

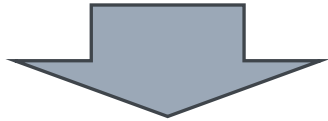


Proses patofisiologi pada berbagai sistem tubuh manusia : Proses keganasan

NI KETUT KARDIYUDIANI, M.KEP., SP.KEP.MB.,
PHDNS

Pengertian

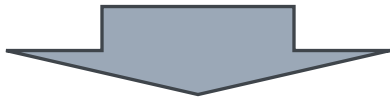
Tumor ganas atau kanker adalah suatu kelainan yang ditandai dengan pertumbuhan cepat, menyebuk ke dalam jaringan yang berada di sekitarnya, dan dapat menuju ke daerah organ lain yang lebih jauh (metastasis). Penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali.



Metastasis penyakit ganas tersebut menuju ke organ lain bisa melalui berbagai cara, yaitu aliran darah (hematogen) dan kelenjar limfe (limfogen).

Penyakit ini sering dikenal oleh masyarakat sebagai tumor, tidak semuanya tumor adalah kanker.

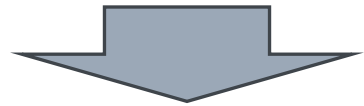
Tumor adalah segala benjolan tidak normal, dan terbagi dalam dua golongan, yaitu tumor jinak dan tumor ganas.



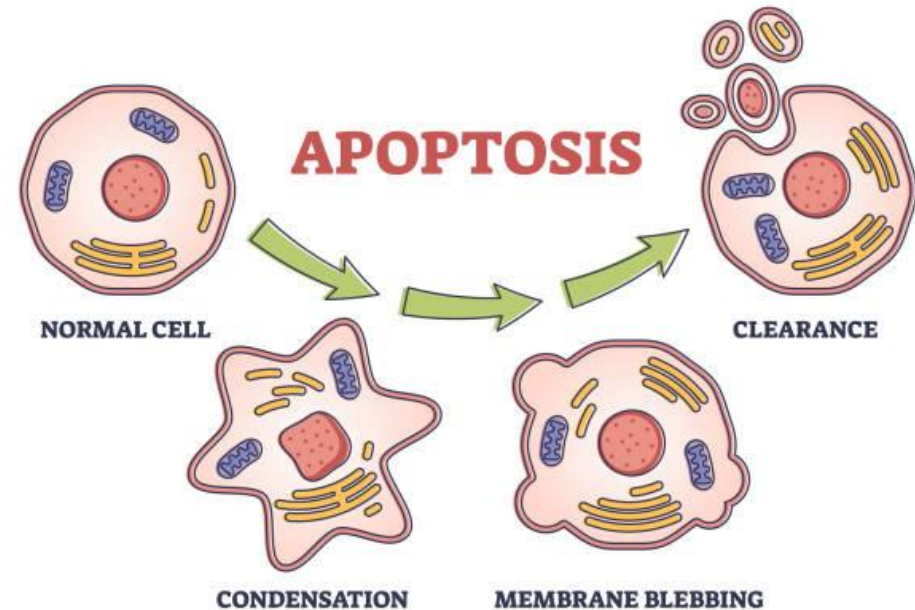
Kanker adalah istilah umum untuk semua jenis tumor ganas

Penyebab

Tumor ganas atau kanker secara biologis dapat disebabkan oleh suatu kegagalan pada proses apoptosis sehingga dapat menyebabkan sel kanker tersebut mampu bertahan hidup secara otonom dalam tubuh.



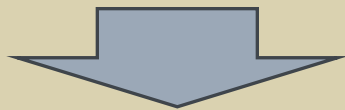
APOPTOSIS ADALAH : mekanisme biologi yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram. Apoptosis digunakan oleh organisme multisel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Dan apoptosis berguna bagi tubuh



Patofisiologi kanker

➤ Kanker disebabkan adanya genom abnormal, terjadi karena adanya kerusakan gen yang mengatur pertumbuhan diferensiasi sel

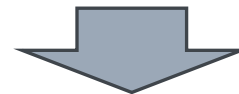
➤ Gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel **disebut protooncogen dan tumor suppressor genes**

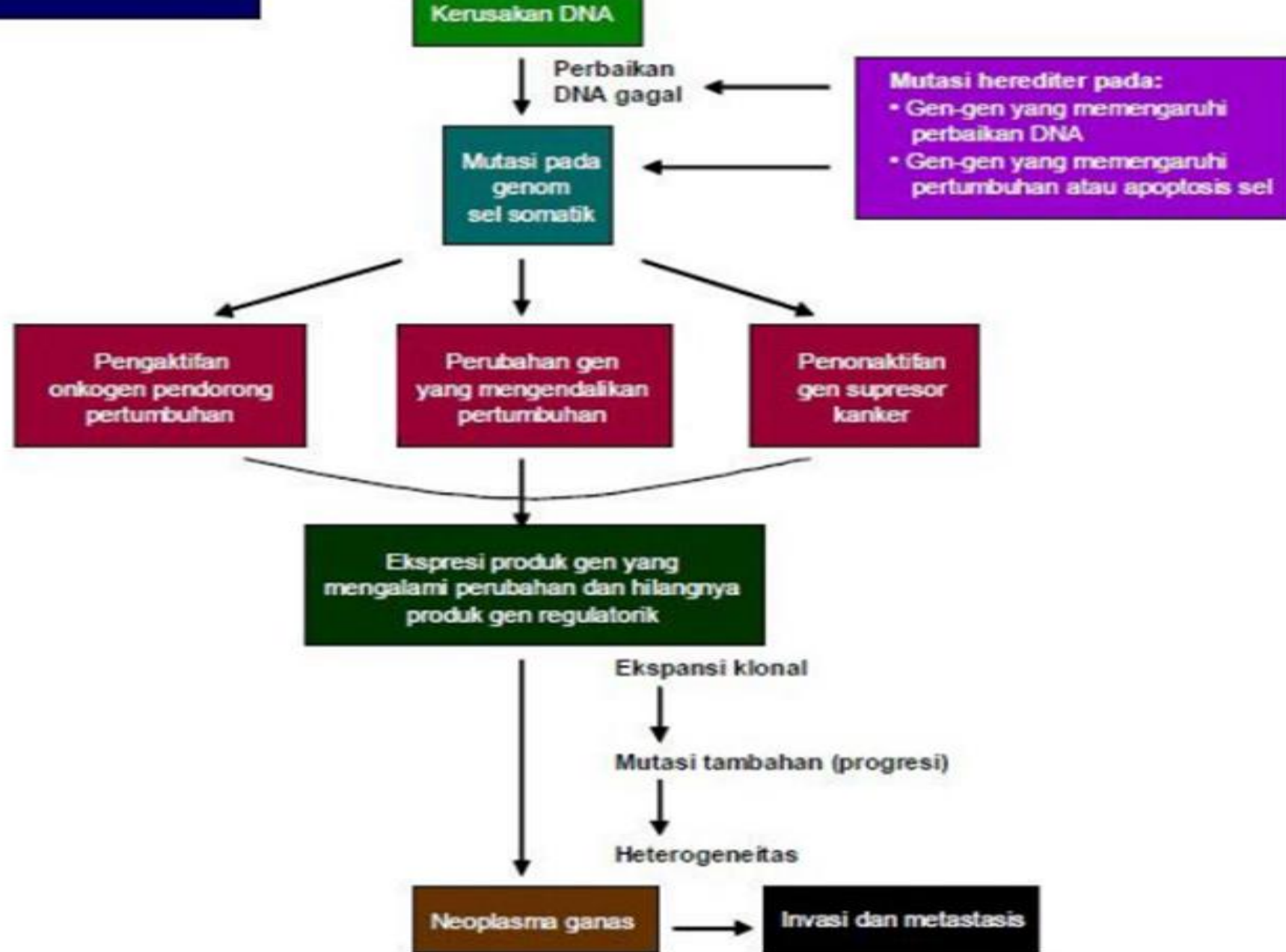


➤ Protooncogen yang telah mengalami perubahan hingga dapat menimbulkan kanker disebut **onkogen**

Suatu pertumbuhan normal diatur oleh kelompok gen, yaitu

1. growth promoting protooncogenes,
2. growth inhibiting cancer supresor genes (antioncogenes)
3. gen yang berperan pada kematian sel terprogram (apoptosis)





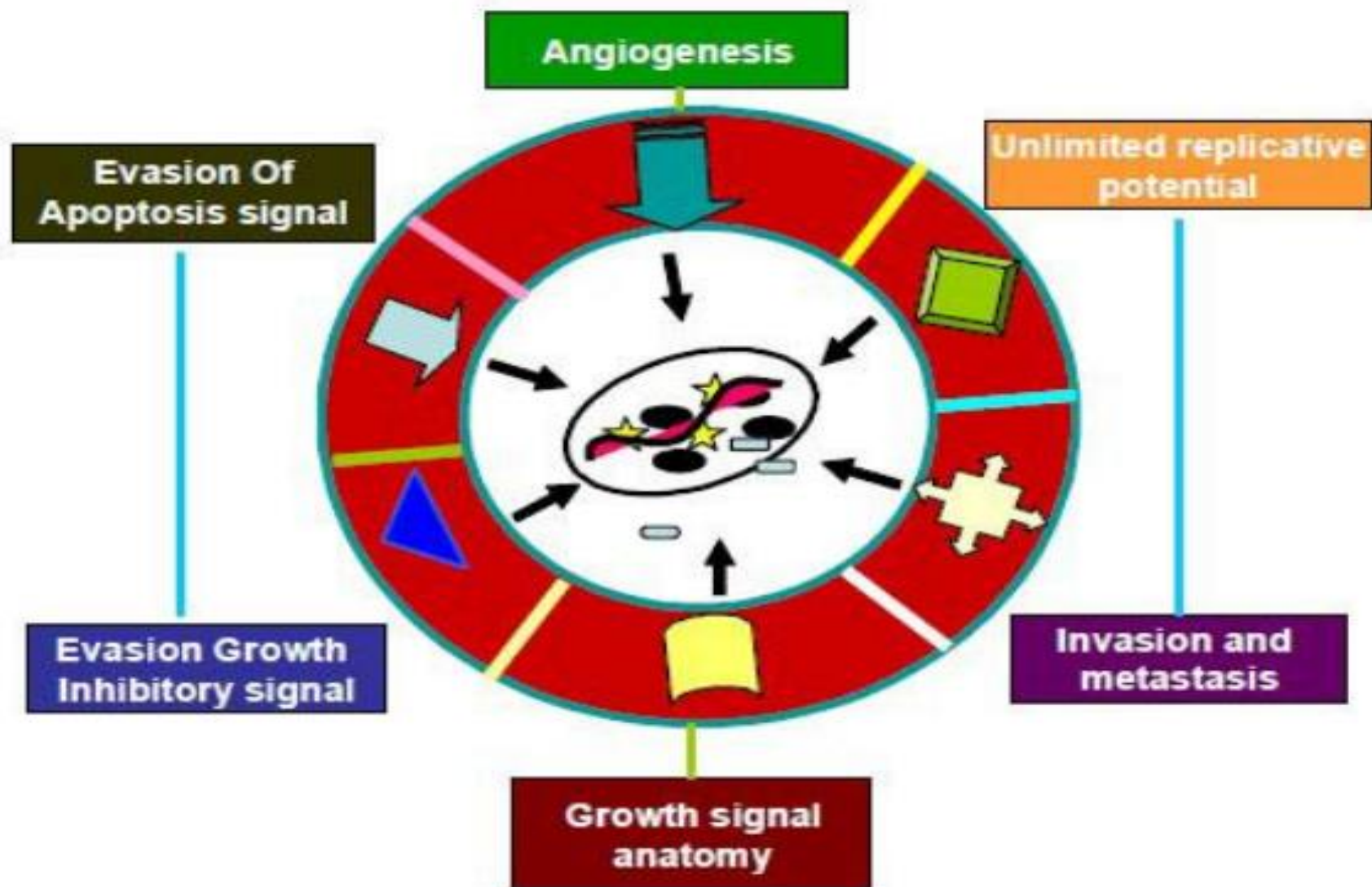
Gambar 2. Skema sederhana dasar molekuler penyakit kanker (Depkes RI, 2007)

Mekanisme lainnya yang dapat menyebabkan sel kanker mampu bertahan adalah sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari terhadap sel imunokompeten termasuk sel T sitotoksik (TCL) dan sel Natural Killer (NKsel)

sel imunokompeten adalah kemampuan tubuh untuk memproduksi respons imun normal (atau produksi antibodi dan imunitas melalui sel) diikuti eksposur pada antigen.

sel T sitotoksik (TCL) adalah sel T pembunuh merupakan subkelompok dari sel T yang membunuh sel yang terinfeksi virus (dan patogen lainnya), sel-sel yang rusak, atau sel yang tidak berfungsi dengan baik

sel Natural Killer (NKsel) adalah turunan limfosit yang mempunyai andil sangat besar dalam system imun bawaan



Gambar 3. Enam tanda utama kanker (*The Hallmarks of Cancer, Cell*). Sebagian besar kanker memperoleh berbagai kemampuan ini selama perkembangannya melalui mutasi di gen tertentu (Karsono, 2006).

The six hallmark of cancer (enam karakter sel kanker)

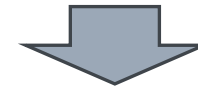
kontek enam perubahan mendasar dalam fisiologi sel yang secara bersama-sama menentukan fenotipe keganasan

1. Growth signal autonomy

Sel normal memerlukan sinyal eksternal untuk pertumbuhan dan pembelahannya, sedang sel kanker mampu memproduksi growth factors dan growth factor receptors sendiri. Dalam proliferasinya sel kanker tidak tergantung pada sinyal pertumbuhan normal.

Mutasi yang dimilikinya memungkinkan sel kanker untuk memperpendek growth factor pathways.

2. Evasion Growth inhibitory signal

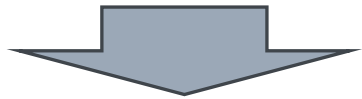


Sel normal merespon sinyal penghambatan pertumbuhan untuk mencapai homeostasis. Jadi ada waktu tertentu bagi sel normal untuk proliferasi dan istirahat.

Sel kanker tidak mengenal dan tidak merespon sinyal penghambatan pertumbuhan, keadaan ini banyak disebabkan adanya mutasi pada beberapa gen (protoonkogen) pada sel kanker

3. Evasion of Apoptosis Signal :

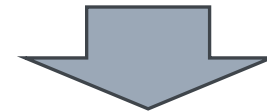
Pada sel normal kerusakan DNA akan dikurangi jumlahnya dengan mekanisme apoptosis, bila ada kerusakan DNA yang tidak bisa lagi direparasi.



Sel kanker tidak memiliki kepekaan terhadap sinyal apoptosis. Kegagalan sel kanker dalam merespon sinyal apoptosis lebih disebabkan karena mutasinya gen-gen regulator apoptosis dan gen-gen sinyal apoptosis.

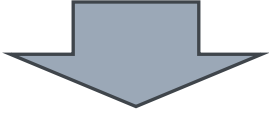
5 Unlimited replicative potential:

Sel normal mengenal dan mampu menghentikan pembelahan selnya bila sudah mencapai jumlah tertentu dan mencapai pendewasaan. Penghitungan jumlah sel ini ditentukan oleh pemendekan telomere pada kromosom yang akan berlangsung setiap ada replikasi DNA.



Sel kanker memiliki mekanisme tertentu untuk tetap menjaga telomere yang panjang, hingga memungkinkan untuk tetap membelah diri. Kecacatan dalam regulasi pemendekan telomere inilah yang memungkinkan sel kanker memiliki unlimited replicative potential.

5. Angiogenesis (formation of blood vessel):

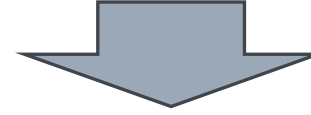


sel normal memiliki ketergantungan terhadap pembuluh darah untuk mendapatkan suplai oksigen dan nutrient yang diperlukan untuk hidup. Namun bentuk dan karakter pembuluh darah sel normal lebih sederhana atau konstan sampai dengan sel dewasa.

Sel kanker mampu menginduksi angiogenesis, yaitu pertumbuhan pembuluh darah baru di sekitar jaringan kanker.

Pembentukan pembuluh darah itu baru diperlukan untuk survival sel kanker dan ekspansi ke bagian lain dari tubuh (metastase). Kecacatan pada pengaturan keseimbangan induser angiogenik dan inhibitorynya dapat mengaktifkan **angiogenic switch**.

6. Invasion and metastasis:



Sel normal berpindah ke lokasi lain di dalam tubuh. Perpindahan sel kanker dari lokasi primernya ke lokasi sekunder atau tertiernya merupakan faktor utama adanya kematian yang disebabkan karena kanker.

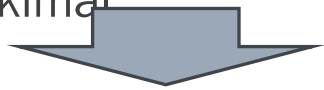


Mutasi memungkinkan peningkatan aktivitas enzim enzim yang terlibat invasi sel kanker (MMPs). Mutasi juga memungkinkan berkurangnya atau hilangnya adhesi antar sel oleh molekul-molekul adhesi sel, meningkatnya attachment, degradasi membran basal, serta migrasi sel kanker

Tumor ganas

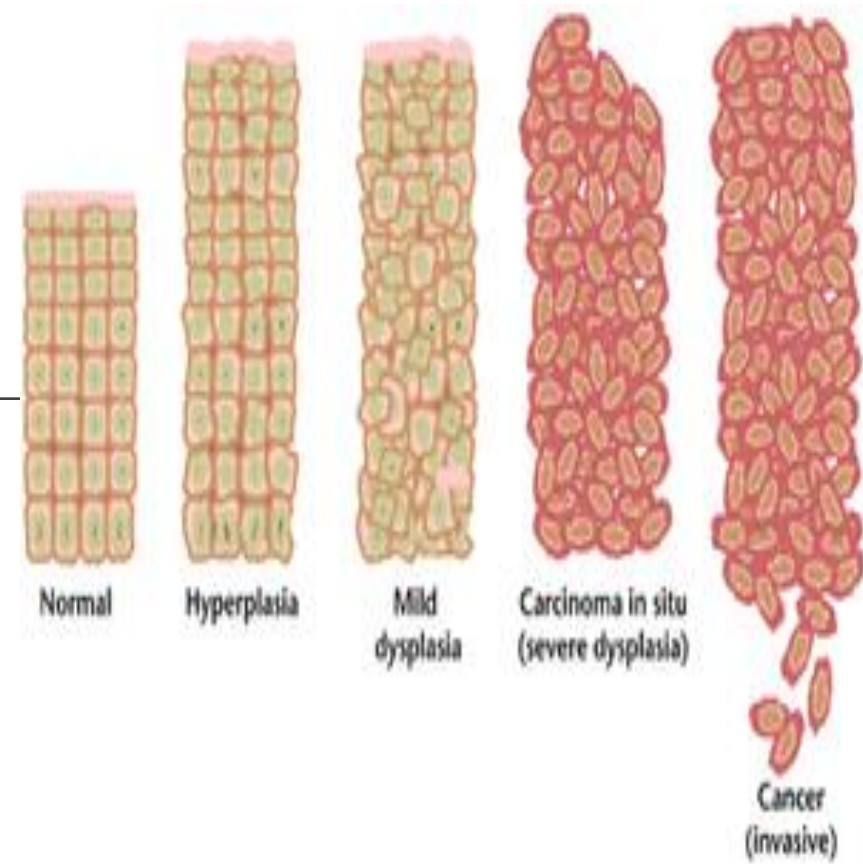
Pemberian nama pada suatu tumor ganas berdasarkan jaringan asal suatu tumor atau yang disebut jaringan **parenkim,**

pemberian nama suatu tumor maupun kanker berdasarkan jaringan parenkimnya dibagi menjadi dua, yaitu jaringan asal epitel dan jaringan asal mesenkimal

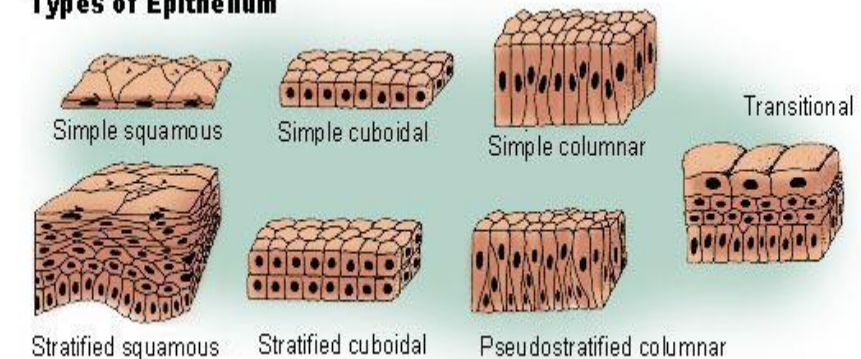


Jaringan asal epitel adalah jaringan yang berfungsi menutup permukaan luar tubuh, memberika lapisan serta membentuk organ dalam dan kelenjar tubuh. Jaringan epitel terdiri dari sel-sel epitel yang saling mengikat dan membek lapisan.

jaringan asal mesenkimal adalah Mesenkim adalah jaringan ikat embrio yang kelak akan menumbuhkan jaringan ikat dewasa, pembuluh darah dan limfe, dan otot polos.

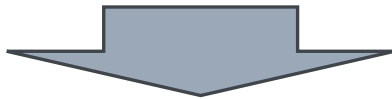


Types of Epithelium



Tumor ganas dengan jaringan asal epitel

Bila suatu tumor ganas berasal dari jaringan epitel atau parenkimnya adalah epitel, baik yang terjadi pada mukosa maupun kelenjar liur, maka diberi nama **Karsinoma**

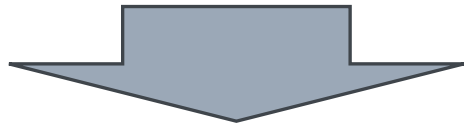


contoh pada kanker mukosa yang berasal dari epitel skuamus rongga mulut, maka bernama “Karsinoma Sel Skuamus”, karena kanker tersebut berasal dari epitel sel skuamus. Bila berasal dari kelenjar (adeno) maka bernama “Adeno Karsinoma”.

gambaran berupa ulkus atau nodul yang eksofitik menyerupai bunga kol

Tumor ganas dengan Jaringan Asal Mesenkimal

Apabila jaringan asal atau parenkimnya adalah mesenkimal, maka diberi tambahan nama **Sarkoma**.



Seperti contoh kanker yang berasal dari mesenkim tulang (osteo), maka bernama “Osteo Sarkoma”. Contoh lain misalkan berasal dari jaringan ikat (fibrous) akan diberi nama menjadi “Fibro Sarkoma”, bila berasal dari lemak (lipid) diberi nama Liposarkoma.

A blue starburst shape with a black outline, containing yellow text.

benjolan atau cairan

Kanker berdasarkan penyebab

- Unsur fisik: seperti paparan sinar ultraviolet dan radiasi pengion (gelombang elektromagnetik).
- Unsur kimia: seperti paparan senyawa arsenik, kandungan tembakau dalam rokok, alkohol, nicotine, dan benzin.
- Unsur biologi: infeksi bakteri atau virus tertentu, seperti virus HPV, hepatitis B, atau hepatitis. Karena virus maka berupa nodul dan ulkus dan jenisnya bermacam-macam dapat suatu karsinoma ataupun sarkoma spt sarkoma Kaposi pada penderita AIDS , karsinoma nasofaring, limfoma maligna di mana faktor penyebab utamanya adalah virus epstein Barr
- Faktor genetika

stadium kanker

- **Pemeriksaan fisik**, yang dapat digunakan sebagai petunjuk lokasi dan ukuran sel kanker.
- **Imaging Test** contohnya seperti *x-rays*, *CT scans*, dan MRI yang akan memberikan gambaran lokasi sel kanker, ukuran tumor, dan penyebaran sel kanker.
- **Pemeriksaan laboratorium** yang memerlukan darah, urin (air seni), dan cairan tubuh lainnya bahkan bagian tubuh tertentu yang diangkat.
- **Laporan patologi** yang akan memberikan informasi berupa ukuran tumor, perkembangan jaringan dan organ, tipe sel kanker, dan derajat sel tumor dibandingkan dengan sel normal.
- **Laporan bedah** berasal dari sampel yang didapat pada operasi dapat membantu menentukan ukuran dan penampakan dari tumor.



Histopatologi :
Gold Standard
untuk diagnosis
suatu kanker,

Stadium kanker

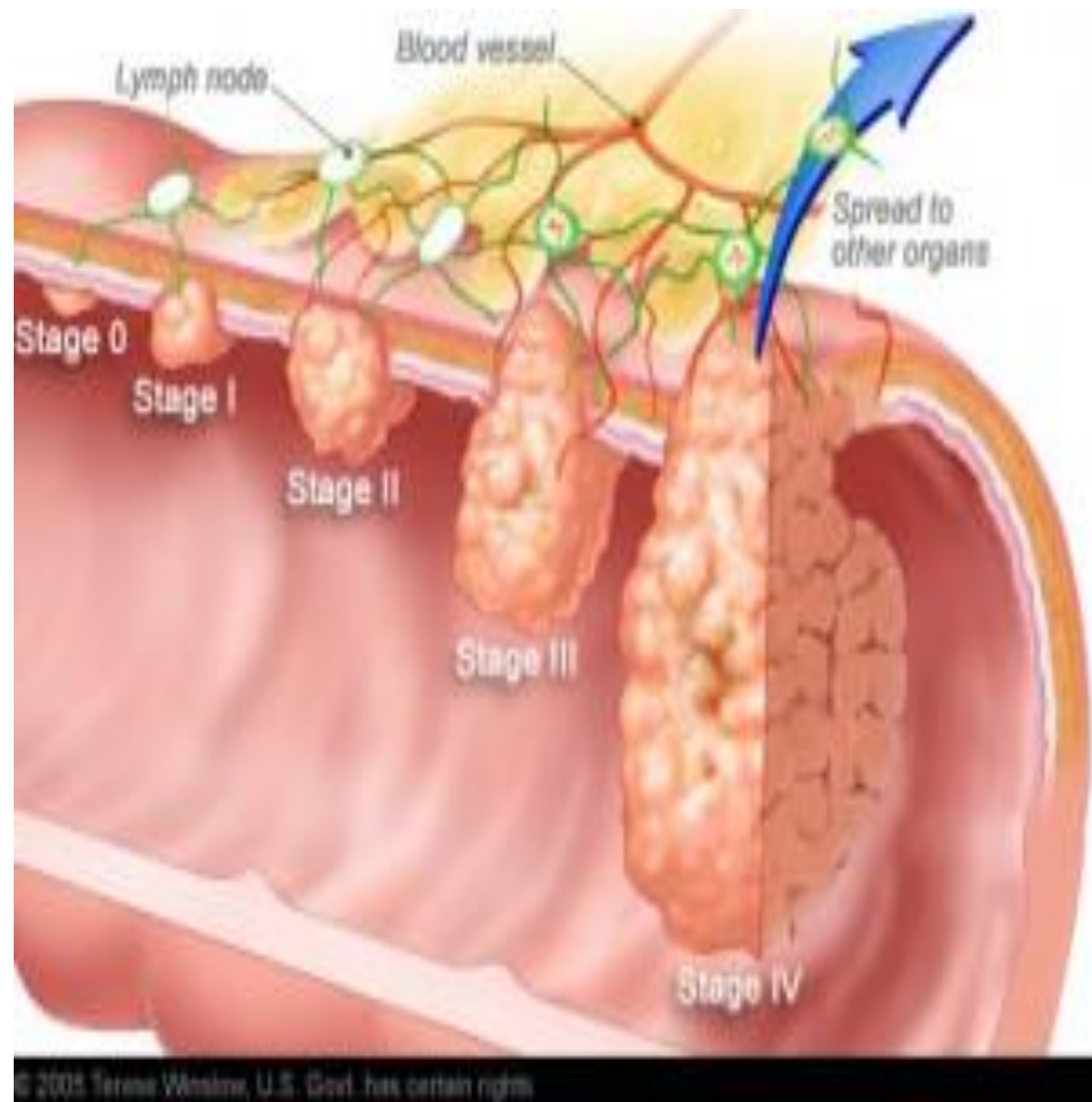
Sistem TNM merupakan sistem yang sering digunakan untuk penentuan stadium.

T merujuk pada ukuran tumor,

N merujuk pada penyebaran sel kanker ke kelenjar getah bening,

M merujuk pada metastasis sel kanker.

Kategori T	
TX	Tumor utama yang tidak bisa dievaluasi
T0	Tidak ada bukti munculnya tumor
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> (tahap awal kanker yang belum menyebar ke jaringan sekitarnya)
T1-T4	Ukuran dan besarnya tumor
Kategori N	
NX	Kelenjar getah bening yang belum bisa dievaluasi
N0	Tidak ada sel kanker pada kelenjar getah bening
N1-N3	Jumlah dan lokasi kelenjar getah bening yang mengandung sel kanker
Kategori M	
M0	Tidak ada metastasis (penyebaran sel kanker pada organ jauh)
M1	Terdapat metastasis (penyebaran sel kanker pada organ tubuh lain)



© 2005 Terese Winslow, U.S. Govt. has certain rights

Stadium 0:

Stadium ini menggambarkan kanker *in situ* yang berarti di tempatnya, masih berada pada lokasi awal dan belum menyebar ke jaringan sekitarnya. Stadium ini memiliki harapan hidup yang baik. Biasanya dapat dilakukan pembedahan.

Stadium I:

Ukuran tumor kecil, yang bertumbuh ke jaringan sekitarnya. Kanker masih belum menyebar ke kelenjar getah bening atau organ tubuh yang lain. Stadium ini dikenal juga dengan stadium awal/dini.

Stadium II dan III:

Tumor sudah membesar, menyusup lebih dalam ke jaringan sekitar. Sel kanker mungkin menyebar ke kelenjar getah bening tapi belum menyebar ke organ tubuh yang lain.

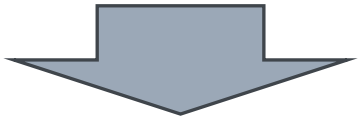
Stadium IV:

Stadium ini merupakan stadium akhir di mana kanker sudah menyebar ke organ tubuh yang lain.

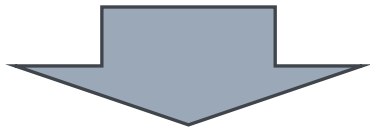
Patobiologi kanker

Sel kanker dapat mempunyai abnormal fenotip yang beragam antara lain:

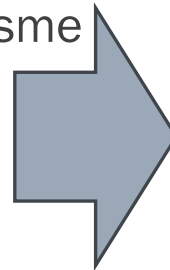
diferensiasi, peningkatan motalitas, tingkat invasi, dan perbedaan dalam sensitivitas terhadap obat.



Walaupun beragam fenotip yang terjadi namun penyebab utama adalah **desregulasi kontrol terhadap siklus sel.**



Hal ini terjadi karena mekanisme kontrol yang tidak bekerja dengan baik. Keadaan ini menyebabkan sel akan berkembang tanpa mekanisme kontrol seperti yang terjadi pada sel normal.



mekanisme kontrol terhadap apoptosis yang mencegah apoptosis



gangguan diferensiasi sel sehingga terjadi **perubahan pola proliferasi** sel yang akhirnya menjadi keganasan.

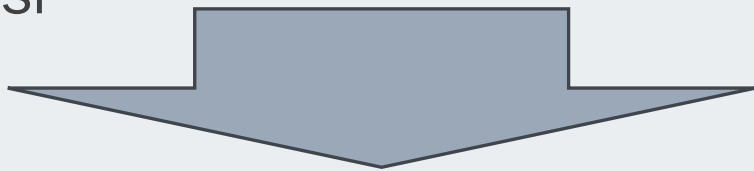
Penyebab perubahan pola proliferasi

- **mutasi proto-onkogen** yang menjadi produksi Growth Factor (GF)



GF akan diproduksi terus menerus dan merangsang untuk berproliferasi.

- **Tranlokasi kromosom** yang aktif tanpa kontrol merangsang terus terjadi transkripsi




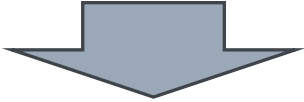

Kesimpulan sifat biologik tumor berbeda yang menyebabkan gambaran klinis dan respons tumor terhadap terapi juga berbeda satu dengan yang lain

Tiga mekanisme terjadinya keganasan

1. memperpendek waktu siklus sel, sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel yang diproduksi dalam satuan waktu.
2. penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan pada proses apoptosis atau nekrosis
3. terjadi pertumbuhan yang tidak terkontrol. Gabungan mutasi pada berbagai proto-onkogen yang menghambat penghentian proses siklus.

Perkembangan Kanker/ Pertumbuhan Kanker

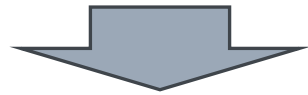
Dipengaruhi oleh :

- faktor angiogenesis atau pertumbuhan pembuluh darah baru  Untuk Suplay nutrisi dan O₂

- Bila suatu kanker tidak mendapatkan suplai darah yang bagus, maka kanker tersebut tidak dapat membesar.
 Hipoksia jaringan **APOPTOSIS**
- angiogenesis dibutuhkan tidak hanya untuk perkembangan kanker tapi juga untuk **metastasis**.

Bagaimana neoplasma dapat berkembang?

- ❑ suatu neoplasma yang banyak mengandung pembuluh darah kapiler maka sangat mungkin akan lebih cepat berkembang dan menyebar dibandingkan yang sedikit atau tidak ada
- ❑ perkembangan suatu neoplasma dikontrol oleh keseimbangan antara faktor angiogenik dan faktor penghambat angiogenik.

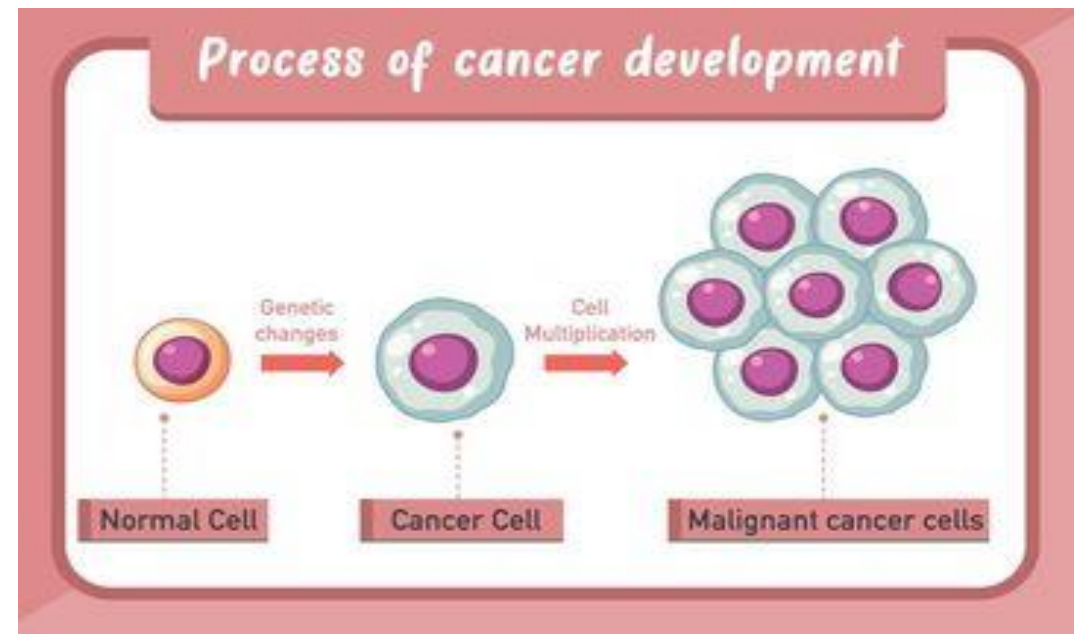
awal pembentukan suatu neoplasma

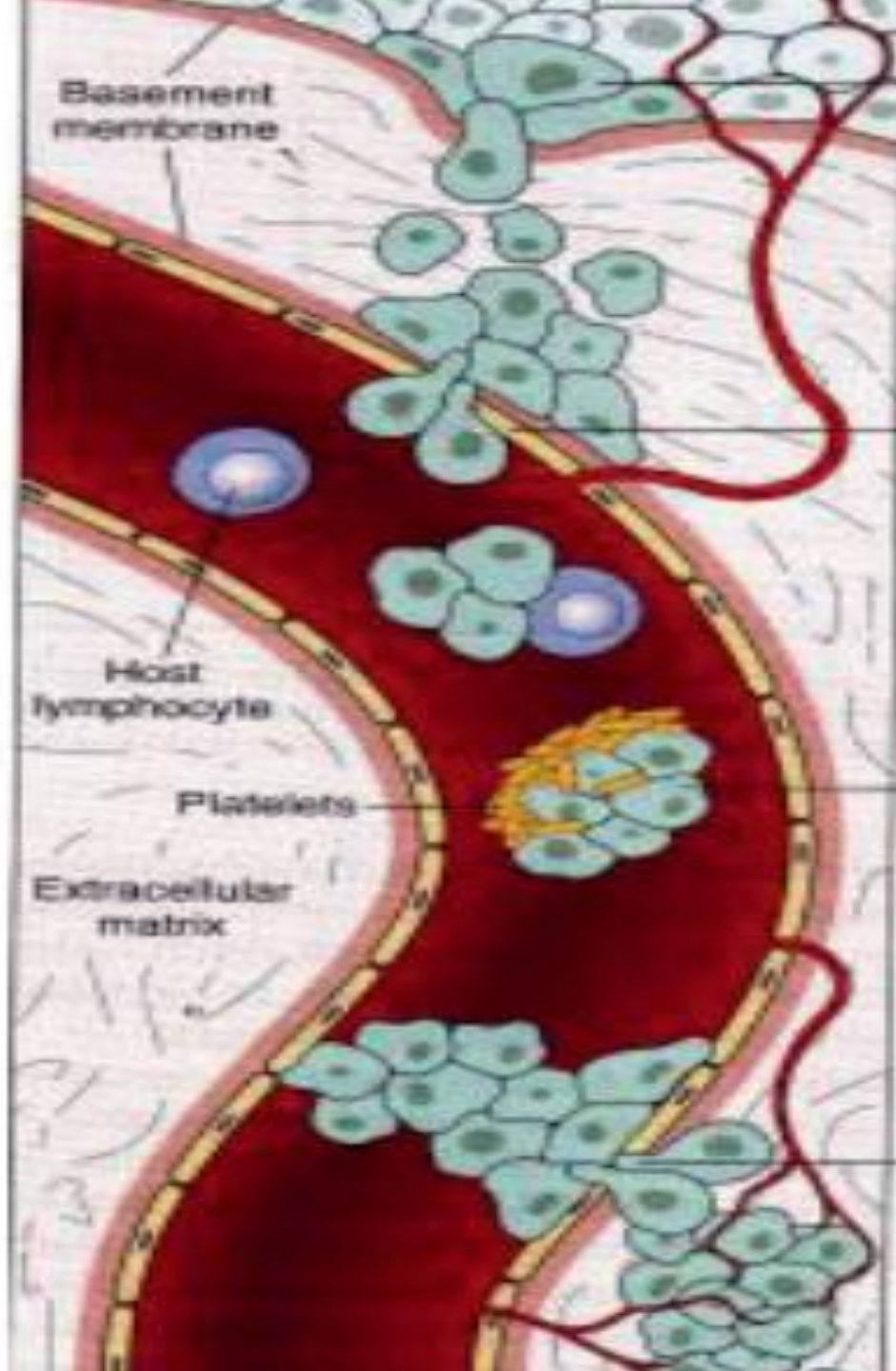


Tumor masih sangat kecil atau kemudian menjadi in situ (belum angiogenesis)



invasif dari neoplasma maka faktor angiogenik akan mengalami angiogenic switch, yaitu terjadi perubahan faktor angiogenik





Basement membrane

Host lymphocyte

Platelets

Extracellular matrix

- Metastatic subclone
- Adhesion to and invasion of basement membrane
- Passage through extracellular matrix
- Intravasation
- Interaction with host lymphoid cells
- Tumor cell embolus
- Adhesion to basement membrane
- Extravasation
- Metastatic deposit

Kesimpulan

- ❖ kanker didasarkan pada sel asalnya atau parenkim kanker : kanker yang terjadi pada sel epitel maka namanya akan ditambahkan kata Karsinoma, bila berasal dari sel mesenkimal maka ditambahkan kata Sarkoma
- ❖ Gambaran manifestasi klinis dari suatu kanker bermacam-macam baik dari jenis karsinoma maupun sarcoma
- ❖ Karsinoma berupa bunga kol, sarcoma benjolan cairanisi darah

*Membaca akan membuka mata
hati dan mata pikiranmu*