : Syarat minimal untuk menentukan adanya metastasis jauh tak bisa dipenuhi.

2.2 Biomarker *Cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1)*

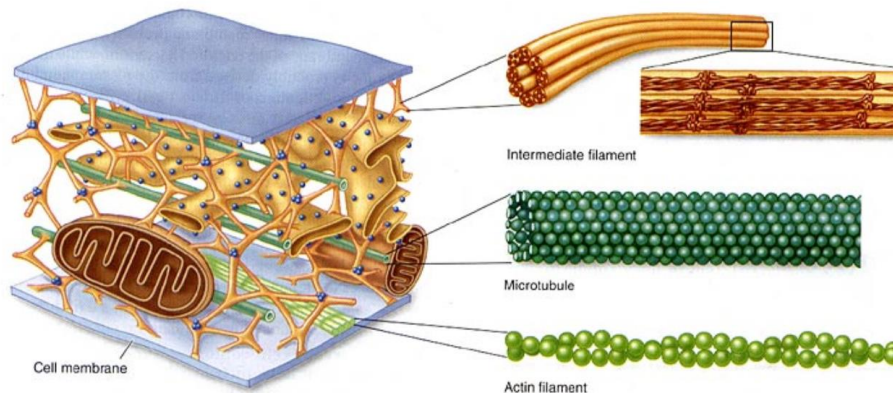
Biomarker secara sederhana didefinisikan sebagai komponen yang dapat digunakan untuk membedakan gambaran abnormal dan normal. Biomarker tumor adalah zat yang diproduksi oleh tumor atau oleh inang sebagai respons terhadap sel kanker . Biomarker dapat ditemukan dalam sel, jaringan, atau cairan tubuh dan diukur secara kualitatif atau kuantitatif dengan metode termasuk spektrometri kimia, imunologi, molekuler, dan massa untuk mengidentifikasi keberadaan kanker. ^{5, 23}



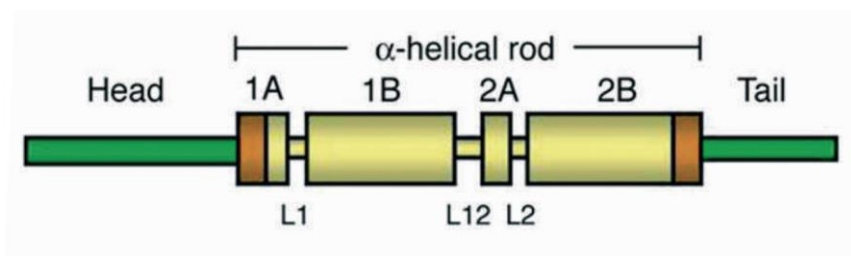
Gambar 4. Kandidat Biomarker Tumor

Dikutip dari ²⁴

Cyfra 21-1 adalah fragmen terlarut dari sitokeratin 19 adalah sitokeratin tipe asam, dengan berat molekul 40.000d. Keluarga sitokeratin terdiri dari sekitar 20 protein yang terdiri dari filamen menengah sitoskeletal sel epitel. Fragmen sitokeratin terlarut dengan aplikasi terkait kanker adalah antigen polipeptida jaringan, antigen spesifik polipeptida jaringan, dan fragmen sitokeratin 19 (CYFRA 21-1). Sitoskeleton atau rangka sel tersusun atas tiga jenis serabut yang berbeda, yaitu : mikrofilamen, mikrotubulus, dan filamen intermediet (IF). Di antara tiga jenis sitoskeletal yang ditemukan dalam sel eukariotik, protein IF adalah yang paling kompleks. Filamen intermediet tipe I dan tipe II adalah sitokeratin. Sitokeratin juga diklasifikasikan berdasarkan ekspresi sebagai sitokeratin epitel sederhana dan sitokeratin skuamosa berlapis. Sitokeratin terutama terlibat dalam perlindungan sel epitel dari tekanan mekanik dan non-mekanik yang mengakibatkan kematian sel. Fungsi lain yang muncul termasuk peran dalam pensinyalan sel, respons stres, apoptosis, dan fungsi spesifik jaringan lainnya. ^{23,27}



Gambar 5. Komponen Sitoskeleton

Dikutip dari ²⁶

Gambar 6. Struktur Protein Intermediet Sitokeratin Filamen

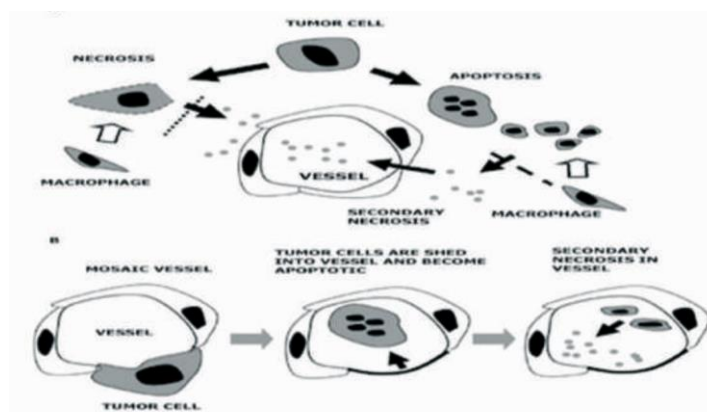
Dikutip dari ²⁷

CK membentuk subkelompok protein IF terbesar dan mewakili protein paling melimpah dalam sel epitel. Ekspresi mereka adalah situs spesifik dan bergantung pada diferensiasi. CK epitel terkait erat baik secara biokimiawi maupun imunologis. Saat ini, lebih dari 60 gen CK telah diidentifikasi dari urutan genom manusia; dari mereka 54 adalah gen fungsional. CK dikelompokkan menjadi tipe I (40-56 kDa) dan CK tipe II (53-67 kDa). Tipe I bersifat asam sedangkan Tipe II bersifat basa CK. ²⁷

Tergantung pada pola ekspresi jaringannya, mereka telah dikelompokkan menjadi CK spesifik epitel sederhana (CK7, 8, 18, 19, 20) dan CK spesifik epitel bertingkat (CK 4, 5, 13, 14, dll.). CK epitel yang paling melimpah adalah CK 8, 18, 19. Struktur protein CK terdiri dari domain batang alfa heliks pusat, diapit di kedua sisi oleh domain terminal amino (kepala) dan domain terminal karboksi (ekor) domain batang heliks alfa adalah wilayah yang sangat terkonservasi di antara

semua IF, sementara domain kepala dan ekor memberikan karakteristik diferensial seperti berat molekul, titik isoelektrik, dan antigenisitas. Keratin tipe I K19 adalah keratin terkecil dan luar biasa karena itu secara luas tidak memiliki domain ekor non- α -heliks yang khas untuk semua keratin lainnya. Jadi itu juga disebut sebagai protein filamen menengah tanpa ekor.²⁷

Fungsi utama CK adalah untuk melindungi sel epitel dari tekanan mekanik dan non-mekanik yang mengakibatkan kematian sel. Fungsi lain yang muncul termasuk peran dalam pensinyalan sel, respons stres, apoptosis, dan fungsi spesifik jaringan lainnya. Keterlibatan CK dalam sejumlah penyakit manusia sekarang ditetapkan. Sitokeratin menjalani beberapa modifikasi pasca-translasi. Modifikasi ini mempengaruhi aktivitas biologis filamen yang menghasilkan peningkatan kelarutan dan reorganisasi filamen.²⁷



Gambar 5. Diagram Skematik Sitokeratin Fragmen dalam Sirkulasi

Dikutip dari 26

Pola ekspresi CK dalam sel ganas biasanya dipertahankan dari sel asal, dan oleh karena itu CK digunakan dalam pengetikan tumor CK 8, 18 dan 19 spesifik epitel sederhana biasanya tidak diekspresikan dalam jaringan mulut, namun, mereka diekspresikan dalam SCC oral. Ekspresi CK 8 dan 18 yang menyimpang adalah perubahan paling umum pada kanker mulut manusia. Ekspresi CK 8 dan 18 juga telah berkorelasi dengan invasif margin tumor dan prognosis buruk SCC oral manusia.²⁷

Deposisi sitokeratin telah dilaporkan terjadi di daerah nekrotik intratumoral karena peningkatan aktivitas proteolitik dalam sel-sel ini. Konsekuensi lain dari peningkatan aktivitas proteolitik pada sel tumor adalah munculnya fragmen CK dalam serum pasien kanker. Tiga CK yang paling sering digunakan yang dievaluasi sebagai penanda serum untuk kegunaannya dalam aplikasi klinis adalah antigen polipeptida jaringan (TPA), antigen spesifik polipeptida jaringan (TPS), dan sitokeratin. fragmen 21-1 (Cyfra 21-1). Tes untuk TPA mengukur CK 8, 18, dan 19 dan tes untuk TPS dan Cyfra 21-1 lebih spesifik dan mengukur level CK 18 dan CK 19, masing-masing.¹⁹

Pembelahan in vitro protein CK19 telah dilaporkan terjadi melalui aktivitas caspase 3 spontan, menghasilkan pelepasan Cyfra 21-1 ke dalam supernatan garis sel kanker. Peningkatan Cyfra 21-1 ekstraseluler bersamaan dengan peningkatan signifikan Cyfra 21-1 intraseluler selama apoptosis; lebih lanjut, sel yang mati oleh kematian independen caspase dengan adanya inhibitor caspase Z-VAD tidak melepaskan Cyfra 21-1 yang terukur. Jadi, pelepasan Cyfra 21-1 telah disarankan terjadi di sel selama tahap menengah apoptosis, sebagai konsekuensi dari aktivasi caspase, kemudian ke ruang ekstraseluler. Apoptosis menghasilkan fragmentasi sel menjadi badan apoptosis yang ditelan oleh sel tetangga dan makrofag. Badan apoptosis yang tidak ditelan oleh makrofag akan hancur ('nekrosis sekunder') dan isinya selanjutnya dapat mencapai sirkulasi.²²

Cyfra 21-1, seperti yang dilaporkan sebelumnya, adalah fragmen sitokeratin 19 yang dapat larut. Asumsinya adalah bahwa Cyfra 21-1 dilepaskan ke dalam aliran darah selama kematian sel, dan oleh karena itu kadarnya berkorelasi sangat baik dengan massa tumor, atau lebih spesifik dengan nekrosis pada tumor, yang merupakan fungsi dari massa tumor. Temuan bahwa tingkat Cyfra 21-1 dapat menjadi penanda independen dan faktor prognostik yang disukai pada kanker kepala dan leher dapat menunjukkan bahwa penanda ini mencerminkan massa tumor lebih akurat daripada stadium penyakit seperti yang diungkapkan oleh TNM. Temuan ini mungkin juga memiliki implikasi terapeutik, karena massa tumor adalah salah satu parameter utama dalam menentukan rejimen terapi. Deteksi fragmen K19 terlarut dalam serum yang dilepaskan oleh sel karsinoma dengan uji Cyfra 21-1 telah menemukan aplikasi klinis yang luas

sebagai penanda untuk memantau pengobatan dan mengevaluasi respons terhadap terapi.²³

Sitokeratin dideteksi sebagai fragmen atau kompleks protein tunggal yang terdegradasi sebagian, tetapi tidak ada molekul yang utuh. Fragmen sitokeratin terlarut terkait dengan antigen polipeptida jaringan, antigen spesifik polipeptida jaringan, dan fragmen sitokeratin 19 (CYFRA 21-1).²² Khusus CYFRA 21-1 akan meningkat pada kanker kandung kemih, paru dan kanker lainnya. Tes CYFRA 21-1 telah dikembangkan untuk mendeteksi fragmen sitokeratin 19 yang larut dalam serum atau cairan tubuh.²³

CYFRA 21-1 meningkat pada kanker kandung kemih, paru-paru, dan lainnya, dan paling sensitif untuk NSCLC, terutama karsinoma sel skuamosa. Pada tahun 2011, enzyme immunoassay (EIA) untuk CYFRA 21-1 dari *Fujirebio Diagnostics* telah disetujui untuk penentuan kuantitatif fragmen sitokeratin 19 yang larut dalam serum manusia untuk digunakan sebagai bantuan dalam memantau perkembangan penyakit selama perjalanan penyakit dan pengobatan pada pasien dengan kanker paru. Konsentrasi CYFRA 21-1 dapat meningkat pada penyakit ginjal dan kondisi jinak lainnya dan tidak terpengaruh oleh status merokok.²³

2.3 CYFRA21-1 dan Kanker Paru

CYFRA 21-1 adalah fragmen sitokeratin 19 yang biasanya terkait dengan sel epitel kanker. Keluarga sitokeratin terdiri dari sekitar 20 protein yang terdiri dari filamen intermediet sitoskeletal sel epitel.¹⁹ Karena sitokeratin adalah protein struktural dari filamen intermediet yang mengandung keratin yang ditemukan di sel epitel, degradasinya menghasilkan fragmen terlarut yang dapat diukur dalam darah pasien kanker paru sebagai penanda tumor.²²

Fragmen sitokeratin terlarut dengan aplikasi terkait kanker adalah antigen polipeptida jaringan, antigen spesifik polipeptida jaringan, dan fragmen sitokeratin 19 (CYFRA 21-1). CYFRA 21-1 meningkat pada kanker kandung kemih, paru, dan kanker lainnya, dan meskipun terkait dengan sel kecil dan KPKBSK, penanda ini paling sensitif untuk KPKBSK, terutama karsinoma sel skuamosa.²² Pada tahun 2011 *enzim immunoassay* (EIA) untuk CYFRA 21-1 dari *Fujirebio Diagnostics*

disetujui untuk penentuan kuantitatif fragmen cytokeratin 19 terlarut dalam serum manusia untuk digunakan sebagai bantuan dalam memantau perkembangan penyakit selama perjalanan penyakit dan pengobatan pada pasien dengan kanker paru. Pada 100 pasien yang diteliti, konsentrasi serum CYFRA 21-1 mencerminkan perubahan status penyakit pada 76% dari 314 spesimen serial. EIA untuk CYFRA 21-1 mendeteksi fragmen sitokeratin 19 dengan antibodi monoklonal BM 19.21 dan KS 19.1. Konsentrasi CYFRA 21-1 dapat meningkat pada penyakit ginjal dan kondisi jinak lainnya dan tidak dipengaruhi oleh status merokok.^{24, 25}

Pada tahun 2017, uji elektrokimia CYFRA 21-1 Elecsys telah disetujui FDA pada *platform immunoassay Roche*. CYFRA 21-1 telah diketahui berkorelasi dengan respon penyakit dan prognosis kanker paru namun tidak dapat digunakan untuk membedakan pasien kanker dengan pasien dengan penyakit paru yang lain. Sensitivitas CYFRA 21-1 untuk KPKBSK berkisar antara 23% dan 70%.^{25,26} Studi terbaru dari pengukuran CYFRA 21-1 dalam serum dari 655 pasien kanker paru dan 237 penyakit paru jinak menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas CYFRA 21-1 untuk diagnosis kanker paru adalah masing-masing 43% dan 89%.^{26,26}

Meta-analisis terbaru dari 31 studi dengan sekitar 6394 pasien menunjukkan bahwa kadar CYFRA 21-1 serum yang tinggi merupakan indikator prognostik yang buruk untuk *Overall Survival* dan *progression-free survival*. Untuk klasifikasi TNM patologis yang berbeda, tingkat CYFRA 21-1 serum yang tinggi dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk dari pasien KPKBSK. Dengan demikian, kadar serum CYFRA 21-1 yang tinggi mungkin merupakan biomarker prognostik negatif pada pasien KPKBSK dengan tumor yang dapat direseksi atau dengan penyakit yang tidak dapat direseksi, hal ini diamati pada subkelompok operasi.⁷

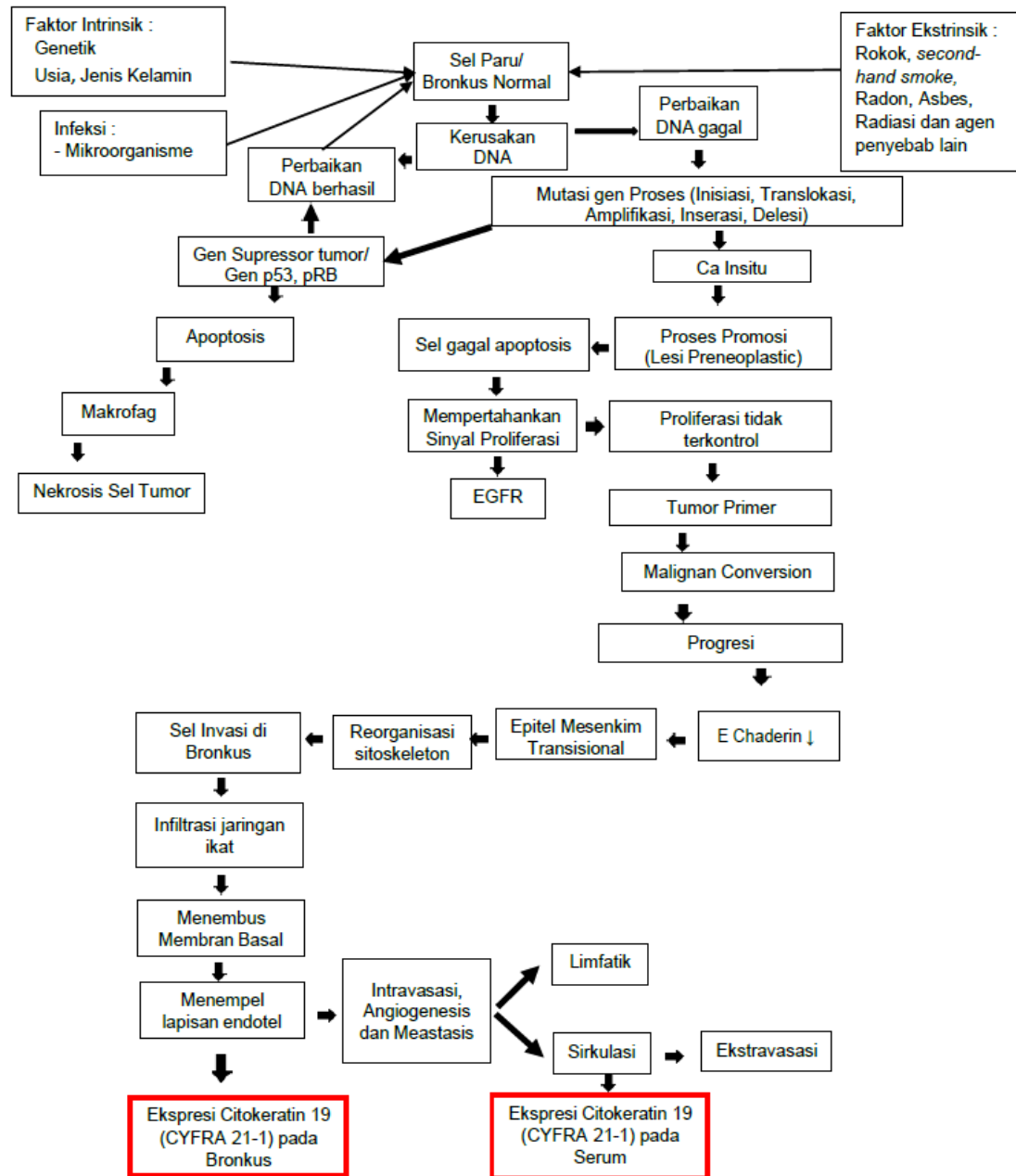
Secara statistika studi ini memverifikasi peran prognostik yang buruk dari tingkat CYFRA 21-1 serum yang tinggi pada pasien yang telah menjalani operasi (HR = 1,94; 95% CI = 1,42-2,67; P <0,001),⁷ sedangkan meta-analisis yang lain sebelumnya hanya menunjukkan tren menuju signifikansi statistik (HR = 1,41, 95% CI = 0,99-2,03, P = 0,055).²⁸ Namun, untuk pasien yang tidak menjalani operasi, memiliki HR 1,24 (95% CI = 0,79-1,95; P <0,001)⁷ dibandingkan dengan

meta-analisis sebelumnya menunjukkan tingkat CYFRA 21-1 serum yang tinggi memprediksi kelangsungan hidup yang buruk (HR = 1,78; 95 %CI = 1,54-2,07, P <0,001) pada tahun pertama follow up.²⁸

Sebuah meta-analisis lainnya melaporkan bahwa dari 2.063 pasien dengan KPKBSK dari setiap stadium menunjukkan bahwa tingkat CYFRA 21-1 yang tinggi sebelum perawatan merupakan faktor prognostik yang tidak menguntungkan terlepas dari pengobatan yang direncanakan.²⁸ Hasil ini konsisten dengan laporan oleh Baek et al. (2018) dalam analisis univariat, CYFRA 21-1 terbukti sebagai faktor prognostik yang lebih signifikan dibandingkan penanda lain (CEA) pada pasien KPKBSK, penelitian ini melihat diantara pasien dengan tingkat CEA yang tinggi namun memiliki kadar CYFRA 21-1 normal cenderung memiliki tingkat kelangsungan hidup lebih baik, sedangkan kelompok dengan kadar CYFRA 21-1 tinggi memiliki kelangsungan hidup keseluruhan buruk.²⁹

Kadar baseline dari CYFRA 21-1 serum diperkirakan 0.0-2.3 ng/ml namun angka ini berdasarkan *Fujirebio Diagnostics CYFRA 21-1 Enzyme Immunoassay*.²¹ Sebuah studi univariat yang meneliti mengenai kadar *baseline* CYFRA 21-1 serum terhadap karakteristik subjek, menggunakan nilai normal <3.3 ng/ml, penelitian ini melaporkan bahwa kadar CYFRA 21-1 serum yang tinggi cenderung berhubungan dengan usia tua, diameter tumor yang besar, dan kadar CRP yang lebih tinggi.²⁹ Sedangkan kadar normal CYFRA 21-1 menggunakan spesimen *bronchoalveolar lavage fluid* (BALF) sebagai tumor marker KPKBSK berdasarkan studi Dabrowska M et al. (2004) adalah <3 ng/ml.³⁰ Sedangkan studi lain yang terbaru yang dilakukan di China (2018) melaporkan bahwa kadar CYFRA 21-1 BALF pada kelompok kontrol adalah 14.1±6.8 µg/L, studi ini juga menyimpulkan bahwa BALF pasien KPKBSK lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan konsentrasi CYFRA21-1 tertinggi pada karsinoma sel skuamosa.³¹

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep

