

Proto-onkogen, melalui polipeptida protein faktor pertumbuhan yang berada di serum atau produk lokal yang bekerja secara parakrin.

Pada keadaan fisiologik proses pertumbuhan sel dibagi menjadi tahap-tahap sebagai berikut:

1. Pengikatan faktor pertumbuhan oleh reseptor faktor pertumbuhan yang berada pada membran sel.
2. Aktifitas reseptor faktor pertumbuhan yang kemudian mengaktifkan protein penghantar rangsangan yang berada pada bagian dalam membran sel.
3. Pengaliran rangsangan pertumbuhan melalui sitoplasma ke inti sel oleh "Second Messenger".
4. Merangsang dan mengaktifkan faktor pengatur inti sehingga terjadi transkripsi DNA dimulai.
5. Sel masuk ke dalam siklus pembelahan. Fase G1, Fase S, Fase G2 kemudian Fase M.

Proto-onkogen mempunyai potensi untuk berubah menjadi onkogen dengan cara trasduksi oleh virus RNA (retrovirus) disebut onkogen virus (V-onc) atau mengalami perubahan setempat (C-onc) yang mempengaruhi penampilan atau fungsinya 3.5.

B. Onkogen

Aktivasi onkogen

Gen yang produknya berkaitan dengan terjadinya transformasi neoplastik disebut **onkogen**. Proto-onkogen dapat menjadi onkogen melalui salah satu mekanisme **mutasi titik, translokasi, amplikasi, insersi atau deleksi**.

Seperti gen yang lain proto-onkogen terdiri dari daerah regulator dan daerah struktur. Perubahan dari bagian-bagian ini akan mengakibatkan onkogen menjadi aktif. Mutasi pada bagian struktur akan mengakibatkan sintesis protein yang struktur dan fungsinya

menyimpang, sementara perubahan regulator mengakibatkan produksi protein yang jumlahnya kurang atau berlebih.

Efek Aktifasi Onkogen

Mekanisme onkogen merangsang pertumbuhan sel neoplastik

1. Mengkode pembuatan protein yang berfungsi sebagai pertumbuhan yang berlebih dan merangsang diri sendiri (autokrin) misalnya C-sis.
2. Memproduksi reseptor pertumbuhan yang tidak sempurna yang memberi isyarat pertumbuhan yang terus-menerus meskipun tidak ada rangsangan dari luar misalnya (C erbB).
3. Pada amplifikasi gen terbentuk faktor yang berlebih sehingga sel tumor sangat peka terhadap faktor pertumbuhan berkadar rendah berada dibawah ambang rangsang normal misalnya (C-neu).
4. Memproduksi protein yang berfungsi sebagai penghantar isyarat di dalam sel yang tidak sempurna, terus-menerus menghantarkan isyarat meskipun tidak ada rangsang dari luar sel misal (C-K.ras)
5. Memproduksi protein yang berbatas langsung dengan inti yang merangsang pembelahan sel misalnya (C-myc)

Penampilan onkogen yang meningkat dapat dilihat dengan cara:

1. Terdapat onkoprotein yang berlebih pada sel.
2. Terdapat penangkalan produksi transkripsi mRNA dari onkogen.
3. Terdapat peningkatan jumlah kopi onkogen

Protein-protein produk onkogen:

1. Protein yang berfungsi faktor pertumbuhan (FP)
2. Protein yang berfungsi sebagai reseptor faktor pertumbuhan (RTP)
3. Protein yang berfungsi penghantar isyarat ; dua yang terpenting ialah C. Ras dan C-abl.

4. Protein yang berfungsi sebagai faktor transkripsi inti; Semua onkoprotein termasuk produk onkogen *myc*, *myb*, *jun*, *fas* dan *rel* diletakkan di inti.
5. Cyclin dan cycline Dependent Kinase (CDKs).

C. Anti Onkogen

Tumor tidak hanya terbentuk oleh karena aktivasi, onkogen yang bekerja dominan tetapi dapat juga sebagai akibat hilangnya atau tidak aktifnya gen yang bekerja menghambat pertumbuhan sel yang disebut sebagai **anti onkogen** yang bekerja resesif.

Pada pertumbuhan dan diferensiasi sel normal, anti onkogen bekerja menghambat pertumbuhan dan merangsang diferensiasi sel, biasanya bekerja resesif pada alel tipe *wild*.

Hilangnya 2 alel diperlukan agar terjadi transformasi sel, jika hanya 1 alel yang tidak aktif biasanya masih memperlihatkan fenotif normal. Beberapa anti-onkogen tersebut ialah gen P53, Rb, APC (Adenomatous Polyps Coli), WT-1 (William's Tumor)-1, DCC (Deleted in Colon Carcinoma, NF (Neurofibromatosis)-1, NF2.

Gen P53 membuat protein P53 yaitu protein yang mempunyai tiga daerah fungsi yang berbeda. Ujung amino ialah daerah aktif transkripsi yang memprioritaskan gen untuk transkripsi. Daerah tengah berisi DNA khusus yang berfungsi mengenal dan mengikat materi DNA lain. Daerah ujung karboksi berisi isyarat lokalisasi inti dan tempat fosforilasi mutasi gen P53 dengan dan tanpa delesi alel sering terjadi pada kanker manusia.

Protein P53 tipe *wild* mempunyai waktu paruh kurang dari 30 menit dan konsentrasinya rendah jika terjadi kerusakan pada DNA konsentrasi P53 tipe *wild* bertambah berfungsi menghambat siklus sel pada fase G₁, sehingga memberi kesempatan untuk perbaikan DNA atau kematian sel terprogram.

Mutasi gen P53 menimbulkan perubahan pada protein produk dan disebut protein P53 mutan. Protein P53 mutan mempunyai

waktu paruh yang lebih lama dari protein P53 tipe *wild*. Tidak mengatur aktifitas transkripsi, tidak menghambat pertumbuhan sel tumor dan tidak menghambat transformasi sel, protein P53 mutan tidak menghambat pertumbuhan pada G1 dari siklus sel, sehingga gen tidak stabil dan pembelahan sel dengan kerusakan DNA bertambah. Protein P53 mutan bereaksi dengan Pab-240 sedangkan P53 tipe *wild* bereaksi dengan monoklonal antibodi Pab-1620.

D. Gen Pengatur Apoptosis

Apoptosis ialah kematian sel terprogram yang terjadi pada beberapa proses fisiologik maupun pada neoplasma. Penumpukan sel pada neoplasma terjadi sebagai akibat dari aktivasi gen perangsang pertumbuhan atau tidak aktifnya anti-onkogen tetapi juga oleh karena mutasi gen pengatur apoptosis.

Sementara pertumbuhan sel diatur oleh gen perangsang dan penghambat pertumbuhan, maka kehidupan sel ditentukan oleh gen perangsang dan penghambat apoptosis. Gen penghambat apoptosis ialah *bel-2*. Peningkatan ekspresi *bel-2* mengakibatkan perpanjangan hidup sel dan jika sel mengalami kerusakan genetik, maka terus terjadi mutasi tambahan pada onkogen dan anti onkogen. Yang meningkatkan apoptosis ialah gen *bax*. Hubungan tingkat kapasitas kedua gen *bel-2* dan *bax* menentukan jumlah sel.

E. Gen Perbaikan DNA

Menurut kepustakaan dikatakan bahwa manusia itu seperti berenang dalam lautan penyebab kanker (karsinogen). Sementara pajanan penyebab alami yang mengakibatkan kerusakan DNA seperti ionisasi radiasi, sinar matahari dan makanan yang mengandung karsinogen banyak ditemukan, sedang kanker relatif jarang terjadi. Keadaan yang menguntungkan ini tampaknya akibat dari kemampuan sel normal untuk memperbaiki kerusakan DNA dan mencegah mutasi

pada gen yang mengatur pertumbuhan dan apoptosis. Selain kerusakan DNA oleh penyebab dari lingkungan, DNA pada pembelahan sel normal juga peka terhadap perubahan akibat dari kesalahan spontan yang terjadi pada replikasi DNA. Kesalahan ini jika tidak segera diperbaiki akan mendorong sel ke arah perubahan transformasi neoplastik. Kepentingan perbaikan DNA dalam memelihara integritas gen terlihat pada beberapa penyakit keturunan dimana gen yang menyandi protein yang terlibat pada perbaikan DNA adalah cacat. Mereka yang dilahirkan dengan mutasi keturunan pada protein perbaikan DNA mempunyai resiko tinggi untuk timbulnya kanker, beberapa contoh ialah:

- a. Peran gen perbaikan DNA sebagai prredisposisi untuk terbentuknya kanker terlihat pada sindrom *hereditary nonpolyposis colon cancer* (HNPCC). Penyakit ini tersifat oleh karsinoma kolon yang terutama mengenai sekum dan kolon proksimal yang bersifat familial sebagai akibat dari cacat pada gen yang turut dalam memperbaiki **kegagalan pasangan DNA**. Apabila tidak ada yang membaca kesalahan ini maka lambat laun kesalahan akan mengenai berbagai gen termasuk proto-onkogen dan anti-onkogen. Mutasi paling sedikit 4 gen perbaikan kesalahan pasangan ditemukan pada HNPCC. Salah satu gen demikian disebut *human Msh-2* yang terletak pada kromosom 2. Gen perbaikan DNA mempunyai sifat seperti anti onkogen dalam cara penurunannya. Bedanya dari anti onkogen ialah mereka tidak mempengaruhi pertumbuhan sel secara langsung.
- b. Penyakit keturunan lain ialah Xeroderma Pigmentosum, yang mempunyai resiko tinggi untuk terjadi kanker kulit (melanoma, karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel basal), apabila individu tersebut banyak terpapar sinar ultraviolet matahari. Dasar penyakit ialah cacat perbaikan DNA. Sinar ultraviolet mengakibatkan cross linking atau dimerisasi pirimidin. Pada orang normal kerusakan DNA tersebut dapat diperbaiki oleh

sistem eksisi perbaikan nukleotida. Pada individu dengan Xeroderma Pigmentosum mekanisme eksisi perbaikan nukleotida cacat atau kurang berfungsi, sehingga hal ini mengakibatkan terjadinya kanker kulit.^{1,8,19}

BAHAN KIMIA

Karsinogen Kimia

Yang pertama kali mengemukakan bahwa bahan kimia sebagai penyebab kanker ialah tuan Percival Pott pada tahun 1775, yang mendapatkan kanker kulit skrotum yang sering didapatkan pada orang-orang yang pekerjaannya membersihkan cerobong asap.

Kebanyakan karsinogen kimia ialah pro karsinogen yang memerlukan perubahan metabolis agar menjadi karsinogen yang aktif (ultimate karsinogen), sehingga dapat menimbulkan perubahan pada DNA, RNA atau protein sel tubuh. Dengan demikian terjadi neoplasma pada tempat bahan kimia terbentuk sebagai hasil metabolisme, dan bekerja sebagai karsinogen aktif. Terdapat pula karsinogen yang dapat langsung menimbulkan neoplasma pada tempat karsinogen mengenai jaringan tubuh tanpa perlu melalui perubahan metabolisme.

Kebanyakan karsinogen kimia melalui perubahan metabolis membentuk gugus elektrofilik (kurang muatan elektron), sebagai hasil antara, yang kemudian dapat berikatan dengan pusat-pusat nukleofilik (banyak muatan elektron) pada protein, RNA dan DNA sel.

Beberapa karsinogen kimia dapat bekerja bersama-sama atau dengan jenis karsinogen lain seperti virus atau radiasi untuk mempengaruhi terbentuknya neoplasma.^{1,8}

Beberapa contoh karsinogen kimia:

A. Karsinogen yang bereaksi langsung

1. Golongan *Alkylating Agents*: *Dimethyl sulfate*, obat anti kanker (*cyclophosphamide*, *chlorambucil*, dan lain-lain).
2. Golongan *Acyating Agents*: *Dimethyl carbamyl chlorida*.

Pada umumnya merupakan karsinogen yang lemah tetapi penting oleh karena beberapa di antara mereka merupakan obat kemoterapi kanker misalnya *alkylating agents* yang telah berhasil menyembuhkan, mengendalikan atau memperlambat kekambuhan jenis kanker tertentu misalnya: leukemia, limfoma, penyakit hodkins dan karsinoma ovarium. Baru kemudian diketahui menimbulkan kanker kedua biasanya leukemia. Resiko rangsangan untuk terjadinya kanker adalah rendah, tetapi suatu kenyataan bahwa timbulnya kanker yang kedua disebabkan oleh *agents* tersebut di atas.^{1,8,18}

B. Prokarsinogen yang memerlukan perubahan metabolis

1. Hidrokarbon polisiklik aromatik

Hidrokarbon polisiklik aromatik (HPA) mengandung gugus Benzo (a) pyrene, yang merupakan hasil antara pada proses pembakaran yang tidak sempurna. HPA dimetabolisme oleh p450-dependent oxidase menjadi gugus elektrofilik yang bereaksi dengan asam nukleat menimbulkan mutasi. Asap rokok mengandung HPA, sehingga orang perokok (aktif) atau orang yang sering mengisap asap rokok meskipun tidak merokok (pasif) dapat terkena kanker paru. Tembakau juga mengandung HPA, sehingga orang yang mempunyai kebiasaan mengunyah tembakau dapat terkena kanker mulut. HPA juga dapat dihasilkan dari lemak binatang dalam proses pemanggangan daging dan juga terdapat pada pengasapan daging dan ikan. Dasar produk aktif pada kebanyakan

hidrokarbon ialah epoxide yang membentuk ikatan dengan molekul DNA, RNA dan protein didalam sel.¹

2. Asam aromatik dan pewarna Azo (Amino Azo Dyes)

Zat pewarna amin ialah pro-karsinogen, masuk ke tubuh melalui kulit, paru atau saluran cerna. Banyak dipergunakan untuk pewarna di kalangan industri. Setelah masuk ke dalam tubuh diubah dengan cara hidrosilase di dalam hati menjadi I-hydroxy-2anaftylamine yang bersifat karsinogenik, tetapi segera dikonyugasi oleh asam glukoronik didalam hati. Hidrolisis didalam saluran air kemih akan membentuk gugus hidroksilamin, yang bersifat karsinogen aktif menimbulkan kanker pada kandung kemih.

3. Nitrosamin

Nitrosamin terbentuk di dalam saluran cerna dari gugus Nitrat dan Nitrit yang sering dipakai sebagai bahan aditif pada makanan. Di dalam saluran cerna dimetabolisme oleh bakteri komensial dan berikatan dengan amine atau amida. Nitrosamin yang terbentuk bertindak sebagai karsinogen dapat menimbulkan kanker pada saluran cerna atau pada hati.

4. Unsur logam

Unsur logam antara lain nikel dan plumbum bersifat elektrofilik, dapat bereaksi dengan pusat nukleofilik pada DNA, menimbulkan kanker pada orang yang sering terpajan bahan tersebut yaitu orang yang pekerjaannya banyak berhubungan dengan unsur logam tersebut.

Karsinogen Virus

Virus yang bersifat karsinogen disebut **virus onkogenik**. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa virus DNA maupun virus RNA dapat menimbulkan transformasi sel.

Golongan virus DNA

1. Human papiloma virus (HPV)
Dikenal hampir 50 tipe HPV.
HPV tipe 1, 2, 4 dan 7 sering menyebabkan terjadinya papilloma skuamosa.
HPV tipe 16, 18 dan 31 dihubungkan dengan terjadinya karsinoma serviks uteri.
2. Epstein-Barr virus (EBV)
Golongan virus herpes ini dihubungkan dengan terjadinya karsinoma nasofaring, limfoma Burkitt atau beberapa sub tipe penyakit Hodkin.
3. Virus hepatitis B (HBV)
Pada daerah yang endemik tinggi infeksi HBV terdapat angka kejadian yang tinggi karsinoma sel hati.
4. Cytomegalovirus (CMV)
CMV juga virus herpes yang dihubungkan dengan sarkoma Kaposi pada penderita AIDS.

Virus DNA mengandung DS-DNA yang dapat berintegrasi sebagian atau seluruhnya dengan kromosom sel pejamu. Mereka dapat bergabung untuk waktu yang lama. Pada perpaduan yang lama ini menimbulkan mutasi sehingga terjadi neoplasma.

Golongan virus RNA

Pada binatang virus RNA banyak menimbulkan neoplasma, misalnya Rous sarcoma virus dan bittner milk faktor. Pada manusia HLTVI menimbulkan leukemia sel T limfoma sel B pada penderita AIDS berkaitan dengan HIV.^{1,8,18}

Mekanisme transformasi sel oleh virus RNA

Setelah virus RNA menginfeksi sel, materi genetik virus RNA diubah menjadi DNA provirus oleh enzim reverse transkriptase yang kemudian bergabung dengan DNA sel pajamu. Setelah terinfeksi sel, materi genetik virus RNA dapat membawa bagian materi genetik sel yang diinfeksi yang disebut V-onkogen kemudian di pindahkan ke materi genetik sel yang lain (transduksi).^{1,10}

Terdapat 3 kemungkinan:

1. Jika DNA provirus tanpa v-onkogen bergabung dengan DNA sel pada tempat jauh dari proto onkogen, replikasi virus tidak menimbulkan transformasi sel.
2. Jika DNA provirus tanpa v-onkogen bergabung dengan DNA sel disamping proto-onkogen sel pajamu, akan menimbulkan transformasi sel, sehingga terjadi neoplasma (*slow transforming retroviruses*).
3. Jika DNA provirus mengandung v-onkogen bergabung dengan DNA sel disembarang tempat, akan langsung terjadi transformasi sel sehingga terbentuk neoplasma (*acute transforming viruses*).

Karsinogen Radiasi

Radiasi UV dengan panjang gelombang 280 – 320 nm berkaitan dengan terjadinya kanker kulit (karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa, melanoma malignum) terutama pada orang kulit putih yang sering mendapat sinar matahari berlebihan. Radiasi UV menimbulkan pyrimidine dimer yang merusak rangka phosphodiester DNA. Pada penderita Xeroderma Pigmentosum (XP) yang mempunyai kelainan bawaan defisiensi enzim untuk memperbaiki kerusakan DNA, mudah sekali terjadi kanker kulit jika sering terkena UV.

Radiasi pengion baik untuk diagnostik, pengobatan maupun yang dipergunakan di kalangan industri dapat menimbulkan neoplasma,

sehingga sangat diperlukan perlindungan bagi orang-orang yang bekerja mempergunakan radiasi pengion.

Radiasi pengion dapat langsung menimbulkan kerusakan macromolecules atau berinteraksi dengan cairan sel menimbulkan radikal bebas yang kemudian menimbulkan kerusakan atau perubahan ikatan kimia. Dapat menimbulkan enzim yang tidak aktif, perubahan protein, kromosom pecah atau translokasi, atau mutasi titik. Dapat pula menghambat imunitas seluler. Radiasi yang menimbulkan mutasi bertindak sebagai inisiator dan hambatan imunitas bertindak sebagai promotor.

Agen Biologik

1. **Hormon.** Beberapa jenis hormon agaknya bekerja sebagai ko-faktor pada karsinogenesis. Sebagai contoh estrogen membantu pembentukan kanker endometrium dan payudara. Hormon steroid merangsang pembentukan karsinoma sel hati.¹
2. **Mikotoksin.** Mikotoksin ialah toksin yang dibuat oleh jamur. *Aspergillus flavus* ialah jamur yang terdapat pada kacang-kacangan yang kurang baik pengolahan dan penyimpanannya, membuat aflatoksin terutama aflatoksin B1. Aflatoksin B1 bersifat karsinogenik kuat dan berkaitan dengan terjadinya karsinoma sel hati. Apabila aflatoksin tercerna, maka aflatoksin akan dioksidasi di sel hati menimbulkan hasil antara yang kemudian berikatan dengan guanin pada DNA.^{1,12}
3. **Parasit.** Parasit yang dihubungkan dengan terjadinya kanker ialah *Schistosoma* dan *Clonorchis sinensis*. Infeksi *Schistosoma* dihubungkan dengan terjadinya kanker kandung kemih (karsinoma sel skuamosa) dan infeksi *Clonorchis sinensis* dihubungkan dengan terjadinya adenokarsinoma kandung empedu.^{1,6,18}

Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya Kanker

Terdapat beberapa hal yang meningkatkan angka kejadian kanker atau tampaknya mempercepat terbentuknya kanker. Faktor-faktor tersebut ialah: jenis kelamin, umur, ras (suku bangsa), lingkungan (jenis pekerjaan, kebiasaan sosial, geografik, hereditas dan penyakit pre-neoplastik. Mutasi satu alel anti-onkogenik hereditas yang bersifat autosomal dominant terlihat pada retinoblastoma dan mutasi gen perbaikan DNA Hereditas yang bersifat autosomal recessive terlihat pada xeroderma pigmentosum. Yang lain yang meningkatkan terjadinya kanker ialah penyakit pre-neoplastik yaitu hiperplasi endometrium, gastritis kronik atrofi, kolitis kronik ulseratif.^{1,20}

FREKWENSI TUMOR GANAS

Perubahan angka kematian akibat kanker di USA menggambarkan adanya perbedaan untuk jenis kanker. Didapatkan penurunan yang menyolok angka kematian akibat kanker lambung baik laki-laki maupun perempuan pada tahun 1977. Kanker merupakan penyebab nomor dua dari kematian setelah penyakit jantung dan pembuluh darah. Frekwensi kanker pada laki-laki dengan urutan sebagai berikut, pertama kanker paru (22%), diikuti oleh Prostat (17%), kanker kolon rektal (14%), kanker ginjal dan saluran kemih (9%), kanker leukemia lymphnode (8%), kanker rongga mulut (5%), kanker lambung (4%) kanker kulit (2%), kanker lain-lain (16%).

Pada perempuan dengan urutan sebagai berikut, pertama kanker payudara (27%), diikuti oleh kanker rahim (13%), kanker colon rektal (15%), kanker paru (8%), kanker darah (leukemia) lymphnode (7%), kanker indung telur (4%), kanker ginjal dan saluran kemih (4%), kanker pancreas (3%), kanker kulit (2%), kanker rongga mulut (2%), kanker lambung (2%), kanker lain-lain (13%).

Insiden kanker yang tersering tertinggi pada beberapa negara sebagai berikut: kanker oesophagus di Iran, kanker penis di Uganda,

kanker kulit di Australia, Queensland, kanker hati di Mozambique, kanker nasopharing di Singapore dan Cina, kanker bronchus di Inggris, kanker prostat di USA, kanker lambung di Japan, kanker rongga mulut di India, kanker rektum di Denmark, kanker servik uteri di Colombia, kanker colon di USA, kanker rahim di USA, kanker ovarium di Denmark, kanker payudara di USA, kanker pankreas di New Zealand, kanker di USA.

Di Indonesia insiden kanker belum dilaksanakan sedang frekwensi kanker sudah dilaksanakan oleh sentra-sentra patologi yang ada di rumah sakit di Indonesia. Pada tahun 1988 dimulailah suatu kegiatan registrasi kanker berdasarkan data patologi, data patologi di dokumentasikan dengan baik dan klasifikasi kanker yang baku dari International Classification of Disease for Oncology dibuat oleh WHO. Kegiatan ini dilakukan oleh sentra patologi bekerja sama dengan Departemen Kesehatan RI, Yayasan Kanker Indonesia dan Perkumpulan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI), bertujuan untuk mengetahui frekwensi relatif kanker dan membantu penelitian untuk jenis tertentu.

Walaupun tidak didapatkan insiden kanker seperti di USA, kegiatan registrasi ini bisa memperoleh frekwensi keganasan yang tersering dan tahun 1988-1990 tidak banyak berubah urutan yang ditemukan. Kanker leher rahim dan payudara menduduki urutan teratas pada perempuan. Kanker kulit yang selalu muncul pada urutan 10 besar tersering, dapat dijelaskan karena mudah diketahui, dideteksi, dibiopsi. Menurunnya kanker hati terjadi karena diagnostik dengan pemeriksaan USG oleh klinisi dianggap sudah cukup.

Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa penanggulangan kanker perlu dilakukan meliputi cara pencegahan primer perlu ditingkatkan untuk dapat menekan kasus kanker. Upaya diagnostik dini bisa dilakukan pada kanker leher rahim, kanker payudara, kanker colon rektal untuk dapat mengurangi datang terlambat, dengan kampanye pap smear dan SARARI.

Dari hasil tersebut di Pusat Patologi RSUD Dr. Soetomo Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga didapatkan 10 besar frekwensi kanker yang tersering selama tahun 1989 sampai dengan 1993.

1. Kanker rahim No. Kode 100	= 7738 kasus (32,5%)
2. Payudara perempuan No. Kode 174	= 3682 kasus (15,5%)
3. Kelenjar getah bening No. Kode 196	= 2873 kasus (12,0%)
4. Kulit No. Kode 173	= 2081 kasus (8,7%)
5. Nasopharing No. Kode 147	= 1577 kasus (6,6%)
6. Ovarium No. Kode 183	= 1575 kasus (6,6%)
7. Tiroid No. Kode 193	= 1339 kasus (5,7%)
8. Jaringan Lunak No. Kode 171	= 1258 kasus (5,4%)
9. Rektum No. Kode 154	= 953 kasus (4,0%)
10. Kolon No. Kode 153	= 718 kasus (3,0%)
Jumlah kasus selama 5 tahun	= 23794 kasus (100%)

Penemuan ini tidak begitu berbeda dengan apa yang telah di kemukakan oleh Tim Registrasi Kanker IAPI di Jakarta (Rukmini Mangunkusumo).²²

DIAGNOSTIK KANKER

Diagnostik kanker ialah mengidentifikasi kanker dengan cara pemeriksaan tertentu secara lege artis sesuai dengan *Standard Operating Procedure* (SOP), standar diagnostik baku atau standar tetap, prosedur baku, prosedur tetap (PROTAP). Di Laboratorium Patologi sudah dibuat Protap-Protap ini sebanyak lebih dari 60 Protap dan yang belum ada langsung memakai Protap WHO atau Ackerman Surgical Pathologi.

MACAM-MACAM DIAGNOSTIK

Pada kasus neoplasma, kanker ada dua macam diagnostik:

1. Diagnostik Klinik atau Topografi
2. Diagnostik Patologi atau Morfologi

1. **Diagnostik Klinik** ialah diagnostik yang didapat dari hasil pemeriksaan non mikroskopik seperti

- a. Fisik
- b. Penunjang klinik
- c. Radiologi, laboratoris, elektrografi, endoskopi
- d. Operasi eksplorasi
- e. Test biokimia/imunologi petanda kanker

Diagnostik klinik ada 3 macam

- a. Diagnostik utama (morbiditas utama)
- b. Diagnostik komplikasi
- c. Diagnostik sekunder (co morbiditas)

Penyakit lain yang tidak ada hubungannya dengan neoplasma seperti:

- a. Kelainan pra ganas
- b. Penyakit yang mempengaruhi pengobatan
- c. Penyakit yang mempengaruhi lama hidup
- d. Dan sebagainya

2. **Diagnostik Patologi atau Morfologi**

Diagnostik Patologi, Morfologi didasarkan atas hasil pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis. Dalam diagnostik ini perlu dicantumkan

- a. Jenis histologi tumor
- b. Sifat tumor
- c. Derajat differensiasi sel

Kedua diagnostik mempunyai nomer kode ICD (International Classification of Disease) untuk diagnostik klinik dan ICDM untuk patologi. Pada kelenjar getah bening, jaringan lunak dan tulang juga ditentukan derajat keganasan (berat, sedang, ringan).²⁸

DASAR-DASAR DIAGNOSTIK

Diagnostik klinik ialah diagnostik yang sangat penting walaupun untuk kasus neoplasma dianjurkan untuk membuat **diagnostik klinik** dan **patologi**, akan tetapi tidak semua neoplasma dapat diambil sampelnya untuk pemeriksaan patologi.²⁰

Untuk menegakkan diagnostik suatu kanker tidaklah mudah, banyak penyakit yang klinik kelihatan sebagai kanker tetapi patologi tidak ditemukan kanker atau sebaliknya.

Tumor ganas yang masih kecil atau masih dini dan tumor jinak kelihatannya sama, hampir sama sehingga sukar dibedakan secara klinik. Disini pemeriksaan patologi sangat penting pada tumor ganas lanjut pemeriksaan klinik umumnya sudah cukup untuk membedakan sifat tumor apakah ganas atau jinak, walaupun demikian pemeriksaan patologi masih diperlukan untuk konfirmasi diagnostik dan menegakkan diagnostik.¹⁸

Menurut Govan, Sandritter diagnostik patologi mempunyai alur pikir sebagai berikut:

1. Pemeriksaan klinis, laboratoris dan radiologis
2. Pemeriksaan makroskopis
3. Pemeriksaan Sitologi/biopsi aspirasi jarum halus (FNAB)
4. Pemeriksaan Histopatologi
5. Pemeriksaan Histokimia
6. Pemeriksaan Imunohistokimia
7. Pemeriksaan Elektronmikroskop (EM)
8. Pemeriksaan Molekuler Biologi

Tidak selalu pemeriksaan dari 1 sampai dengan 8 semua dijalankan, kecuali pada hal kasus sulit penalaran tersebut dijalankan.^{9,21}

VALIDITAS DIAGNOSTIK

Validitas diagnostik dilakukan oleh dasar pemeriksaan untuk menegakkan diagnostik. Ada 7 tingkat pemeriksaan kanker yang digolongkan menjadi dua kategori yaitu: pemeriksaan non mikroskopis dan pemeriksaan mikroskopis.²⁹

Pemeriksaan Non Mikroskopis

1. Gejala atau tanda klinik
2. Pemeriksaan penunjang
 - a. Radiologik, USG
 - b. Laboratoris
 - c. Endoskopi
 - d. dan lain-lain
3. Operasi eksplorasi
4. Test biokimia atau imunologi, petanda kanker

Pemeriksaan Mikroskopis

1. Sitologi/FNAB
2. Histopatologi Metastasis
3. Histopatologi Tumor Primer
4. Autopsi Klinik

Makin tinggi tingkat pemeriksaan makin valid diagnostik. Meskipun demikian tidaklah berarti bahwa dasar diagnostik yang paling rendah tingkatnya seperti diagnostik klinik tidak valid. Dalam beberapa kasus ditemukan diagnostik klinik yang paling penting. Diagnostik yang paling valid ialah diagnostik yang ditegakkan atas dasar pemeriksaan autopsi klinik.²⁸

Pemeriksaan patologi itu tidak pasti betul bila pengambilan sampel oleh klinisi tidak tepat, dapat menimbulkan kekeliruan diagnostik maka untuk meningkatkan ketepatan diagnostik diperlukan komunikasi antara dokter, klinik, radiologik dan patologi. Kerja sama yang baik ini perlu ditingkatkan; di RSUD Dr. Soetomo

telah dibentuk Tim Onkologi yang tiap Rabu mengadakan temu bersama sedang Tim Muskuloskeletal tiap hari Senin dan kasus sulit dibicarakan pada hari Jum'at.

JAMINAN MUTU

Peningkatan mutu pelayanan laboratorium kesehatan dilaksanakan melalui berbagai upaya, antara lain peningkatan kemampuan manajemen dan kemampuan teknis tenaga laboratorium kesehatan, peningkatan teknologi laboratorium, peningkatan rujukan dan peningkatan kegiatan pemantapan mutu.

Pemantapan mutu laboratorium kesehatan adalah semua kegiatan yang ditujukan untuk menjamin ketelitian dan ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium, dilaksanakan melalui berbagai kegiatan, antara lain pemilihan metode yang tepat, pengambilan spesimen yang benar, pelaksanaan pemeriksaan laboratorium oleh tenaga yang memiliki kompetensi dan pelaksanaan kegiatan pemantapan mutu internal serta pemantapan mutu eksternal.

Pemantapan mutu eksternal adalah kegiatan pemantapan mutu yang diselenggarakan secara periodik oleh pihak di luar laboratorium yang bersangkutan untuk menilai secara retrospektif adanya kesamaan hasil pada berbagai laboratorium dan mendeteksi adanya penyimpangan.

Pemantapan mutu internal adalah kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilaksanakan oleh masing-masing laboratorium secara terus-menerus agar diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat dan teliti.

Berbagai tindakan pencegahan perlu dilaksanakan sejak tahap pra analitik, tahap analitik sampai dengan tahap pasca analitik. Tahap pra analitik yaitu tahap mulai mempersiapkan pasien, menerima spesimen, memberi identitas spesimen, mengambil spesimen, mengirimkan spesimen, menyimpan spesimen sampai dengan menguji kualitas air/reagen/antigen-antisera/media/bahan

kimia. Tahap analitik yaitu tahap mulai dari mengolah spesimen, mengkalibrasi peralatan laboratorium, sampai dengan menguji ketelitian-ketepatan. Tahap pasca analitik yaitu tahap mulai dari mencatat hasil pemeriksaan, interpretasi hasil sampai dengan pelaporan.¹⁹

Untuk peningkatan mutu laboratorium patologi membentuk Tim pengendalian mutu dengan nama Pengendalian Mutu Phylloides yang pada tingkat nasional dapat prestasi sebagai **juara harapan**.

Sejarah jaminan mutu dilaboratorium patologi dilatarbelakangi oleh jaminan mutu dari Laboratorium Patologi Klinik tetapi secara nyata sangat berbeda sekali pemeriksaan patologi klinik dengan pemeriksaan patologi sebab pemeriksaan patologi klinik menggunakan peralatan laboratorium yang analitik, otomatis dan modern, sedangkan pemeriksaan patologi mempunyai disiplin ilmu yang subyektif ditentukan oleh ilmu dan ketrampilan diagnostik yang memeriksa.²¹

Dengan perkembangan waktu, kemajuan bioteknologi dan adanya cara akreditasi jaminan mutu yang dibuat oleh pemerintah c.q. Departemen Kesehatan untuk menjalankan fungsi secara obyektif, maka pengendalian mutu diagnostik patologi dan sitopatologi perlu dilaksanakan oleh karena pemeriksaan patologi:

1. Sangat diperlukan untuk perawatan.
2. Merupakan standar pedoman kerja yang dapat diukur dalam perawatan.

Sasaran akhir diagnostik patologi pada kendali mutu, jaminan mutu perlu memperhatikan; syarat jawaban pemeriksaan patologi harus memenuhi kriteria:³¹

1. Akurat
2. Komplet
3. Tepat waktu

Dikatakan jawaban pemeriksaan patologi yang tepat dan akurat dapat ditegakkan dengan jalan:²¹

1. Pemeriksaan kembali hasil potong beku/frozen section.
2. Pemeriksaan kembali secara acak kasus patologi yang meliputi
 - a. Laporan makroskopik
 - b. Laporan mikroskopik
 - c. Kelengkapan keterangan klinik
 - d. Sesuai dengan keterangan klinik
3. Dibicarakan antar spesialis patologi pada bagian/SMF Patologi
4. Waktu pemeriksaan patologi di gilir secara teratur dan tertib
5. Jawaban patologi ada hubungan dengan hasil sitopatologi
Jawaban patologi sesuai dengan jawaban sitopatologi
6. Akurat dengan indeks diagnostik
7. Diadakan diskusi di dalam laboratorium atau diadakan diskusi dengan laboratorium lain/bagian lain.
8. Diadakan pemeriksaan kembali oleh tim pemeriksa patologi Laboratorium/SMF Patologi.

TIM PATOLOGI MUSKULOSKELETAL RSUD Dr. SOETOMO - FK UNAIR

Dalam menunjang pengendalian mutu diagnostik tepat dan akurat selama satu tahun; 1999 diadakan pertemuan klinik dan patologi sebanyak 105 kali diikuti oleh \pm 30 peserta oleh Dokter Spesialis Bedah Ortopaedi, Radiologi, Penyakit Dalam, Patologi dan para FPDS I yang terkait.

Dari 105 kasus tersebut ditemukan neoplasma jinak sebanyak 27 kasus dan neoplasma ganas (kanker) sebanyak 62 kasus dan 16 kasus non neoplastik diagnostik (daftar terlampir)

Hasil tersebut dihasilkan oleh tindakan:

- | | |
|---|----|
| - Biopsi aspirasi jarum halus (FNAB) sebanyak | 94 |
| - Biopsi terbuka | 28 |
| - Terapi pembedahan/operasi | 55 |