

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru masih menjadi insiden utama dan penyebab kematian akibat kanker di seluruh dunia. Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru (primer) maupun keganasan dari luar paru (metastasis). Secara global kanker paru diperkirakan sebanyak 2,2 juta kasus baru dan 1,8 juta kasus kematian di tahun 2020. Lebih dari 80% kasus kanker paru di dunia Barat disebabkan oleh kebiasaan merokok, serta faktor risiko lain seperti paparan asbes dan asap pembakaran, namun paparan arsenik dan polusi udara di lingkungan kerja menjadi kontributor lainnya di negara berkembang.^{1,2,3}

Pada sebagian besar kasus, kanker paru awalnya tanpa gejala dan biasanya ditemukan pada stadium lanjut. Kanker paru harus segera didiagnosis dan ditentukan stadiumnya sebab prognosis pasien bergantung dari hal tersebut. Pasien dengan kanker paru stadium lanjut memiliki prognosis yang buruk dengan kelangsungan hidup relatif 5 tahun diperkirakan 5,2%. Oleh karena itu, deteksi kanker paru pada stadium dini sebelum timbulnya metastasis akan menurunkan angka kematian akibat kanker paru.^{4,5}

Kanker paru merupakan penyakit dengan prognosis yang buruk dalam beberapa dekade terakhir. Kemajuan terbaru dalam pemahaman jalur molekuler penyakit ini telah mengungkapkan beberapa mediator fungsi tumor yang penting, salah satunya adalah angiogenesis yang dianggap berperan dalam pertumbuhan dan penyebaran tumor. Mediator utama yang mendorong proses ini adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Pada kanker paru, aktivasi jalur VEGF memainkan peran penting dalam membangun suplai pembuluh darah di dalam tumor.⁶



Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah mitogen spesifik l endotel vaskular. Keluarga VEGF terdiri dari tujuh anggota VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, dan *Placenta Growth factor*

(PIGF), yang memiliki ikatan fisik dan biologis yang berbeda dan bekerja melalui reseptor tirosin kinase spesifik yaitu reseptor-VEGF (VEGFR). VEGF menginduksi angiogenesis dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis. Ekspresi berlebih VEGF dan/atau kadar serum VEGF yang tinggi telah dilaporkan baik pada Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) maupun Kanker Paru Jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK).^{6,7,8}

Matsuyama dkk dalam penelitiannya mendapatkan bahwa tingkat serum VEGF meningkat secara signifikan sesuai dengan stadium dan perkembangan kanker paru. Selain itu, Cao dkk menggunakan VEGF dari cairan bilasan bronkoalveolar (BAL) untuk diferensial diagnosis kanker paru primer dan menemukan VEGF pada cairan BAL secara signifikan lebih besar daripada yang terukur dalam plasma. Lewintre dkk tidak menemukan hubungan signifikan antara VEGF-A dengan karakteristik klinis pasien KPKBSK, namun VEGF-A dapat menjadi biomarker diagnostik yang baik.^{9,10,11,12}

Penargetan obat yang berbeda pada VEGF dan reseptornya telah disetujui dan sedang dalam uji klinis pengembangan. Dengan demikian, kelas obat baru telah muncul, menargetkan jalurnya, yang telah menawarkan perbaikan substansial meskipun kecil dalam prognosis pasien.^{6,11} Dengan mempertimbangkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan dan menganalisis kadar VEGF pada KPKBSK. Melalui temuan penelitian ini diharapkan akan memberikan wawasan dan data profil kadar VEGF pada KPKBSK sebagai penanda diagnostik, sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu apakah kadar VEGF bilasan bronkus dan serum dapat menjadi penanda diagnostik pada KPKBSK.



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar VEGF serum dan bilasan bronkus sebagai penanda diagnostik pada pasien KPKBSK.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar VEGF serum dan bilasan bronkus berdasarkan karakteristik demografi pasien KPKBSK.
2. Mengetahui kadar VEGF serum dan bilasan bronkus berdasarkan gambaran klinis, radiologis, dan bronkoskopi pasien KPKBSK.
3. Mengetahui kadar VEGF serum dan bilasan bronkus berdasarkan histopatologi pasien KPKBSK.
4. Menganalisis hubungan tingkat VEGF serum dan bilasan bronkus dengan stadium pasien KPKBSK.
5. Menilai perbandingan kadar VEGF serum dan bilasan bronkus pasien KPKBSK.
6. Mengetahui hubungan kadar VEGF serum dan bilasan bronkus pada pasien KPKBSK.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah semakin tinggi kadar VEGF serum dan bilasan bronkus maka kecenderungan diagnosis KPKBSK semakin tinggi.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Dengan adanya penelitian tentang kadar VEGF pada KPKBSK ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai kadar VEGF sebagai diagnostik pada KPKBSK.



1.5.2. Penelitian

Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut tentang VEGF pada KPKBSK.

1.5.3. Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

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



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

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

2.1.1. Definisi

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus. Berdasarkan konsep yang berkembang, saat ini kanker merupakan penyakit gen. Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila oleh terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dengan gen tumor *suppressor* dalam proses tumbuh dan kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurang/hilangnya fungsi gen tumor *suppressor* menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tidak terkendali. Perubahan ini berjalan dalam beberapa tahap atau yang dikenal dengan proses *multistep carcinogenesis*.¹³

Secara klinis karsinoma paru dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Pengelompokan ini ditentukan berdasarkan gambaran histopatologi dan penanda imunohistokimia. Secara khusus, KPKBSK terdiri dari beragam jenis tipe sel yang dibedakan secara histopatologis, antara lain adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, sel karsinoma sel besar, dan *mixed cell* (adenoskuamosa). Kanker paru jenis adenokarsinoma adalah subtype histologis yang paling umum dari kanker paru dan dominan insiden lebih tinggi pada wanita. Kanker paru sel skuamosa adalah subtype paling umum kedua, terdiri dari sekitar 20% kanker paru primer di Amerika Serikat.^{13,14,15,16}

2.1.2. Epidemiologi

Secara global, kanker paru tetap menjadi penyebab kematian utama akibat keganasan dengan estimasi jumlah kematian hingga 1.8 juta kasus di tahun 2020. Di Amerika Serikat, diperkirakan pada tahun 2022 ditemukan lebih dari 230.000 kasus kanker paru. Untuk kedua jenis kelamin dengan estimasi kematian hingga lebih dari 350.000 orang per hari atau setara dengan 130.000 kasus. Data statistik kanker paru di Amerika Serikat berdasarkan Globocan tahun 2020 didapatkan kanker paru berada di



urutan ke-3 terbanyak setelah kanker payudara dan kanker mulut rahim, namun dengan jumlah kematian terbanyak.^{3,15}

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

2.1.3. Faktor Risiko

Hingga saat ini belum ada metode skrining yang sesuai bagi kanker paru secara umum. Metode skrining yang telah direkomendasikan untuk deteksi dini kanker paru terbatas pada kelompok pasien risiko tinggi. Kelompok pasien dengan risiko tinggi mencakup pasien usia > 40 tahun dengan riwayat merokok ≥ 30 tahun dan berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan, atau pasien ≥ 50 tahun dengan riwayat merokok ≥ 20 tahun dan adanya minimal satu faktor risiko lainnya. Selain riwayat merokok, faktor risiko kanker paru lainnya meliputi paparan radiasi, paparan okupasi terhadap bahan kimia karsinogenik, riwayat kanker pada pasien atau keluarga pasien, dan riwayat penyakit paru seperti PPOK atau fibrosis paru.^{18,19}



Merokok menjadi faktor risiko dominan terjadinya kanker paru. Asap rokok memiliki kandungan sekitar 4000 zat kimia dan 50 di antaranya adalah zat kimia karsinogen. Zat karsinogen pada rokok memiliki peran penting dalam terjadinya kanker paru. Mayoritas penderita kanker paru adalah perokok aktif, namun kanker paru juga dapat terjadi pada individu yang bukan perokok.

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

Garis keturunan keluarga tertentu memiliki hereditas dan kerentanan genetik bawaan untuk mengalami keganasan, sehingga kanker paru dapat terjadi pada orang dengan ketidakstabilan genomik. Mekanisme ketidakstabilan genom mencakup perubahan genetik dan epigenetik pada DNA. Variasi genetik adalah normal dan terjadi terus-menerus di seluruh genom. Namun, perubahan berkelompok yang secara posisi atau fungsional di area genom utama dikaitkan dengan keganasan, termasuk kanker paru.²⁰

2.1.4. Patogenesis

Kanker dicirikan dengan perubahan mekanisme yang mengatur proliferasi (pembelahan) dan diferensiasi sel, sehingga sel tersebut mengalami kelainan kromosom (mutasi) yang menyebabkan siklus sel berlangsung terus-menerus (sel terus berproliferasi namun tidak berdiferensiasi). Sel terbagi menjadi dua jenis yaitu sel prokariotik dan sel eukariotik. Proses pembelahan sel merupakan bagian integral dari siklus sel. Reproduksi sel dapat terjadi karena peristiwa pembelahan sel yang diawali dengan adanya pembelahan kromosom dalam beberapa tahap. Setiap tahap memiliki ciri tertentu yang prosesnya dapat diamati dan dibedakan menjadi dua yaitu pembelahan mitosis dan pembelahan meiosis. Pada sel prokariot yang tidak memiliki inti sel, siklus sel terjadi melalui suatu proses yang disebut pembelahan biner, sedangkan pada sel eukariot yang memiliki inti sel, siklus sel terbagi menjadi dua fase fungsional yaitu fase S dan M, serta fase persiapan (G1 dan G2).²¹



Karsinogenesis merupakan konversi keganasan dari sel-sel yang jinak menjadi keadaan ganas. Invasi dan metastasis adalah akibat dari perubahan genetik dan epigenetik. Karsinogenesis dibagi menjadi empat tahapan yaitu:²²

1. Inisiasi tumor

Konsep awal inisiasi tumor menunjukkan bahwa perubahan awal dalam karsinogenesis kimiawi merupakan kerusakan genetik yang *irreversible*. Metilasi DNA dari daerah promotor gen dapat menekan gen penekan tumor secara transkripsional. Akumulasi mutasi terdapat di dalam sel yang berproliferasi dan bertahan seumur hidup di dalam suatu organisme. Sebuah karsinogen kimiawi menyebabkan kesalahan genetik oleh karena modifikasi struktur molekul DNA yang dapat menyebabkan mutasi selama sintesis DNA. Paling sering hal ini disebabkan oleh pembentukan antara karsinogen kimiawi atau kelompok fungsional dan nukleotida DNA. Dengan demikian tumor jarang berkembang di jaringan yang tidak membentuk *DNA-adduct*. Pembentukan *DNA-adduct* yang menyebabkan aktivasi proto-onkogen dan inaktivasi *tumor suppressor gene* dapat dikategorikan sebagai peristiwa inisiasi tumor.²²

2. Promosi tumor

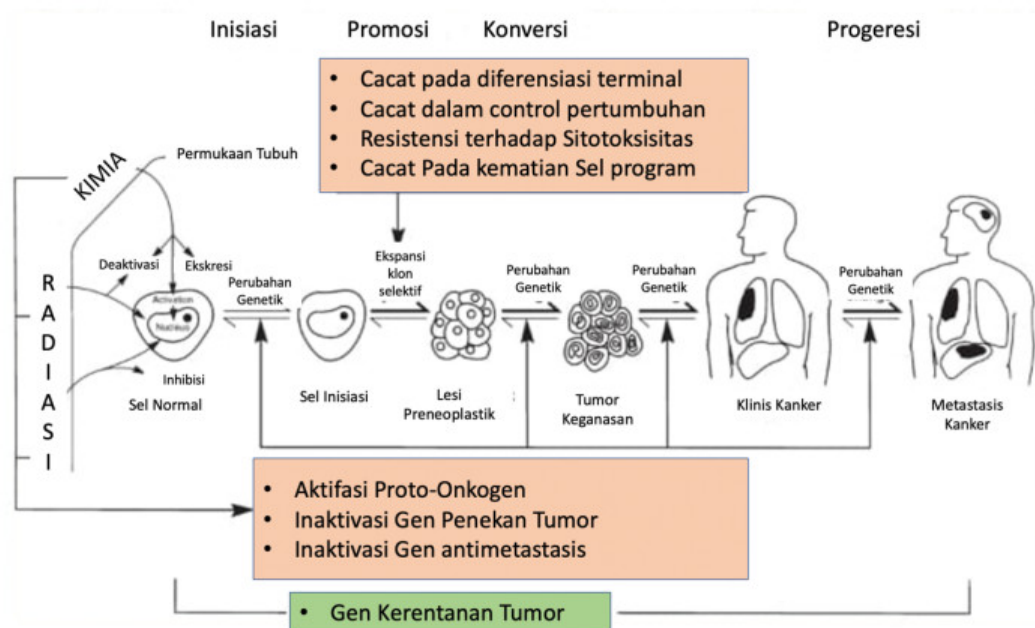
Promosi tumor terdiri dari ekspansi klonal selektif dari sel inisiasi. Karena tingkat akumulasi mutasi sebanding dengan laju pembelahan sel, atau setidaknya tingkat dimana sel-sel induk berpindah, ekspansi klonal dari sel inisiasi menghasilkan populasi yang lebih besar dari sel-sel yang berisiko terhadap perubahan genetik dan konversi keganasan. Promotor tumor umumnya non mutagenik, bukan karsinogen tunggal, dan sering memediasi efek biologis mereka tanpa aktivasi metabolik. Agen ini ditandai dengan kemampuan mengurangi masa laten untuk pembentukan tumor setelah paparan jaringan terhadap inisiator tumor untuk meningkatkan pembentukan tumor pada jaringan.²²

3. Konversi malignan



Konversi malignan adalah transformasi sel preneoplastik menjadi satu dari ekspresi keganasan fenotip. Proses ini membutuhkan perubahan genetik lebih lanjut. Jika promotor tumor dihentikan sebelum konversi malignan terjadi, maka premalignan atau lesi jinak akan mengalami regresi. Promotor

tumor akan berkontribusi dengan proses karsinogenesis oleh ekspansi dari populasi sel inisiasi yang berisiko untuk terjadinya konversi malignan. Konversi dari fraksi-fraksi sel ini untuk keganasan akan dipercepat sebanding dengan laju pembelahan sel dan kuantitas pembagian sel dalam tumor jinak atau lesi paraneoplastik. Perubahan genetik ini mungkin akibat dari kesalahan sintesis DNA. Probabilitas dari konversi malignan dapat meningkat secara substansial oleh paparan sel paraneoplastik terhadap agen DNA-perusak, dan proses ini dimediasi melalui aktifitas protoonkogen dan inaktivasi tumor supresor.²²



Gambar 1. Tahapan karsinogenesis.

Dikutip dari kepustakaan 22

4. Progresi tumor

Perkembangan tumor terdiri dari ekspresi fenotip yang ganas dan kecenderungan sel-sel ganas untuk menjadi lebih agresif dari waktu ke waktu. Metastasis mungkin melibatkan kemampuan sel tumor untuk mensekresikan protease yang memungkinkan invasi luar lokasi. Karakteristik dari fenotip keganasan adalah ketidakstabilan genomik dan



pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Selama proses ini, perubahan genetik dan epigenetik dapat terjadi termasuk aktivasi protoonkogen dan hilangnya fungsional dari gen supresor tumor. Hilangnya supresor tumor biasanya terjadi secara bimodal dan paling sering melibatkan titik mutasi pada satu alel dan kehilangan alel kedua oleh karena delesi, rekombinasi atau *nondisjunction* kromosom.²²

Kanker paru merupakan tumor solid yang memiliki sifat *low antigenicity* dan fenotip heterogen sehingga dapat menghindari sistem imunitas tubuh. Morbiditas dan mortalitas secara keseluruhan pada kanker paru sangat berhubungan dengan usia lanjut. Terdapat beberapa faktor yang mendukung kejadian kanker paru pada individu lanjut usia yaitu kerusakan fungsi dari APC, meningkatnya konsentrasi IL-6, berkurangnya IL-2 dengan defisiensi efektor populasi limfosit T, polarisasi T helper 2 dan meningkatnya jumlah sel T helper tanpa kostimulasi molekul CD28.²³

Sel imun utama yang aktif terhadap penghancuran antigen tumor adalah limfosit T sitotoksik (CD8+). Limfosit T sitotoksik dengan efektor lainnya direkrut berkat adanya tumor antigen terutama *dendritic cell* (DC) dan makrofag. Seperti halnya respon sitotoksik yang kompleks, fungsi supresi host terhadap kanker ditenggarai oleh tumor dengan memodifikasi lingkungan mikro tumor. Lingkungan mikro terdiri dari sel tumor, fibroblast, sel endotel, makrofag, DC, limfosit dan matriks ekstraseluler dengan banyak mediator (sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim). Lebih lanjut lagi karakter lingkungan tumor tercipta misalnya saat terjadi perubahan kondisi seperti hipoksia, yang mana mempromosikan angiogenesis dan berdampak pada *Epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dengan meningkatnya produksi metalloproteinase (MMP-7, MMP-9).^{23,24}

2.1.5. Gambaran Klinis

Gambaran klinis kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru. Gejala kanker paru dapat berupa gejala intrapulmonal, gejala intratorakal monal, gejala ekstratorakal non metastatik, dan gejala ekstratorakal k. Gejala intrapulmonal dapat berupa batuk, nyeri dada, dan sesak. Batuk merupakan gejala tersering (60-70%) pada kanker paru. Gejala



intratorakal ekstrapulmonal dapat terjadi akibat penyebaran langsung ke daerah mediastinum, seperti sindrom horner, sindrom vena kava superior, disfagia, paralisis diafragma, efusi pleura dan efusi pericard. Gejala ekstratorakal non metastatik dapat berupa manifestasi neuromuskular, manifestasi endokrin metabolik, manifestasi pada jaringan ikat dan tulang, serta manifestasi vaskular dan hematologi.^{2,14,18}

Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor-faktor lain yang sering sangat membantu penegakan diagnosis. Pada pemeriksaan fisik, tanda yang dapat ditemukan pada kanker paru dapat bervariasi tergantung pada letak, besar tumor, dan penyebarannya. Berbagai kelainan dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik yang dapat dihubungkan dengan kecurigaan keganasan paru, mulai dari pembesaran kelenjar getah bening (KGB), suara napas abnormal pada auskultasi dada, hingga tanda-tanda bendungan pada vena cava superior. Pemeriksaan fisik mencakup tampilan umum (*performance status*) 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.^{2,20,18}

2.1.6. Pemeriksaan Diagnostik

Tujuan dari pemeriksaan diagnostik adalah untuk menentukan jenis histopatologi kanker, lokasi tumor, serta staging yang selanjutnya diperlukan untuk menetapkan manajemen terapi. Dalam penegakan diagnosis kanker paru dapat dilakukan beberapa tindakan baik invasif maupun non invasif. Tindakan non invasif misalnya pemeriksaan sputum sitologi, pemeriksaan tumor marker seperti *Carcinoembryonic Antigen* (CEA), *Cytokeratin-19 fragments* (CYFRA-21), dan *Neuron-specific Enolase* (NSE). Tindakan invasif dalam menegakkan diagnosis kanker paru antara lain bronkoskopi, *Transthoracic Needle Aspiration* (TTNA), *Core Biopsy*, biopsi pleura, pleuroskopi, dan *Video Assistant Thoracoscopic Surgery* (VATS).²⁵



ronkoskopi adalah prosedur utama untuk mendiagnosis kanker paru. ini dapat membantu menentukan lokasi lesi primer, pertumbuhan tumor al dan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan logi, sehingga diagnosis dan stadium kanker paru dapat ditentukan.

Dalam hal menegakkan diagnosis kanker paru dengan bronkoskopi, terdapat beberapa Tindakan yang dapat dilakukan seperti *bronchoalveolar lavage* (BAL), bilasan bronkus, sikatan bronkus, *Transbronchial Needle Aspiration* (TBNA), dan *Transbronchial Lung Biopsy* (TBLB).^{21,25}

2.1.7. Penderajatan Kanker Paru

Keparahan kanker paru dapat dinilai dengan penderajatan atau *staging* dan dengan menilai tampilan pasien atau *Performance Score*. Klasifikasi stadium tumor merupakan landasan dalam memberikan perawatan bagi pasien kanker dengan tujuan memberi nomenklatur tentang tingkat anatomi penyakit yang digunakan secara konsisten di seluruh dunia, memungkinkan komunikasi yang dapat diandalkan tentang pasien, memberi pemahaman tentang tingkat penyakit di antara pasien dalam uji klinis, dan dengan demikian meningkatkan kemampuan dokter untuk membuat penilaian tentang seberapa baik strategi manajemen tertentu dan hasil terkait pasien. *Internationale Contre le Cancer* (UICC) dan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) sebagai badan badan resmi yang mendefinisikan, meninjau secara berkala, dan menyempurnakan sistem klasifikasi stadium. Pada bulan Januari 2017, edisi ke-8 dari klasifikasi stadium mulai berlaku.²⁵

Klasifikasi TNM untuk Kanker Paru Versi 8 Tahun 2017²²

T : Tumor primer

T0 : Tidak tampak lesi atau tumor primer

Tx : Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)

Tis : *Carsinoma in situ*

T1 : Ukuran ≤ 3 cm, tumor melibatkan pleura parietal atau viseral ipsilateral, dengan atau tanpa keterlibatan pleuravisceral diafragma atau mediastinal

T1a(mi) karsinoma dengan invasi minimal

T1a: ≤ 1 cm



T1b: >1 tetapi ≤2 cm

T1c: >2 tetapi ≤3 cm

T2 : Tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral dengan keterlibatan salah satu:

- Invasi pada otot diafragma
- Invasi pada parenkim paru

T2a: > 3 tetapi ≤4 cm

T2b: >4 tetapi ≤5 cm

T3 : Ukuran diameter terbesar tumor > 5 tetapi ≤7 cm, tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral dengan keterlibatan salah satu:

- Invasi fascia intratoraks
- Invasi lemak mediastinum
- Fokus soliter tumor menginvasi jaringan lunak dinding dada
- Keterlibatan pericardium non-transmural

T4 : Ukuran diameter terbesar > 7 cm, tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral dengan keterlibatan salah satu:

- Dinding dada dengan atau tanpa destruksi iga (difus/multifokal)
- Peritonium
- Pleura kontralateral
- Organ-organ mediastinum trakea, esophagus, jantung pembuluh darah besar
- Vertebrata, sumsum tulang belakang
- Permukaan dalam pericardium (dengan atau tanpa efusi perikard)

N : Metastasis ke Kelenjar Getah Bening (KGB)



: Metastasis ke KGB mediastinal sulit dinilai dari gambaran radiologi

: Tidak ditemukan metastasis ke KGB

- N1 : Metastasis ke KGB peribronkus (#10), hilus (#10), intrapulmonary (#10) ipsilateral termasuk sebaran langsung
- N2 : Metastasis ke KGB mediastinum (#2) ipsilateral dan atau subkarina (#7)
- N3 : Metastasis ke KGB peribronkial, hilus, intrapulmonari, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula

M : Metastasis ke organ lain

- M0 : Tidak ditemukan metastasis
- Mx : Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi
- M1 : Ditemukan metastasi
 - M1a : metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi perikardium
 - M1b : metastasis jauh ke satu organ luar paru (otak, tulang, hepar, ginjal atau KGB leher, aksila, suprarenal dll)
 - M1c : multiple metastasis ekstra toraks dalam 1 organ atau lebih

Performance Status (PS) pasien adalah salah satu faktor yang penting dalam perawatan kanker. Hal ini berperan baik dalam membentuk prognosis maupun dalam menentukan pengobatan terbaik untuk pasien kanker. *Performance Status* adalah skor yang memperkirakan kemampuan pasien untuk melakukan aktivitas sehari-hari tertentu tanpa bantuan orang lain. Aktivitas sehari-hari ini mencakup aktivitas dasar seperti berpakaian, makan, dan mandi, serta aktivitas yang kompleks seperti membersihkan rumah dan melakukan pekerjaan rutin. Ada 2 skala yang banyak digunakan untuk PS. Yang paling umum digunakan biasanya disebut sebagai Skala Zubrod atau ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) dan skala lain yang kadang digunakan adalah skala *Karnofsky*.

ini sering disertakan dalam penilaian dokter terhadap pasien, kriteria untuk uji klinis, dan pedoman untuk rekomendasi pengobatan standar.²⁶



Tabel 1. Penderajatan Internasional Kanker Paru Versi 8 Tahun 2017 berdasarkan sistem TNM.

Stage	T	N	M
Occult carcinoma	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIC	T3, T4	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1
IVA	Any T	Any N	M1A, M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

Dikutip dari kepustakaan 22

Ada banyak faktor yang dapat memprediksi apakah seseorang cenderung untuk sembuh dengan baik atau buruk sesuai penyakit mereka. Usia, stadium dan penyakit penyerta lain, semuanya memengaruhi prognosis, tetapi PS adalah satu variabel yang paling penting. Hal ini lebih penting daripada usia yang sebenarnya dalam memprediksi bagaimana kemungkinan pasien.



Pasien yang memiliki PS yang lebih buruk dan kapasitas fungsional yang terbatas cenderung lebih sulit menoleransi pengobatan kanker yang ketat. Pasien-pasien tersebut memiliki hasil yang kurang baik dibandingkan pasien yang lebih bugar dengan PS yang lebih baik, terlepas dari perawatan yang diberikan.²⁶

PS pasien dapat dan biasanya berubah seiring waktu. Pasien dapat mengalami perburukan PS secara bertahap seiring dengan perkembangan kanker mereka, baik akibat kanker itu sendiri maupun akibat efek samping kumulatif dari pengobatan. Di sisi lain, pengobatan yang efektif dapat mengarah pada perbaikan PS jika pasien dibatasi oleh gejala terkait kanker (dibandingkan dengan kondisi medis kronis lainnya yang tidak terkait dengan kanker) yang membaik saat kanker merespons pengobatan.²⁶

Tabel 2. Skala Performance Scale

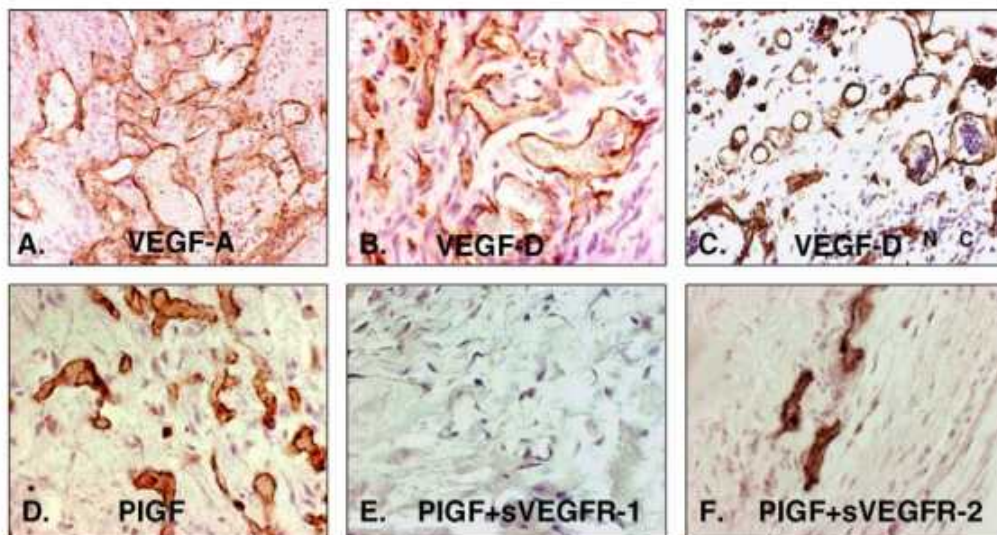
Skala Zubrod/ECOG		Skala Karnofsky	
0	Dapat melakukan aktivitas normal tanpa hambatan	100	Normal, tidak ada keluhan
		90	Dapat mengerjakan aktifitas normal, mempunyai keluhan minor atau tanda dari suatu penyakit
1	Dapat melakukan aktifitas ringan, terbatas dalam melakukan aktivitas berat, tetapi <i>ambulatory</i>	80	Dapat melakukan aktifitas normal dengan <i>effort</i>
		70	Dapat melakukan/melayani dirinya sendiri, tak dapat melakukan aktivitas normal atau kerja aktif
2	<i>Ambulatory</i> , dapat melakukan pekerjaan untuk dirinya sendiri, terbatas melakukan pekerjaan lainnya, lebih dari 50% waktu bangunnya dapat berjalan/tegak	60	<i>Ambulatory</i> , membutuhkan bantuan untuk melakukan atau melayani dirinya sendiri pada beberapa keadaan
		50	Lebih sering membutuhkan bantuan dan perlu perawatan
3	Dapat mengerjakan untuk dirinya sendiri tetapi pada aktifitas tertentu tergolek ditempat tidur atau kursi lebih dari 50% waktu bangunnya	40	Membutuhkan bantuan khusus dan <i>disable</i>
		30	<i>Severely disable</i> , perlu perawatan rumah sakit tetapi tidak mengancam kematian
Hampir-benar tergolek di tempat tidur		20	Sakit berat, perlu perawatan rumah sakit, memerlukan bantuan terapi aktif
		10	Tercancam kematian

Dikutip dari kepustakaan 26



2.2. Vascular Endothelial Growth Factor

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah regulator utama dari angiogenesis fisiologis selama embriogenesis, pertumbuhan kerangka, dan fungsi reproduksi. VEGF juga terlibat dalam angiogenesis patologis yang dikaitkan dengan tumor, gangguan neovaskular intraokular dan kondisi lainnya. VEGF adalah spesifik mitogen untuk sel endotel vaskular. Keluarga VEGF terdiri dari tujuh anggota yakni VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F dan *Placenta Growth Factor* (PlGF). Mereka memiliki struktur umum yang terdiri dari delapan residu sistein yang berjarak secara khas dalam domain homologi VEGF. Anggota-anggota ini memiliki sifat fisik dan biologis yang berbeda dan bekerja melalui reseptor tirosin kinase (RTK) spesifik VEGFR-1, VEGFR-2 dan VEGFR-3. Neuropilin-1 (Nrp-1) dan Nrp-2 adalah reseptor untuk semaphorin, tetapi mereka juga mengikat untuk beberapa anggota keluarga VEGF.^{7,27}



Gambar 2. Transfer gen VEGF yang dimediasi oleh Adenovirus : (A) VEGF-A; (B) VEGF-D; (C) VEGF-DDNDC (bentuk VEGF-D yang diproses secara proteolitik); dan (D) PlGF ke jaringan periaortik menghasilkan pembentukan pembuluh darah besar yang berkeluk-luk di adventitia; (E) transfer gen sVEGFR-1 dengan PlGF memblokir angiogenesis yang dimediasi PlGF; (F) transfer gen sVEGFR-2 dengan PlGF juga secara signifikan mengurangi angiogenesis yang dimediasi PlGF, dengan demikian menunjukkan peran dan VEGFR-2 dalam angiogenesis yang dimediasi PlGF.

Dikutip dari kepustakaan 22



Reseptor VEGF/VEGF adalah komponen kunci dalam proses kompleks angiogenesis yang juga mencakup banyak stimulator, inhibitor, dan modulator angiogenik. VEGFR-3 dan ligan-ligannya VEGF-C dan VEGF-D adalah pengatur penting limfangiogenesis, sementara PlGF telah dikaitkan dengan arteriogenesis. Saat ini, beberapa penghambat VEGF sedang menjalani uji klinis pada beberapa keganasan. Penghambatan VEGF juga sedang diuji sebagai strategi untuk pencegahan angiogenesis, kebocoran pembuluh darah, dan kehilangan penglihatan pada degenerasi makula yang berkaitan dengan usia.^{7,27}

2.2.1. VEGF-A

VEGF-A disebut juga VEGF adalah molekul kunci dalam induksi angiogenesis dan vaskulogenesis yang menyebabkan proliferasi sel, penghambatan apoptosis, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, vasodilatasi, migrasi sel inflamasi ke lokasi cedera, pembentukan tabung sel endotel, dan lainnya. VEGF menginduksi angiogenesis dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis termasuk embriogenesis, pembentukan korpus luteum, pertumbuhan tumor, penyembuhan luka, dan angiogenesis kompensasi di jantung. VEGF-A memediasi responsnya terutama dengan mengaktifkan VEGFR-1 dan VEGFR-2 tetapi juga berikatan dengan Nrp-1 dan Nrp-2. Ekspresi berlebihan dari VEGF-A menghasilkan ekspresi respon angiogenik yang jelas dan kuat di jaringan yang berbeda. Namun pembuluh darah yang dihasilkan seringkali berukuran besar, melebar dan bocor.^{7,28}

Gen VEGF-A terletak di kromosom 6p21.3 dan mengandung 8 ekson yang dipisahkan oleh 7 intron, dan dengan penyambungan alternatif VEGF *messenger ribonucleic acid* (mRNA), menciptakan panjang isoform yang berbeda yaitu VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, dan VEGF₂₀₆. Isoform ini memiliki sifat biologis yang berbeda tergantung pada struktur dan jumlahnya asam amino yang terkandung, dengan perbedaan fungsi

yang tumpang tindih dalam angiogenesis karena perbedaannya dalam mengikat sulfat dan neuropilin. Setiap isoform memiliki peran spesifik dalam angiogenesis dan pengembangan sistem vaskular.^{29,30}



VEGF-A₁₂₁ tidak berikatan dengan heparin atau matriks ekstraseluler sedangkan VEGF-A₁₆₅ memiliki kemampuan mengikat heparin sedang. VEGF-A₁₄₅ juga mengandung domain pengikatan heparin dan elemen yang memungkinkan pengikatan VEGF-A₁₄₅ ke matriks ekstraseluler. VEGF-A₁₈₉ dan VEGF-A₂₀₆ mengikat heparin lebih banyak kuat dan diasingkan dalam matriks ekstraseluler dan di permukaan sel dan kedua isoform ini mungkin kurang aktif dibandingkan VEGF-A₁₂₁ atau VEGF-A₁₆₅ secara in vivo. Ketiga bentuk sambungan VEGF-A yang disekresikan adalah VEGF-A₁₂₁, VEGF-A₁₄₅, dan VEGF-A₁₆₅ sedangkan VEGF-A₁₈₃, VEGF-A₁₈₉ dan VEGF-A₂₀₆ adalah bentuk terikat matriks. Sebagian besar sel penghasil VEGF mengekspresikan VEGF-A₁₂₁, VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₈₃ dan VEGF-A₁₈₉, tetapi VEGF-A₁₄₅ dan VEGF-A₂₀₆ tampaknya terbatas pada sel-sel yang berasal dari plasenta.²⁹

VEGF-A pada awalnya digambarkan sebagai permeabilitas pembuluh darah faktor yang disekresikan oleh garis sel karsinoma yang meningkatkan permeabilitas pada pembuluh darah kulit dan juga merangsang produksi asites. Mekanisme molekuler yang digunakan VEGF-A menginduksi efek ini tidak dikarakterisasi dengan baik. Disebutkan bahwa VEGF-A meningkatkan permeabilitas dengan mengikat ke VEGFR-2 dan kemudian mengaktifkan *guanylyl cyclase* dan cGMP melalui jalur yang bergantung pada oksida nitrat. Kadar cGMP mungkin meningkatkan permeabilitas endotel dengan meningkatkan organel vesiko-vaskular, fenestrasi dan celah transseluler. Ekstravasasi yang dimediasi VEGF-A protein cairan dan plasma, termasuk fibrin dapat berkontribusi untuk meningkatkan migrasi sel endotel dalam matriks ekstraseluler.^{7,29}

VEGF-A juga menyebabkan vasodilatasi dengan induksi sintase oksida nitrat endotel (eNOS) dan meningkatkan produksi oksida nitrat. VEGF-A meningkatkan kelangsungan hidup sel endotel dengan menginduksi ekspresi protein anti-apoptosis Bcl-2 dan A1. Tindakan VEGF-A ini mungkin terkait dengan aktivasi jalur fosfatidilinositol-3 kinase dan Bcl-2. Sebagian besar penelitian pada VEGF-A terutama berfokus pada aksinya pada sel endotel. Namun, tindakan pada jenis sel lain juga telah terjadi telah dijelaskan. VEGF-A bersifat untuk sel epitel pigmen retina dan sel Schwann. VEGF-A juga memiliki andung saraf pada neuron motorik hipoksia, dan merupakan pengubah lateral amyotrophik.^{7,29}



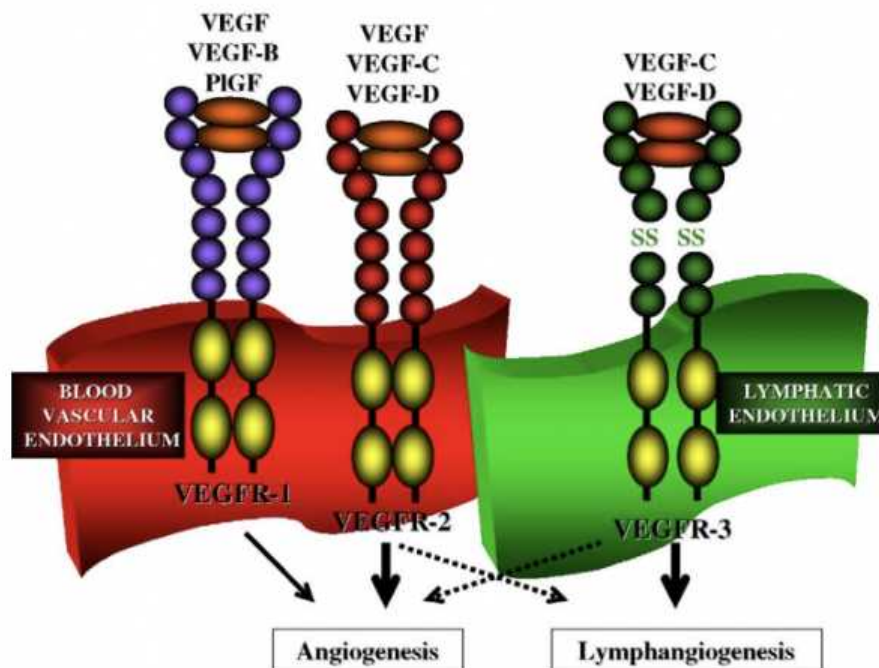
Peran VEGF-A dalam pembuluh darah proliferasi dan migrasi sel otot polos juga telah dilaporkan. VEGF-A juga dilaporkan memiliki efek hematopoietik. Hal ini menginduksi pembentukan koloni oleh himpunan bagian sel progenitor granulosit-makrofag yang matang dan mengatur kelangsungan hidup sel induk hematopoietik dengan mekanisme loop autokrin internal dan mendorong kemotaksis monosit. Ini juga memberikan aktivitas prokoagulan melalui kemampuannya untuk merangsang produksi dari inisiator kuat faktor jaringan koagulasi dalam sel endotel dan monosit.^{7,29}

2.2.2. VEGF-B

VEGF-B juga disebut faktor terkait VEGF adalah ligan untuk VEGFR-1 dan Nrp-1 dan dapat membentuk heterodimer dengan VEGF. Pada manusia, VEGF-B diekspresikan sebagai dua isoform yang berbeda, VEGF-B₁₆₇ dan VEGF-B₁₈₆. Isoform VEGF-B₁₆₇ terutama diekspresikan di sebagian besar jaringan termasuk otot rangka, miokardium dan lemak coklat dan menyumbang lebih dari 80% dari total transkrip VEGF-B. Isoform VEGF-B₁₈₆ diekspresikan pada tingkat yang lebih rendah dan hanya pada sejumlah jaringan. VEGF-B adalah ligan untuk VEGFR-1 dan Nrp-1, dan dapat terbentuk heterodimer dengan VEGF-A. Tidak ada isoform yang mengikat VEGFR-2 atau VEGFR-3. VEGF-B₁₆₇ mengikat heparan sulfat proteoglikan dan sebagian besar diasingkan di ekstraseluler matriks sementara VEGF-B₁₈₆ dapat berdifusi secara bebas.^{7,30}

VEGF-B, ditemukan pada tahun 1995, diekspresikan pada awal kehidupan embrionik, sedangkan pada orang dewasa, ditemukan di berbagai jaringan. VEGF-B berkontribusi pada pengembangan sistem kardiovaskular dan pembentukan miokardium di tahap embrionik. Gen VEGF-B manusia memiliki panjang sekitar 4000 bp, berisi delapan ekson dan enam intron, dan terletak pada kromosom 11, pita q13. Wilayah promotor VEGF-B berbeda dengan VEGF-A, dan ini mungkin menjelaskan perbedaan regulasi oleh rangsangan fisiologis. Informasi terkini mengenai peran VEGF-B sebagai faktor angiogenik pada penyakit orang dewasa sangat kontroversial. Saat ini, dianggap bahwa, pada orang dewasa, VEGF-B lebih terlibat dalam kelangsungan hidup jenis sel tertentu, seperti sel otot polos, sel, perisit, neuron (neuron motorik di sumsum tulang belakang, korteks serebra), kardiomyosit, bukan pada angiogenesis.^{7,2}





Gambar 3. Ligan dan reseptor keluarga VEGF

Dikutip dari kepustakaan 29

2.2.3. VEGF-C

VEGF-C diekspresikan secara melimpah dalam embrio jaringan, di mana perkembangan pembuluh limfatik dimulai (daerah jugularis, perimetaneprik, ketiak), sedangkan pada orang dewasa diekspresikan di jantung, ovarium, plasenta, usus, tiroid, dll. VEGF-C memiliki afinitas tinggi untuk VEGFR-3, yang diekspresikan pada sel limfatik endotel, mempromosikan limfangiogenesis. Ekspresi berlebih dari VEGF-C berkorelasi dengan jaringan pembuluh limfatik yang berkembang dengan baik, dan transfer genik VEGF-C manusia (phVEGF-C) dapat mewakili strategi terapi baru untuk pasien dengan limfedema. Data terbaru menunjukkan bahwa VEGF-C juga berikatan dengan Nrp-2, yang bertindak sebagai ko-reseptor untuk VEGFR-3 serta meningkatkannya aktivitasnya.²⁹



Gen VEGF-C terletak pada kromosom 4q34, terdiri dari lebih dari 40 kb DNA genom dan terdiri dari tujuh ekson. VEGF-C diproduksi sebagai

prekursor protein dan diaktifkan secara proteolitik di ekstraseluler ruang oleh protease untuk menghasilkan protein homodimer dengan afinitas tinggi untuk VEGFR-2 dan VEGFR-3. VEGF-C menginduksi mitogenesis, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel. Sebuah studi eksperimen transfer gen menunjukkan bahwa VEGF-C terutama merupakan faktor pertumbuhan limfangiogenik dan efek limfangiogeniknya dimediasi oleh VEGFR-3. Namun, peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang disebabkan oleh VEGF-C dimediasi oleh VEGFR-2. Gangguan pada Gen VEGF-C tikus menunjukkan bahwa faktor pertumbuhan sangat diperlukan dalam limfangiogenesis embrionik. VEGF-C juga terlibat dalam limfangiogenesis terkait tumor dan peradangan.⁷

2.2.4. VEGF-D

VEGF-D adalah glikoprotein yang disekresikan dan secara struktural 48% identik dengan VEGF-C. Di dalam embrio, ia memiliki kadar yang tinggi di paru, di mana ia terlibat dalam pengembangan pembuluh limfatik, sedangkan pada orang dewasa, VEGF-D diekspresikan di banyak jaringan termasuk endotel pembuluh darah, jantung, otot rangka, paru, dan usus. Gen VEGF-D manusia berukuran 2,0 kb dan terletak pada kromosom Xp22.31. VEGF-D manusia diproses secara proteolitik di ujung terminal-N dan terminal-C, bentuk matang mengikat dan mengaktifkan VEGFR-2 dan VEGFR-3, bersifat mitogenik untuk sel endotel dan angiogenik serta limfangiogenik in vivo. Ini memiliki afinitas untuk VEGFR-3 dan juga untuk Nrp-2. Secara eksperimental, inaktivasi gen VEGF-D hanya menghasilkan atrofi moderat dari sirkulasi limfatik, tanpa perubahan signifikan lainnya.^{29,31}

VEGF-D terdapat paling banyak di paru dan kulit selama embriogenesis. VEGF-D telah terbukti bertanggung jawab untuk proliferasi sel endotel, dan menunjukkan sifat angiogenik in vitro dan in vivo. VEGF-D dapat menginduksi pertumbuhan pembuluh limfatik dalam kehidupan dewasa sebagai respons terhadap kondisi patologis. VEGF-D dikatakan memiliki peran dalam angiogenesis tumor dan limfangiogenesis. VEGF-D mampu menginduksi angiogenesis yang signifikan limfangiogenesis di otot tungkai belakang kelinci. Dalam tumor eksperimental VEGF-D meningkatkan pertumbuhan pembuluh limfatik dan limfatis limfatik. VEGF-D, bersama dengan VEGF-C, baru-baru ini terbukti



terlibat dalam metastasis limfatik di paru intratoraks eksperimental kanker. Pada manusia, VEGF-D telah terbukti memiliki nilai prognostik untuk invasi pembuluh limfatik dan juga kelangsungan hidup pada kanker manusia tertentu.^{7,29}

2.2.5. VEGF-E

VEGF-E ditemukan dalam genom virus parapoxvirus (virus Orf) yang menginfeksi domba, kambing, dan kadang manusia, yang menghasilkan lesi kulit tipe dermatitis pustular, ditandai dengan edema lokal, vasodilatasi, keratinosit dan proliferasi sel endotel, serta melimpah infiltrasi inflamasi. Beberapa jenis virus mengkodekan varian VEGF-E yang berbeda, yang secara khusus mengikat VEGFR-2 dan Nrp-1 dan mampu merangsang mitogenesis sel endotel dan permeabilitas pembuluh darah. Ekspresi gen VEGF-E menginduksi respons angiogenik yang kuat.²⁴ VEGF-E secara signifikan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, mirip dengan VEGF-A₁₆₅, dan juga memiliki efek mitogenik pada sel endotel. Ini memiliki afinitas spesifik untuk VEGFR-2, bukan untuk VEGFR-1 dan VEGFR-3.^{7,29}

2.2.6. VEGF-F

Baru-baru ini, anggota ketujuh dari keluarga VEGF yakni VEGF-F diidentifikasi dari bisa ular (viper). VEGF-F terdiri dari dua protein terkait VEGF yang disebut vammin (110 residu) dan VR-1 (109 residu) yang memiliki struktur primer 50% identitas dengan VEGF-A₁₆₅ dan berikatan secara selektif dengan VEGFR-2. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa VEGF-F memiliki struktur yang sama dengan VEGF mamalia dan mampu menginduksi permeabilitas pembuluh darah serta menurunkan tekanan darah. VEGF-F mengandung pengikatan heparin terminal-C yang pendek wilayah dan peptida terminal-C dari VEGF-F, menunjukkan penyumbatan spesifik aktivitas VEGF-A₁₆₅ baik secara in vitro maupun in vivo.⁷

2.2.7. Placenta Growth Factor (PIGF)



aktor pertumbuhan plasenta (PIGF) adalah anggota keluarga VEGF yang kali diidentifikasi dalam plasenta. PIGF terlibat dalam pertumbuhan dan angiogenesis trofoblas, invasi trofoblas dan implantasi blastosis, selanjutnya

ditemukan di mukosa rahim pada stroma ibu sel desidua, epitel kelenjar dan luminal uterus, sekresi kelenjar, sel stroma prekursor di fase sekresi dari siklus uterus, serta di jantung, paru, dan kulit (keratinosit, endotel pembuluh kulit). Gen PIGF manusia telah dipetakan ke kromosom 14q24. Urutan pengkodean PIGF dikodekan oleh tujuh ekson yang mencakup interval DNA sepanjang 800-kb.^{7,29}

Terdapat empat isoform yaitu PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3 dan PIGF-4. Homodimer PIGF mengikat VEGFR-1 dan Nrp-1, sedangkan heterodimerisasi PIGF dengan VEGF mungkin terjadi. PIGF-1 dan PIGF-3 adalah non-heparin, mengikat isoform difus yang dapat berdifusi. PIGF-2 dan PIGF-4 memiliki pengikatan heparin domain. PIGF memediasi efeknya melalui VEGFR-1. PIGF-2 juga mampu mengikat Nrp-1 dan Nrp-2 karena penyisipan 21 asam amino dasar pada karboksi terminus, sementara PIGF-1 dan PIGF-3 tidak memiliki asam amino ini sisipkan. Hasil yang tersedia dari studi in vitro tentang peran angiogenik dari PIGF tidak konsisten.⁷

Aktivasi VEGFR-1 oleh PIGF atau VEGF menginduksi profil ekspresi gen yang berbeda dan fosforilasi residu tirosin yang berbeda dalam tirosin domain kinase (TK) dari VEGFR-1, sementara gabungan pemberian faktor-faktor ini meningkatkan dorongan angiogenesis VEGF. Hal ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa heterodimer PIGF/VEGF mengikat VEGFR-2 dan juga heterodimer VEGFR-1/VEGFR-2 secara in vitro. Dalam beberapa penelitian, PIGF yang mengikat ke VEGFR-1 gagal menghasilkan pertumbuhan sel endotel dan angiogenesis, sementara penelitian lain menunjukkan bahwa pensinyalan PIGF/VEGFR-1 mempromosikan kelangsungan hidup sel endotel dan angiogenesis.³¹

Di plasenta dan dalam tumor yang mengekspresikan PIGF-1, peningkatan kadar PIGF menghambat pertumbuhan sel endotel. PIGF memiliki efek langsung pada sel endotel, baik dengan menginduksi pensinyalannya sendiri maupun dengan memperkuat angiogenesis yang digerakkan oleh VEGF. Ekspresi berlebih PIGF-2 menghasilkan produksi angiogenesis yang signifikan dalam jaringan yang

Beragam mekanisme dimana PIGF dapat meningkatkan angiogenesis ransduksi sinyal intraseluler melalui VEGFR, meningkatkan fraksi VEGF- tersedia untuk diaktifkan VEGFR-2 dengan menggeser VEGF-A dari



'wastafel VEGFR-1', aktivasi VEGFR-1 oleh PIGF menghasilkan transfosforilasi intermolekuler VEGFR-2 yang dapat meningkatkan angiogenesis yang dimediasi VEGF-A, dan pembentukan heterodimer PIGF/VEGF-A, yang dapat bekerja melalui VEGFR-1 / VEGFR-2.⁷

2.3. Reseptor VEGF (VEGFR)

VEGF berikatan dengan reseptor tirosin kinase yang memiliki tiga domain yaitu domain ekstraseluler untuk pengikatan VEGF, domain transmembran dan domain intraseluler dengan aktivitas tirosin kinase. VEGF mengikat domain reseptor ekstraseluler, mempromosikan aktivasi enzim tirosin kinase di intraseluler domain reseptor, yang memfosforilasi tirosin residu, sehingga mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan intraseluler. Terdapat tiga jenis reseptor VEGF yakni VEGFR-1, VEGFR-2 dan VEGFR-3. Anggota keluarga VEGF juga dapat berinteraksi dengan protein lain, seperti seperti neuropilin, integrin, cadherin, atau proteoglikan heparan sulfat. Neuropilin-1 (Nrp-1) dan neuropilin-2 (N-2) adalah reseptor non-tirosin kinase dan mereka secara selektif menempel pada sub tipe atau isoform VEGF tertentu (seperti VEGF-A₁₆₅).^{29,32}

2.3.1. VEGFR-1

VEGFR-1 diekspresikan dalam sel endotel serta osteoblas, monosit/makrofag, perisit, trofoblas plasenta, sel mesangial ginjal dan juga di beberapa sel punca hematopoietik. VEGFR-1 terdiri dari tujuh domain homologi imunoglobulin ekstraseluler (Ig), satu wilayah transmembran dan domain tirosin kinase intraseluler yang diinterupsi oleh domain sisipan kinase. VEGFR-1 mengikat VEGF-A, VEGF-B dan PIGF dengan afinitas tinggi. VEGFR-1 hanya mentransmisikan mitogenik yang lemah sinyal di sel endotel, namun diketahui dapat membentuk heterodimer dengan VEGFR-2, membentuk kompleks dengan sifat pensinyalan yang lebih kuat.^{7,29}



ktivasi VEGFR-1 setidaknya oleh PIGF juga dapat meningkatkan esis, mungkin melalui crosstalk intraseluler dengan VEGFR-2. VEGFR-1 dengan kemotaksis monosit dan juga terlibat dalam perekrutan dan

kelangsungan hidup sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang. Ekspresi VEGFR-1 diregulasi selama angiogenesis dan juga oleh hipoksia, tidak seperti VEGFR-2 dan VEGFR-3. Bentuk VEGFR-1 yang dapat larut (sVEGFR-1), yang terdiri dari domain ekstraseluler VEGFR-1, mampu menghambat aksi VEGF pada manusia dan tikus.^{7,29,31}

Ekspresi VEGFR-1 diatur selama angiogenesis dan juga oleh hipoksia, tidak seperti VEGFR-2 dan VEGFR-3. Selama perkembangannya, VEGFR-1 pertama kali diekspresikan dalam angioblas dan di endotelium, meskipun kurang kuat dari VEGFR-2. Ekspresi VEGFR-1 mereda selama perkembangan embrionik. Aktivasi domain VEGFR-1 tirosin kinase adalah persyaratan untuk migrasi monosit. Selain itu, angiogenesis yang dimediasi VEGFR-1 serta arteriogenesis telah terbukti bergantung pada monosit, dan angiogenesis selama pertumbuhan tumor eksperimental setidaknya sebagian dihambat oleh antibodi anti-VEGFR-1.⁷

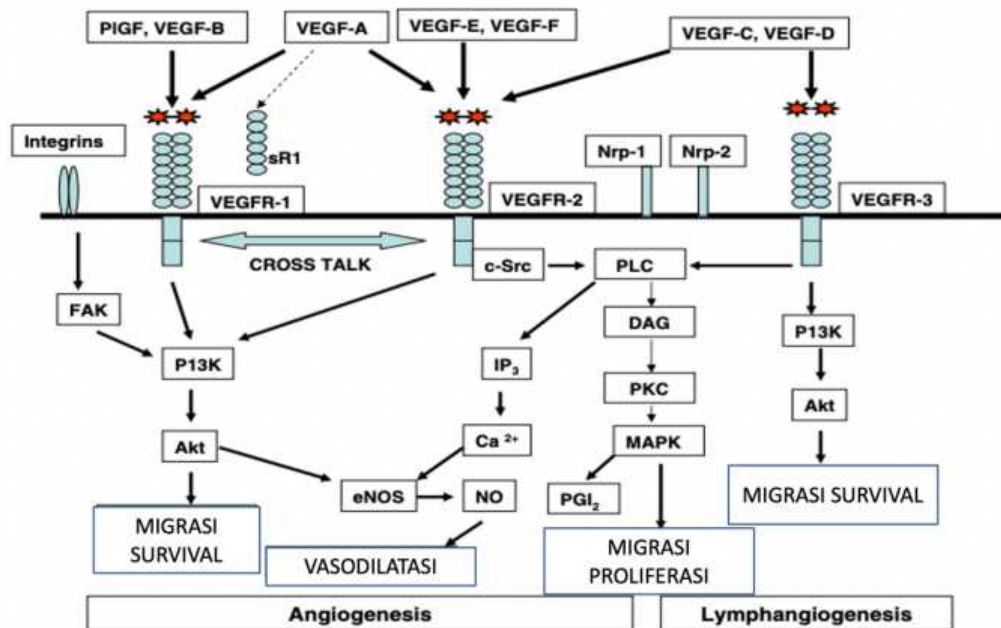
2.3.2. VEGFR-2

Struktur keseluruhan VEGFR-2 serupa dengan VEGFR-1. VEGFR-2 mengikat VEGF, VEGF-C dan VEGF-D. Meskipun pengikatan afinitas VEGF terhadap VEGFR-2 lebih rendah dari itu untuk VEGFR-1, aktivasi selektif VEGFR-1 dan VEGFR-2 telah menunjukkan bahwa VEGFR-2 adalah reseptor utama yang mentransmisikan sinyal VEGF di sel endotel. Jalur pensinyalan VEGFR-2 sangat penting dalam membawa efek tentang VEGF termasuk vasodilatasi, migrasi endotel dan proliferasi sel. Selain sel endotel, VEGFR-2 juga diekspresikan oleh sel progenitor endotel yang bersirkulasi, sel saluran pankreas, sel progenitor retina, megakariosit, sel saraf, osteoblas, dan sel punca hematopoietik.^{7,31}

Selama pengembangan VEGFR-2 diekspresikan oleh endoderm primitif dan angioblas embrionik seperti pada pembuluh darah angiogenik. Ekspresi VEGFR-2 diatur dalam sel endotel pembuluh darah dewasa. Di sisi lain, penyerapan VEGF menghasilkan downregulasi VEGFR-2 dan kematian apoptosis

terap beberapa sel endotel kapiler in vivo. Selain itu, VEGFR-2 dapat dikaitkan ketergantungan pada integrin migrasi sel endotel, karena membentuk kompleks dengan integrin $\alpha_v\beta_3$ setelah mengikat VEGF. Interaksi antara VEGFR-2 dengan $\alpha_v\beta_3$ integrin, adhesi sel-sel molekul juga telah dijelaskan.³¹





Gambar 4. Jalur pensinyalan untuk VEGFR, memiliki tujuh domain mirip Ig ekstraseluler

Dikutip dari kepustakaan 7

2.3.3. VEGFR-3

VEGFR-3 mengikat VEGF-C dan VEGF-D. Pada manusia, penyambungan alternatif dari gen VEGFR-3 menghasilkan dua isoform VEGFR3 yang berbeda dalam C-terminini . VEGFR-3 ada di semua endotel selama perkembangan tetapi pada orang dewasa menjadi terbatas pada limfatik sel endotel dan sel endotel pembuluh darah tertentu. Studi knockout dan perkembangannya menunjukkan bahwa pensinyalan VEGFR-3 sangat penting untuk pengembangan pembuluh darah selama tahap embrionik tetapi menjadi berlebihan pada pembuluh darah dewasa. VEGFR-3 diregulasi pada sel endotel pembuluh darah dalam kondisi patologis seperti pada tumor vaskular dan di pinggiran padat tumor. Jalur pensinyalan VEGFR-3 sangat penting dalam proses limfangiogenesis .^{7,31}



europilin

europilin (Nrp), Nrp-1 dan Nrp-2, berperan dalam imunologi dan angan saraf tetapi juga terlibat dalam angiogenesis. Neuropilin mengikat

kelas 3 semaphorin, yang merupakan molekul yang disekresikan yang memediasi sinyal selama pemanduan akson neuron. Nrp-1 juga mengikat VEGF-A, VEGF-B dan PIGF sementara Nrp-2 mengikat VEGF-A, VEGFC dan PIGF. NRP-1 bertindak sebagai reseptor bersama yang meningkatkan interaksi VEGF-VEGFR-2, membentuk kompleks dengan VEGFR-1 dan menambah angiogenesis tumor in vivo.^{7,31}

Ekspresi berlebih dari Nrp-1 di tikus *chimeric* menyebabkan pembentukan kapiler yang berlebihan dan perdarahan selain malformasi jantung. Hal ini mengacu bahwa Nrp-1 diperlukan untuk perkembangan kardiovaskular karena mengatur tingkat VEGF-A₁₆₅. Dalam embrio anak ayam, ekspresi Nrp-1 endotel sebagian besar terbatas pada arteri, sedangkan Nrp-2 terutama menandai pembuluh darah vena, yang menunjukkan peran dalam memediasi identitas sel endotel arteri atau vena. Nrp-2 diekspresikan juga pada sel endotel limfatik, dan Nrp-2 yang bermutasi menginduksi kelainan dalam pembentukan pembuluh limfatik kecil dan kapiler limfatik pada tikus. Diperkirakan bahwa Nrp-1 diperlukan untuk perkembangan kardiovaskular karena mengatur tingkat VEGF-A₁₆₅.^{7,29,31}

2.4. VEGF pada Angiogenesis

Angiogenesis merupakan prosedur kompleks, melibatkan perubahan struktur yang ada dan mobilisasi sel progenitor. Pada awalnya, di bawah pengaruh VEGF, terjadi kehilangan hubungan antara sel endotel dan produksi oksida nitrat. Kedua prosedur ini masing-masing menyebabkan peningkatan permeabilitas dan vasodilatasi. Selain itu, VEGF menginduksi ekspresi protease (misalnya, MMP) yang melarutkan matriks ekstraseluler di sekitar pembuluh darah. Proteolisis matriks ekstraseluler melepaskan molekul pro-angiogenik tambahan dan menciptakan ruang untuk terbentuknya pembuluh darah baru. Rangkaian peristiwa ini diikuti oleh migrasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel yang dirangsang oleh VEGF. VEGF juga mendorong pertumbuhan pembuluh ng terbentuk.⁶



VEGF mendorong perekrutan sel progenitor endotel dan sel turunan tulang lainnya ke tempat di mana pembuluh darah baru terbentuk. Sel-

sel ini menyediakan *reservoir* sel pembelahan dan sumber tambahan faktor pro-angiogenik. VEGF juga bekerja secara sinergis dengan faktor pro-angiogenik lainnya, seperti faktor *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF).⁶

Dalam kondisi normal, pembuluh darah yang baru terbentuk diubah menjadi bentuk matang agar berfungsi dengan baik. Namun, karena sinyal angiogenik abnormal pada pembuluh darah tumor, proses ini tidak sempurna. Akibatnya, pembuluh darah tumor sangat bervariasi dalam lebar dan panjang dan sering berliku-liku, datar, atau non-terminal dan menunjukkan hilangnya karakteristik morfologi arteriovenosa. Telah dihipotesiskan bahwa ketika lingkungan hipoksia berlanjut, ada kekuatan selektif yang mendukung sub tipe sel yang lebih ganas dalam tumor dan menyebabkan proliferasi sel tumor. Selain itu, sifat tidak teratur dari pembuluh tumor ini menghalangi penggunaan obat antikanker yang tepat.⁶

2.5. Jalur VEGF pada Kanker Paru

Setiap jaringan yang sedang tumbuh membutuhkan suplai darah yang cukup sebagai alat pendukung metabolisme untuk bertahan hidup dan mempertahankan pertumbuhannya, begitupun dengan keganasan. Kebutuhan tersebut dipenuhi melalui pembentukan pembuluh darah baru yang tumbuh dari sirkuit mikrosirkulasi yang ada. Pada tumor proses tersebut disebut dengan angiogenesis. Angiogenesis dikenal secara universal sebagai ciri khas kanker (*hallmark of cancer*) dan dengan catatan khusus, diketahui bahwa proses tersebut mulai terjadi pada tahap awal karsinogenesis. Dalam kondisi normal, angiogenesis diatur dengan ketat dan regulasinya didasarkan pada keseimbangan faktor pro-angiogenik dan anti-angiogenik.^{6,33}

Sel-sel kanker mengaktifkan sakelar angiogenik terutama dengan mengaktifkan produksi sejumlah faktor pro-angiogenik, yang paling penting di antaranya adalah VEGF, yang bertindak secara parakrin dan mengaktifkan angiogenik di dalam tumor. Tingkat angiogenesis yang dinyatakan *mean vascular density* (MVD) atau kepadatan vaskular rata-rata yang i antara tumor yang berbeda dan bergantung pada kaskade pensinyalan npleks antara tumor dan sel stroma. VEGF merupakan faktor penting



penginduksi banyak langkah angiogenesis, memainkan peran penting dalam banyak hal fisiologis maupun patologis yang melibatkan angiogenesis.^{6,34}

VEGF diproduksi oleh berbagai tipe sel termasuk sel endotel, hematopoiesis, dan sel stroma, Ekspresi berlebih VEGF dan/atau kadar serum VEGF yang tinggi telah dilaporkan baik pada KPKBSK maupun KPKSK. Sebuah studi dari Watsuyama dkk melaporkan peningkatan kadar VEGF dan faktor koagulasi-fibrinolisis pada pasien dengan kanker paru stadium lanjut, hubungan VEGF dengan sistem koagulasi-fibrinolisis in vivo, dan korelasi kadar VEGF dengan hipoksia sistemik pada pasien dengan kanker paru. Pengukuran kadar VEGF serum mungkin berguna untuk mengevaluasi paru perkembangan kanker.^{6,9,11}

Studi Charpidou dkk menemukan bahwa kadar VEGF ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada *Bronchoalveolar Lavage Fluid* (BALF) daripada di dalam plasma. Hal ini menunjukkan bahwa VEGF diproduksi secara lokal di dalam saluran napas dan produksi saluran napas tersebut tidak proporsional dengan produksi sistemik. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa kadar VEGF dalam BALF dapat berfungsi sebagai tambahan penting untuk bronkoskopi dalam diagnosis banding kanker paru. Pengukuran VEGF dalam BALF mungkin berguna untuk diagnosis banding pasien dengan massa paru soliter, namun masih perlu dipelajari pada kelompok yang lebih besar untuk menjelaskan manfaatnya di klinik.¹⁰

2.5.1. Ekspresi VEGF pada Kanker Paru

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah mediator utama angiogenesis pada kanker paru, dan jalurnya merupakan salah satu dari dua rejimen terapi target yang saat ini digunakan sebagai terapi kanker paru selain jalur EGFR. Semua kanker paru baik KPKBSK dan KPKSK mengekspresikan VEGF secara menyimpang. Adenokarsinoma memiliki ekspresi VEGF tertinggi, dan MVD berkorelasi dengan tingkat ekspresi VEGF di KPKBSK. Analisis Western mendeteksi ekspresi VEGFR-2 yang tinggi di KPKSK. Produksi VEGF ini dimulai dan dipertahankan oleh faktor yang sama yang menyebabkan ekspresi berlebih VEGF pada semua kanker manusia lainnya.^{34,35,36}



Ekspresi transkrip dan protein VEGF telah dijelaskan dalam beberapa garis sel KPKBSK manusia. Tingkat protein VEGF bervariasi pada tiap garis sel. Beberapa penelitian berbeda melaporkan bahwa VEGFR yang diekspresikan dan diaktifkan di garis sel KPKBSK mengindikasikan bahwa loop autokrin mungkin aktif dalam sel-sel tersebut. Ekspresi VEGF dan VEGFR2 terfosforilasi juga telah diamati pada garis sel KPKSK, menunjukkan bahwa VEGF dapat mempertahankan fungsi seluler di KPKSK melalui mekanisme autokrin. Faktor pertumbuhan juga menyebabkan peningkatan transkripsi VEGF, ekspresi protein, dan sekresi protein dalam sel kanker paru. Dalam hal ini telah ditunjukkan bahwa pertumbuhan *Epidermal Growth Factor* (EGF) distimulasi dalam transkripsi sel KPKBSK dan sekresi VEGF melalui aktivasi pensinyalan protein STAT3.³⁵

Berbagai faktor lingkungan misalnya hipoksia, faktor pertumbuhan, dan faktor genetik/epigenetik (onkogen/gen penekan tumor) mengatur ekspresi VEGF pada kanker. Hipoksia terjadi pada tumor yang sedang tumbuh dan merangsang angiogenesis melalui peningkatan regulasi *Hypoxia Inducible Factor-1* (HIF-1), yang pada gilirannya mendorong ekspresi banyak faktor pro-angiogenik. Peningkatan ekspresi HIF adalah pendorong utama ekspresi VEGF dalam berbagai tumor manusia, termasuk kanker paru. Pensinyalan HIF-1 α yang lebih tinggi meningkatkan produksi VEGF pada kanker paru. Dalam garis sel kanker paru dengan potensi metastasis tinggi, hipoksia secara nyata menginduksi mRNA VEGF melalui regulasi konstitutif HIF-1 α .^{35,36}

Perubahan genetik pada onkogen dan gen penekan tumor yang terkait dengan transformasi onkogenik juga menginduksi ekspresi VEGF. Dalam hal ini, mutasi EGFR telah berkorelasi dengan peningkatan regulasi VEGF pada kanker paru dalam studi praklinis. Faktanya, sel KPKBSK dengan mutasi EGFR mengeluarkan lebih banyak VEGF dibandingkan sel KPKSBS dengan EGFR tipe *wild*. Ekspresi onkogen *Rat Sarcoma Proto-oncogene* (RAS) yang teraktivasi juga berkorelasi dengan ekspresi berlebih VEGF pada berbagai jenis tumor. Namun, dalam kanker paru, korelasi antara ekspresi mutan RAS dan VEGF masih sial. Sedangkan pada pasien KPKBSK, tingkat ekspresi VEGF yang korelasi dengan mutasi KRAS.³⁵



Tabel 3. Faktor regulasi ekspresi VEGF pada kanker paru

Gen	Peran Fungsi	Aksi pada Ekspresi VEGF
HIF-1a	Faktor Transkripsi	Upregulasi ekspresi mRNA VEGF yang diinduksi HIF-1 α pada karsinoma paru <i>Lewis</i> dan garis sel KPKSK
SP-1	Faktor Transkripsi	Ekspresi SP-1 mengatur ekspresi VEGF, baik dalam kondisi normoksia maupun hipoksia dalam sel KPKBSK
EGR-1	Faktor Transkripsi	EGR-1 secara langsung mengatur ekspresi VEGF, melalui mekanisme yang bergantung pada HIF-1 α dan mekanisme independen HIF-1 dalam sel KPKBSK
c-Myc	Faktor Transkripsi	Ekspresi berlebih dari c-Myc yang menurunkan regulasi mRNA dan protein VEGF dalam garis sel KPKSK
EGF	Faktor Pertumbuhan	EGF merangsang produksi protein VEGF yang merangsang sel kanker karsinoma paru mukoepidermoid ini
HRG	Faktor Pertumbuhan	HRG merangsang sekresi og VEGF dalam garis sel KPKBSK
TGFβ	Faktor Pertumbuhan	TGF β yang diregulasi mRNA VEGF dalam sel karsinoma paru
TNFα	Sitokin	TNF α meningkatkan ekspresi protein VEGF pada sel karsinoma paru
IL-17	Sitokin	IL-17 meningkatkan ekspresi protein VEGF yang diregulasi dalam garis sel KPKBSK melalui aktivasi pensinyalan STAT3
EGFR (mutasi)	Reseptor Tyrosine Kinase	Sekresi VEGF meningkat pada garis sel KPKBSK mutan EGFR
MMP-2	Matrix Metalloproteinase	Inaktivasi transkripsi MMP-2 mengurangi ekspresi VEGF dan VEGFR2 yang dimediasi oleh integrin- α v β 3 yang dimediasi oleh PI3K/AKT pada sel kanker paru
RAS (mutasi)	GTPase	Analisis terhadap 14 garis sel KPKBSK menunjukkan tidak ada korelasi antara ada/tidaknya mutasi RAS dan ekspresi mRNA VEGF Pada pasien KPKBSK, tingkat ekspresi VEGF yang tinggi berkorelasi dengan adanya mutasi KRAS
miR-126	miRNA	miR126 secara negatif mengatur ekspresi VEGF dalam garis sel adenokarsinoma paru
miR-497	miRNA	Penipisan miR-497 meningkatkan kadar protein VEGF dalam garis KPKBSK
miR-29c	miRNA	Ekspresi berlebih dari miR-29c menurunkan kadar mRNA dan protein VEGF yang diregulasi
Gen	Peran fungsional	Tindakan pada Ekspresi VEGF
HIF-1a	Faktor Transkripsi	Upregulasi ekspresi mRNA VEGF yang diinduksi HIF-1 α pada karsinoma paru Lewis dan garis sel KPKBSK
SP-1	Faktor Transkripsi	Ekspresi SP-1 mengatur ekspresi VEGF, baik dalam kondisi normoksia maupun hipoksia dalam sel KPKBSK
	Faktor Transkripsi	EGR-1 secara langsung mengatur ekspresi VEGF, melalui mekanisme yang bergantung pada HIF-1 α dan mekanisme independen HIF-1 dalam sel KPKBSK



c-Myc	Faktor Transkripsi	Ekspresi berlebih dari c-Myc yang menurunkan regulasi mRNA dan protein VEGF dalam garis sel KPKSK
EGF	Faktor Pertumbuhan	EGF merangsang produksi protein VEGF yang merangsang sel kanker karsinoma paru mukoepidermoid ini
HRG	Faktor Pertumbuhan	HRG merangsang sekresi VEGF dalam garis sel KPKBSK
TGFβ	Faktor Pertumbuhan	TGFβ yang diregulasi mRNA VEGF dalam sel karsinoma paru
TNFα	Sitokin	TNFα meningkatkan ekspresi protein VEGF pada sel karsinoma paru
IL-17	Sitokin	IL-17 meningkatkan ekspresi protein VEGF yang diregulasi dalam garis sel KPKBSK melalui aktivasi pensinyalan STAT3
EGFR (mutant)	Reseptor Tirosin Kinase	Sekresi VEGF meningkat pada garis sel NSCLC mutan EGFR
MMP-2	Matriks Metalloproteinase	Inaktivasi transkripsi MMP-2 mengurangi ekspresi VEGF dan VEGFR2 yang dimediasi oleh integrin-αvβ3 yang dimediasi oleh PI3K/AKT pada sel kanker paru
RAS (mutant)	GTPase	Analisis terhadap 14 garis sel KPKBSK menunjukkan tidak ada korelasi antara ada/tidaknya mutasi RAS dan ekspresi mRNA VEGF Pada pasien KPKBSK, tingkat ekspresi VEGF yang tinggi berkorelasi dengan adanya mutasi KRAS
miR-126	miRNA	miR126 secara negatif mengatur ekspresi VEGF dalam garis sel adenokarsinoma paru
miR-497	miRNA	Penipisan miR-497 meningkatkan kadar protein VEGF dalam garis KPKBSK
miR-29c	miRNA	Ekspresi berlebih dari miR-29c menurunkan kadar mRNA dan protein VEGF yang diregulasi

HIF-1α : *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*; EGR-1: *Early Growth Response 1*; HRG : Heregulin; TGFβ : *Transforming Growth Factor Beta*; TNFα : *Tumor Necrosis Factor Alpha*; IL-17 : *Interleukin-17*; MMP-2 : *Matrix Metalloproteinase 2*

Dikutip dari kepustakaan 29

Baru-baru ini, ekspresi VEGF ditemukan diatur oleh mikro RNA (miRNA). Tingkat ekspresi miR-126 yang rendah atau tidak ada, ditemukan di beberapa garis sel kanker paru di mana VEGF diekspresikan secara berlebihan. miR-126 juga mampu menghambat tumorigenitas dan ekspresi protein VEGF pada xenografts kanker paru. miR-497 ditemukan untuk menghambat translasi VEGF pada garis sel KPKBSK, dan penipisannya meningkatkan pertumbuhan dan sel yang diperantarai VEGF. Ekspresi berlebih miR-29c dilaporkan kan regulasi ekspresi VEGF pada tingkat mRNA dan protein dalam sel



adenokarsinoma paru. Menariknya, transfeksi sel KPKBSK dengan ekspresi vektor yang mengandung VEGF hampir sepenuhnya menyelamatkan penekanan proliferasi, migrasi, invasi, dan angiogenesis yang diinduksi oleh miR-29c. Data ini menunjukkan bahwa miRNA memainkan peran penting dalam memodulasi ekspresi VEGF dan efek biologisnya pada sel kanker paru.³⁵

2.5.2. Aksi VEGF pada kanker paru

Aksi VEGF dalam pengaturan karsinogenesis di paru tidak berbeda secara signifikan dari pengaturan karsinogenesis di organ lain dan dalam angiogenesis secara umum. Aksi utama dari VEGF meliputi promosi kelangsungan hidup sel endotel, proliferasi dan migrasi, melonggarkan persimpangan antar sel yang mengarah pada peningkatan permeabilitas vaskular dan perekrutan progenitor endotel dan sel lainnya. VEGF menginduksi ekspresi kemokin CXCL12 oleh miofibroblast, yang mengarah pada akumulasi monosit/makrofag di dalam tumor. Sel-sel ini merupakan bagian dari infiltrasi inflamasi reaktif tumor, yang selanjutnya membantu pertumbuhannya. Ekspresi berlebihan dari VEGF menciptakan rangsangan dalam melanjutkan angiogenesis. Namun, pembuluh darah baru yang terbentuk belum matang, tidak teratur dan tidak normal dalam bentuk dan fungsi, menunjukkan ekspresi protein membran yang abnormal.^{6,35}

Peradangan merupakan faktor penting tentang lingkungan mikro tumor dan *cross-talk* seluler. Ekspresi siklooksigenase 2 (COX-2) yang tinggi pada KPKBSK terbukti meningkatkan pensinyalan EGFR, sebagian melalui produksi prostaglandin E2 (PGE2), yang pada gilirannya akan menyebabkan peningkatan ekspresi VEGF dan meningkatkan potensi angiogenik yang meningkat. Jalur EGFR sering dideregulasi pada KPKBSK dan menyatu di beberapa titik dengan jalur VEGF yang kemudian menginduksi angiogenesis. Aktivasi EGFR dapat meningkatkan produksi VEGF dan peningkatan pensinyalan EGFR menyebabkan peningkatan angiogenesis serta penurunan kelangsungan hidup, dan keterkaitannya dengan jalur VEGF telah membentuk dasar pemikiran dari konsep blokade ganda yaitu penghambatan jalur EGFR dan VEGF.^{6,37}



ukti yang terkumpul menunjukkan bahwa VEGF dapat bekerja secara pada sel kanker, memengaruhi fungsi tumor yang berbeda, terlepas dari esis. Faktanya, VEGF mendorong perkembangan dan progresi tumor

melalui mekanisme autokrin dan/atau parakrin, berinteraksi dengan reseptor serumpun mereka yang diekspresikan pada tumor sel. Pada kanker paru, sebagian besar penelitian dieksplorasi dan mengkarakterisasi pensinyalan VEGF autokrin, meskipun juga VEGF parakrin yang diproduksi oleh sel-sel lingkungan mikro tumor mungkin memiliki efek biologis.³⁵



Gambar 5. Aksi VEGF pada angiogenesis

Dikutip dari kepustakaan 6

Efek VEGF dalam migrasi dan invasi sel kanker paru telah dieksplorasi baru-baru ini dalam studi praklinis. Beberapa studi menunjukkan bahwa baik rekombinan dan endogen VEGF tidak mampu mempertahankan migrasi sel , sedangkan penelitian lain menunjukkan peran VEGF dalam memediasi dan invasi sel kanker paru. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa dengan VEGF menghasilkan peningkatan yang sederhana namun



signifikan dalam kemampuan migrasi garis sel KPKBSK yang diperkuat VEGFR2, sedangkan tidak mempengaruhi migrasi sel kanker paru yang tidak diperkuat VEGFR2. Selain itu, *knockdown* ganda Nrp-1 dan Nrp-2 menginduksi penurunan yang lebih besar dalam kemotaksis sel KPKBSK dibandingkan dengan *knockdown* tunggal, menunjukkan bahwa Nrp memiliki peran penting dalam migrasi sel KPKBSK yang dimediasi VEGF.³⁵

2.6. Terapi Anti-VEGF

Terapi anti-angiogenik adalah kemoterapi yang relatif baru dan termasuk terapi target dalam area yang lebih luas. Terapi ini berasal dari fakta bahwa semua kanker pada manusia yang relevan secara klinis bergantung pada pembentukan dan pemeliharaan pembuluh darah, yang pada gilirannya dicapai melalui pasokan konstan molekul pro-angiogenik oleh tumor itu sendiri atau sel stroma. Terapi anti-angiogenik terutama terdiri dari antibodi monoklonal (mAbs) dan *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI). Kelas obat pertama berikatan dengan molekul dengan spesifisitas tinggi dan menonaktifkan angiogenesis dengan cara menghalangi adhesinya ke reseptor yang relevan, sedangkan kelas yang kedua terdiri dari molekul kecil yang diproduksi untuk mengikat reseptor tirosin kinase dan secara stereotaktik menghambat apa pun aktivitas kinase.⁶

Terdapat obat-obatan dari kedua kelas tersebut dengan label anti-VEGF, karena menargetkan molekul VEGF atau VEGFR. Terkait mekanisme kerjanya, diharapkan bahwa efek langsung dari obat ini adalah pengurangan pertumbuhan dan pembentukan pembuluh darah dan penghancuran moderat pembuluh darah tumor yang ada. Namun, data terbaru menunjukkan bahwa pengobatan anti-VEGF lebih tepatnya mengarah pada normalisasi pembuluh darah tumor. Hal ini berarti bahwa, di bawah pengaruh pengobatan, pembuluh darah di dalam tumor memperoleh fenotipe yang lebih matang atau normal. Sebagai contoh, peningkatan cakupan perisit, dan ruang struktur membran mendekati fenotipe

ini pada gilirannya menyebabkan peningkatan pengiriman oksigen dan tan ke tumor, sehingga mengangkat hipoksia lokal (yang mengarah ke klon tumor yang lebih agresif) dan amplifikasi efisiensi kemoterapi.^{6,37}



Perlu dicatat bahwa blokade VEGF dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan dan toksisitas, karena VEGF adalah mediator penting angiogenesis juga pada jaringan sehat. Akibatnya, obat anti-VEGF dapat menyebabkan kerusakan endotel yang merupakan faktor utama di balik banyak efek buruk blokade VEGF. Efek samping ini termasuk perdarahan dan kejadian trombotik, hipertensi, leukopenia dan limfopenia, proteinuria dan hipotiroidisme. Ketika obat anti-VEGF dikombinasikan dengan rejimen kemoterapi standar, toksisitas total meningkat dan melebihi rejimen kemoterapi klasik. Dengan demikian, harus selalu dipastikan bahwa manfaat obat baru lebih besar daripada toksisitasnya. Faktor tambahan yang juga sering dipertimbangkan adalah efektivitas biaya.^{6,37}

Tabel 4. Anti-VEGF saat ini dan efikasinya pada kanker paru

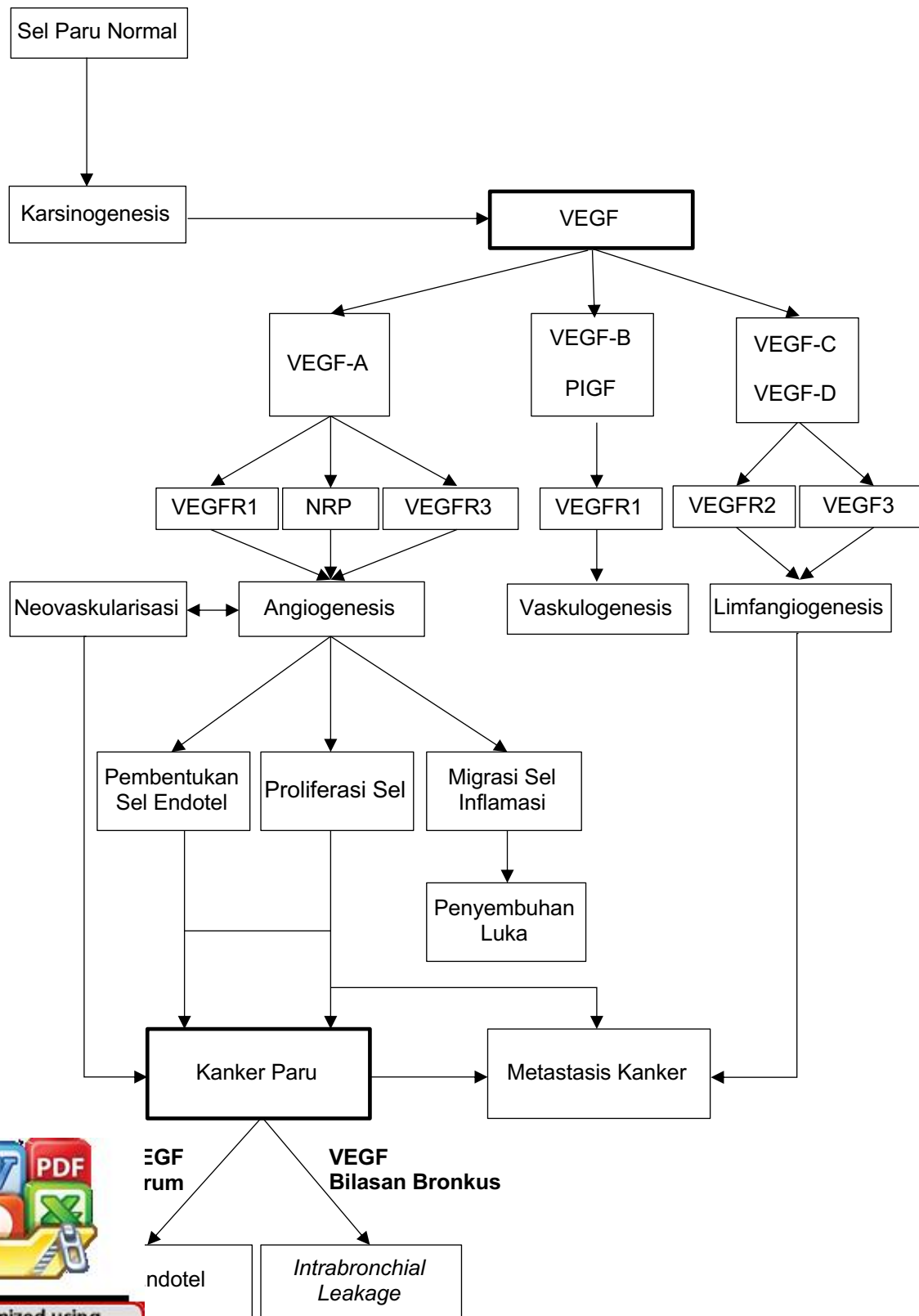
Nama Obat	Tipe Obat	Efek Obat
Bevacizumab	Antibodi monoklonal melawan VEGF	Meningkatkan PFS dan RR pasien dengan KPKBSK non-skuamos, hasil beragam tentang OS
Aflibercept	<i>Decoy receptor fusion protein</i> , mengikat VEGF-A, VEGF-B and PlGF	Meningkatkan PFS dan RR pada pasien KPKBSK
Axitinib	MT-TKI, melawan VEGFR-1,-2,-3, PDGFR dan c-kit	Hasil fase II menjanjikan pada pasien dengan KPKBSK
Cediranib	MT-TKI, melawan VEGFR-1,-2,-3, PDGFR dan c-kit	Aktifitas dan Toksisitas signifikan pada pasien KPKBSK
Motesanib	MT-TKI, melawan VEGFR-1,-2,-3, PDGFR, c-kit, RET	Meningkatkan PFS dalam uji coba fase II pada KPKBSK
Sorafenib	MT-TKI, melawan VEGFR-2,-3, PDGFR, B-raf dan C-Raf	Meningkatkan PFS pada pasien KPKBSK
Sunitinib	MT-TKI, melawan VEGFR, PDGFR, c-kit, flt3, RET, CSF-1R	Meningkatkan PFS dan RR saat dikombinasikan dengan erlotinib pada pasien KPKBSK
Vandetanib	MT-TKI, melawan VEGFR, EGFR, dan RET	Peningkatan kecil PFS pada pasien KPKBSK

PDGFR: *platelet-derived growth factor receptor*, EGFR: *epidermal growth factor receptor*, PFS: *progression-free survival*, RR: *response rate*, OS: *overall survival*, multitarget tyrosine kinase inhibitor

Dikutip dari kepustakaan 6



2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep

