

A microscopic view of cells, likely cancer cells, is shown in the top right corner of the cover. The cells are irregular in shape and have a granular texture. A small logo is visible in the top right corner of the image area.

Mengapa *terjadi* Kanker

EDISI KEDUA / PATOBIOLOGI

THERESIA INDAH BUDHY

Mengapa *terjadi* Kanker

EDISI KEDUA / PATOBIOLOGI

Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes., Sp.PMM(K)



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

MENGAPA TERJADI KANKER

Theresia Indah Budhy

©2019 **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur

AUP 879/10.19-0C287/06.19/10E

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful) – Cover (Erie Febrianto)

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Budhy, T.I.

Mengapa Terjadi Kanker/Theresia Indah Budhy. --
Surabaya: Airlangga University Press, 2019.
x, 90 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-244-8

1. Kanker. I. Judul.

571.978

Prakata

Kanker adalah penyebutan terhadap tumor ganas, sampai saat ini kejadian kanker masih sangat tinggi dan masalah belum bisa dituntaskan dengan baik. Hal ini dikarenakan kejadian suatu kanker sangat kompleks dan faktor yang terlibat di dalamnya juga heterogen sehingga kasus ini masih cukup tinggi. Beberapa faktor yang terkait dengan kanker dapat berasal dari manusia itu sendiri (*host*) endogen atau faktor dari luar/eksogen. Faktor-faktor endogen dapat berupa gen regulator/pengatur sel, hormon, sistem imun maupun psikis, juga herediter/keturunan. Sedangkan faktor eksogen lebih kompleks lagi karena sangat banyak, antara lain faktor biologi dapat berupa bakteri, virus, jamur; faktor kimia bisa berasal dari makanan, minuman, bahan kosmetik, bahan pembersih/pencuci, udara, sanitasi lingkungan; sedangkan faktor fisis seperti elektronik, radiasi; walaupun radiasi juga dibagi menjadi beberapa jenis, contoh radiasi sinar matahari, sinar X, radiasi alat-

Daftar Isi

Prakata	v
---------------	---

Bab 1 PENDAHULUAN

Bab 2 TUMOR GANAS

Penggolongan Nama	5
Jaringan Asal Epitel	5
Jaringan Asal Mesenkimal	6
Manifestasi Klinik.....	6
Patofisiologi.....	8
Frekuensi Keganasan Rongga Mulut	10
Faktor Usia	11
Berdasar Lokasi di Rongga Mulut.....	12
Predileksi Lokasi Kanker Rongga Mulut	12
Kanker pada Lidah	12
Kanker pada Bibir.....	13
Kanker Dasar Mulut	14
Kanker pada Mukosa Pipi.....	14
Kanker pada Palatum.....	14

■ Mengapa terjadi Kanker

Predileksi Seks	15
Etiologi.....	16
Patogenesisa Kanker.....	18
Karsinogen	21
Karsinogen Kimiawi	22
Mekanisme Kerja Karsinogen Kimiawi	24
Karsinogen Virus	28
Mekanisme Kerja Karsinogen Virus	29
Karsinogen Fisis	31
Karsinogen Hormon	33
Ko-Karsinogen.....	33
Genetik	36

Bab 3 PATOBIOLOGI KANKER

Peranan Virus dalam Karsinogenesis	40
Aktivitas Gen Supressor p53.....	45
Apoptosis	51
Jalur Apoptosis dan Molekul yang Terlibat ...	53
Faktor yang Berperan pada Fase Inisiasi	
Apoptosis	54
Faktor yang Berperan pada Fase Efektor.....	57
Siklus Sel	61
Kontrol Sel	64
Stadium Kanker Mulut	67

**Bab 4 Perkembangan Kanker/Pertumbuhan
Kanker**

Kemampuan Invasi dan Metastasis	75
Invasi Matriks Ekstraseluler.....	76
Penyebaran Vaskular dan Homing Sel Kanker	79

Bab 5 Penutup

Daftar Pustaka

BAB 1

Pendahuluan

Kasus di bidang gigi dan mulut sekarang tidak hanya membahas tentang gigi geligi saja, tetapi mencakup rongga mulut yang terdiri dari jaringan keras periodontal maupun jaringan lunak mukosa. Banyak penyakit jaringan mukosa rongga mulut sudah menjadi hal penting terutama dengan peningkatan jumlah kematian yang diakibatkan oleh keganasan di rongga mulut. Indonesia termasuk negara yang akan menuju maju sehingga banyak faktor perubahan yang terjadi, hal ini juga merupakan salah satu faktor pendukung tingginya kejadian kanker. Angka kejadian kanker di Indonesia sebesar 136,2 kasus/100.000 penduduk. Kanker rongga mulut menempati posisi pertama pada enam peringkat keganasan paling sering terjadi di Asia. Angka kejadian kanker rongga mulut di dunia mencapai 275.000 kasus.

Tumor ganas atau kanker adalah suatu kelainan yang ditandai dengan pertumbuhan cepat, menyebarkan ke dalam jaringan yang berada di sekitarnya, dan

■ Mengapa terjadi Kanker

dapat menuju ke daerah organ lain yang lebih jauh (metastasis). Metastasis penyakit ganas tersebut menuju ke organ lain bisa melalui berbagai cara, yaitu aliran darah (hematogen) dan kelenjar limfe (limfogen). Berdasarkan parenkimnya suatu keganasan di rongga mulut dapat berasal dari jaringan epitelial baik mukosa maupun kelenjar dan jaringan mesenkimal. 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. 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).

Kasus keganasan di rongga mulut merupakan yang paling utama di India di mana insiden rata-rata paling tinggi sekitar 20% dari seluruh kanker. Di Amerika Serikat lebih dari 30.000 orang mengidap kanker mulut dan faring setiap tahun. Di Indonesia berdasarkan sumber Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) jumlah kasus penderita kanker bibir, rongga mulut, dan tenggorokan sebesar 4,5%, sedangkan jaringan lunak 11,4%. Hampir di seluruh belahan dunia, kanker rongga mulut termasuk sepuluh jenis kanker yang paling banyak ditemukan. Di negara maju juga ditemukan kanker mulut dengan jumlah persentase sebesar 3–5% dari semua jenis kanker. Faktor penyebab kanker rongga mulut

sangat kompleks antara lain, bahan karsinogenik seperti tembakau, sigaret termasuk asap rokok, selain itu virus EBV, HPV, pola makan, dan minum serta gaya hidup yang tidak sehat.

Jenis kanker mulut Karsinoma Sel Skuamus yang paling banyak terjadi pada permukaan epitelial mukosa atau selaput lunak mulut. Setelah itu adalah Adeno Karsinoma dari epithelial kelenjar liur. Mengingat jumlah kanker rongga mulut selalu meningkat, maka diperkirakan jumlah kasus mengenai keganasan di Indonesia pada tahun 2020 yang akan datang akan semakin tinggi. Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan usaha preventif seperti aturan yang keras tentang penggunaan rokok dan gaya hidup dengan minuman keras, selain itu pengawasan terhadap suatu bahan yang bersifat karsinogenik (penyebab kanker) di dalam pembuatan makanan dan minuman harus semakin diperketat. Hal lain yang harus diperhatikan adalah pengetahuan dan kepedulian terhadap kejadian kanker rongga mulut mulai sekarang, selain itu harus ada pada setiap orang, terutama di Indonesia. Banyak orang yang masih menganggap sepele terhadap fungsi kesehatan rongga mulut, padahal rongga mulut merupakan pintu terdepan dari kesehatan tubuh secara keseluruhan. Apabila rongga mulut tidak sehat maka akan memudahkan penjalaran berbagai penyakit ke seluruh tubuh.

BAB 2

Tumor Ganas

PENGGOLONGAN NAMA

Pemberian nama pada suatu tumor ganas berdasarkan jaringan asal suatu tumor atau yang disebut jaringan parenkim, maka pemberian nama suatu tumor maupun kanker dibagi menjadi dua, yaitu jaringan asal epitel dan jaringan asal mesenkimal.

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. Seperti 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 (aden) maka bernama “Adeno Karsinoma”, hal ini sesuai

■ Mengapa terjadi Kanker

dengan jaringan asalnya, yaitu epitel kelenjar atau disebut adeno.

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.

MANIFESTASI KLINIK

Bentuk klinis dari suatu keganasan di rongga mulut yang khas pada kanker adalah ulser keras dengan bagian tepinya menonjol. Keberadaan ulser pada rongga mulut yang tidak membaik dalam 2 minggu harus segera dilakukan pemeriksaan untuk memastikan jenis kelainan tersebut, dapat melalui sitologi atau biopsi. Apabila ulser berlanjut menjadi suatu keganasan, maka penderita akan mengeluh adanya rasa nyeri tekan, sulit mengunyah, menelan, atau bicara, kadangkala disertai batuk dengan dahak yang bercampur darah. Penting pula untuk melakukan pemeriksaan pada kelenjar limfe, bila keadaan berlanjut maka seringkali disertai pembesaran nodus limfe servikal.

Banyak dan kompleksnya faktor penyebab suatu keganasan di dalam rongga mulut menyulitkan menentukan etiologinya secara pasti. Meskipun risikonya tergolong kecil, para ilmuwan menemukan bukti bahwa salah satu penyebab adalah seks oral. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor penentunya. Beberapa peneliti mengasumsikan keterkaitan antara infeksi penyakit seksual menular selain mengakibatkan kanker mulut rahim juga dapat menjadi pemicu kejadian di kanker rongga mulut. Kanker rongga mulut umumnya memberikan bau yang tidak sedap karena keadaan ini terkait dengan oral higienis penderita yang buruk karena tidak bisa melakukan pembersihan yang optimal bila seluruh selaput lunaknya mengalami luka atau borok.

Beberapa peneliti menemukan beberapa virus yang terkait dengan kanker rongga mulut, salah satunya adalah *human papilloma virus* (HPV). Jenis yang sudah dikenal adalah HPV 16 dapat memicu kejadian kanker. Gejala yang biasanya ditemukan pada kanker rongga mulut tahap dini seringkali tidak ada tanda-tanda yang mengkhawatirkan karena diameternya kecil, kurang dari 2 cm, berwarna kemerahan dapat disertai atau tanpa suatu bentukan putih licin halus dan menampakkan sedikit penebalan. Biasanya keganasan ditandai oleh adanya ulser, apabila ulser tidak segera sembuh, maka keadaan ini merupakan suatu tanda bahwa telah terjadi proses keganasan. Berbagai tanda lain dari ulser suatu

BAB 3

Patobiologi Kanker

Sel kanker dapat mempunyai abnormal fenotip yang beragam antara lain diferensiasi, peningkatan motilitas, 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. Transformasi ini tergantung pada mutasi gen mekanisme kontrol siklus sel tersebut. Keganasan pada umumnya dapat terjadi melalui tiga mekanisme, *pertama* perpendekan waktu siklus sel, sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel yang diproduksi dalam satuan waktu. *Kedua*, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan pada proses apoptosis atau nekrosis dan *ketiga* terjadi pertumbuhan yang tidak terkontrol. Gabungan mutasi pada berbagai proto-onkogen yang menghambat penghentian proses siklus. Kerusakan

■ Mengapa terjadi Kanker

mekanisme kontrol terhadap apoptosis yang mencegah apoptosis contoh ekspresi berlebihan bcl2, penurunan ekspresi Bax, dan mutasi p53. Perubahan mekanisme ini menyebabkan gangguan diferensiasi sel sehingga terjadi perubahan pola proliferasi sel yang akhirnya menjadi keganasan. Kemungkinan lain terjadi pertumbuhan tidak terkontrol bila terjadi mutasi proto-onkogen. Salah satunya adalah terjadi mutasi proto-onkogen yang menjadi produksi *Growth Factor* (GF), antara lain c-sis. Hal ini mengakibatkan GF akan diproduksi terus menerus dan merangsang untuk berproliferasi. Keadaan lain bila terjadi translokasi c-myc antara kromosom 8 dan 14 c-myc akan aktif tanpa kontrol merangsang terus terjadi transkripsi. Hal ini mengakibatkan terjadi pembelahan sel yang berlebihan sehingga proliferasi tidak terkontrol dan akhirnya terbentuk neoplasma.

Kemungkinan lain penyebab terjadi proliferasi tidak terkontrol adalah proto-onkogen yang menjadi produksi GFR mengalami mutasi. Gen tersebut antara lain Her2/neu dan c-fins. Akibat dari mutasi gen tersebut adalah produksi GFR menjadi berlebihan, sehingga sel tersebut sangat sensitif terhadap GF. Pada keadaan terdapat ekspresi GFR yang berlebihan akan berakibat terjadi poliferasi yang berlebihan. Hal ini akan diturunkan juga pada sel anak sehingga terbentuk klon dengan mutasi gen yang identik pada sel. Walaupun telah terbentuk klonal yang identik tersebut namun pertumbuhan tumor masih tergantung pada berbagai faktor lain. Seperti gen yang

mengatur baik *repair gen* maupun apoptosis. Apabila gen tersebut bekerja dengan baik mekanisme tersebut dapat diperbaiki atau dihentikan sehingga pertumbuhan tumor dapat dicegah.

Kemungkinan lain proto-onkogen yang termutasi adalah protein yang disandi oleh gen *c-rsc* dan *ras*. Ekspresi protein ini tidak memerlukan rangsangan dari luar. Sel akan berproliferasi tanpa stimulus dari luar. Hal ini menyebabkan sulit dihentikan walau dengan menghambat faktor ekstraseluler. Diduga pengangkatan seluruh massa tumor akan menghentikan pertumbuhan selanjutnya. Kemungkinan lain penyebab perubahan mekanisme proliferasi sel adalah gangguan pada sinyal kompleks siklin dengan *cdk* terhadap siklus sel. Bila terjadi ekspresi berlebihan siklin akan menyebabkan pembelahan sel yang berlebihan sehingga proliferasi sel tidak terkendali.

Dari berbagai contoh perubahan mekanisme proliferasi di atas maka semakin jelas bahwa sifat biologik tumor berbeda. Hal ini diduga yang menyebabkan gambaran klinis dan respons tumor terhadap terapi juga berbeda satu dengan yang lain. Pengertian dan penemuan tentang jalur mekanisme proliferasi pada suatu tumor memungkinkan dibuat suatu strategi pengobatan baru yang lebih efektif bagi tumor bersangkutan. Tumor yang tumbuh disebabkan perubahan mekanisme proliferasi yang tidak terlalu kompleks diduga akan lebih mudah

BAB 4

Perkembangan Kanker/ Pertumbuhan Kanker

Perkembangan suatu kanker dipengaruhi oleh faktor angiogenesis atau pertumbuhan pembuluh darah baru. Perkembangan suatu kanker menjadi lebih besar dikaitkan dengan nutrisi dan oksigen dari pembuluh darah. Bila suatu kanker tidak mendapatkan suplai darah yang bagus, maka kanker tersebut tidak dapat membesar. Hal ini berhubungan dengan Hipoksia, yang menginduksi apoptosis melalui aktivasi p53 (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003). Pertumbuhan pembuluh darah baru mempunyai dua pengaruh terhadap perkembangan suatu neoplasma atau kanker: perfusi suplai nutrisi dan oksigen, di mana pembentukan sel-sel endotel baru menstimulasi pertumbuhan beberapa sel yang berdekatan dengan cara mengeluarkan polipeptida seperti *insulin-like growth factors*, PDGF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dan IL1. Pertumbuhan pembuluh darah baru atau angiogenesis dibutuhkan tidak hanya untuk perkembangan kanker tapi juga untuk metastasis. Tanpa

adanya kemampuan pembentukan pembuluh darah baru, sel-sel kanker tidak dapat melakukan penyebaran ke tempat yang lebih jauh atau metastasis. Angiogenesis sangat penting dalam perkembangan neoplasma terutama pada keganasan sangat besar pengaruhnya.

Bagaimana neoplasma dapat berkembang? Apakah suplai darah merupakan faktor yang sangat berperan? Beberapa peneliti telah mengatakan bahwa suatu neoplasma yang banyak mengandung pembuluh darah kapiler maka sangat mungkin akan lebih cepat berkembang dan menyebar dibandingkan yang sedikit atau tidak ada. *Tumor-associated angiogenic factor* diproduksi oleh sel-sel tumor/neoplasma yang berasal dari sel-sel *inflammatory* (seperti makrofag) yang menginfiltrasi pada tumor/neoplasma (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003). Terdapat dua *Tumor-associated angiogenic factor* yang penting, yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *basic fibroblast growth factor*. Selain membentuk faktor-faktor angiogenik namun neoplasma juga membentuk antiangiogenik.

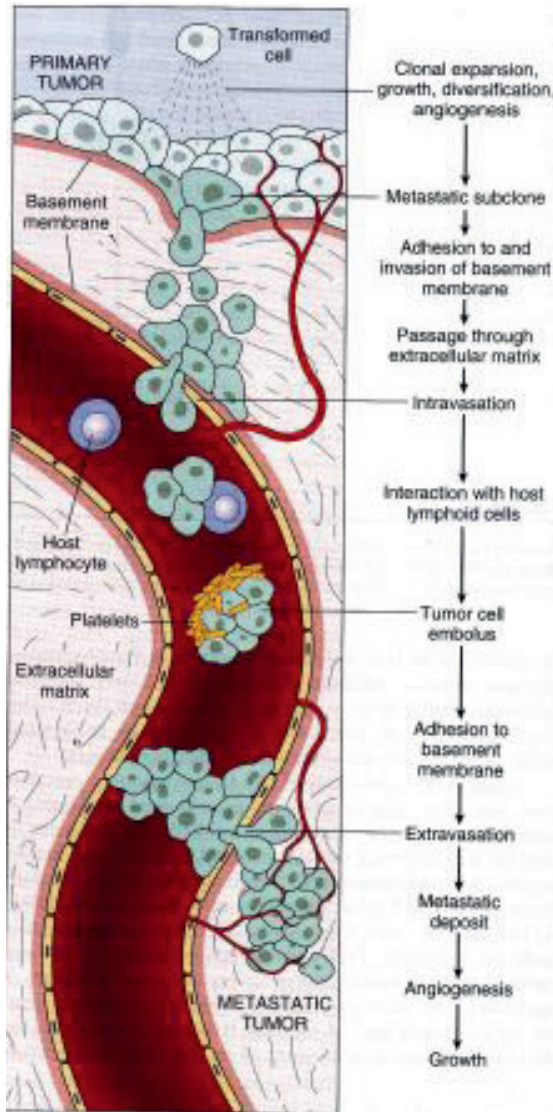
Beberapa pendapat yang mengatakan bahwa pertumbuhan atau perkembangan suatu neoplasma dikontrol oleh keseimbangan antara faktor angiogenik dan faktor penghambat angiogenik. Sebagai contoh faktor angiogenik, yaitu *thromboplastin-1* yang diproduksi oleh sel-sel neoplasma. Di sisi lain akan diproduksi juga faktor penghambat angiogenik, yaitu angiostatin, endostatin, dan vaskulostatin. Tiga faktor anti-angiogenik

tersebut merupakan inhibitor yang sangat kuat terhadap angiogenesis, di mana berasal dari pembelahan plasminogen, kolagen, dan *transthyretin*.

Pada awal pembentukan suatu neoplasma, hampir semua tumor atau neoplasma pada manusia bukan diinduksi oleh angiogenesis. Pada waktu tumor masih sangat kecil atau kemudian menjadi *in situ* dalam beberapa tahun, biasanya peran angiogenesis belum nampak. Namun kemudian setelah memasuki tahap invasif dari neoplasma maka faktor angiogenik akan mengalami *angiogenic switch*, yaitu terjadi perubahan faktor angiogenik. Berdasarkan perubahan dasar molekuler dari *angiogenic switch* tersebut bahwa terjadi peningkatan faktor-faktor angiogenik dan kehilangan kemampuan dari faktor anti-angiogenik. Gen *wild-type p53* melakukan inhibisi terhadap angiogenik dengan cara menginduksi sintesis anti-angiogenik molekul seperti thromboplastin-1. Namun bila keadaan sebaliknya, yaitu ketika terjadi mutasi p53 atau *inactive* (keadaan ini banyak ditemukan pada kanker), maka level thromboplastin-1 mengalami penurunan yang sangat tajam kemudian akan terjadi perubahan keseimbangan faktor angiogenik.

Pada keadaan hipoksia dalam suatu neoplasma maupun kanker maka faktor angiogenesis seperti HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*) mempunyai peranan yang penting. Hal ini karena HIF-1 berperan sebagai pengontrol transkripsi dari VEGF, selain itu VEGF juga dikontrol oleh onkogen RAS. Aktivasi dari RAS akan

■ Mengapa terjadi Kanker



Gambar 4.1 Metastasis sel kanker (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003).

BAB 5

Penutup

Setelah membaca buku ini diharapkan semakin menambah wawasan tentang kanker. Mengingat kejadian suatu kanker sangat kompleks, maka pembahasan terhadap masalah kanker masih perlu ditambah lagi. Dalam buku ini hanya membahas sekilas tentang hal-hal yang berkaitan dengan kanker, mulai dari pengertian kanker, penggolongan nama dari tiap jenis kanker, manifestasi klinis yang berbeda dari setiap jenis kanker dan beberapa faktor penyebab kejadiannya serta patobiologi kanker. Dalam memberikan nama pada kanker didasarkan pada sel asalnya atau parenkim kanker sebagai contoh pada 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 sarkoma. Pada jenis kanker karsinoma biasanya memberikan gambaran berupa ulkus atau nodul yang

■ Mengapa terjadi Kanker

eksofitik menyerupai bunga kol, sedangkan jenis sarkoma mempunyai bentuk yang seperti benjolan atau cairan bila terjadi di dalam darah. Kejadian suatu kanker bila ditinjau dari faktor penyebab kadangkala juga memberikan bentuk dan lokasi yang berbeda, sebagai contoh faktor penyebabnya sinar matahari maka banyak menyerang di daerah epidermis atau kulit, jenis yang terjadi karena paparan sinar matahari paling banyak adalah Basal sel karsinoma. Sedangkan kasus lain yang disebabkan oleh virus biasanya memberikan gambaran seperti pada keadaan jaringan yang diinfeksi oleh virus, berupa nodul dan ulkus dan jenisnya bermacam-macam dapat suatu karsinoma ataupun sarkoma. Contoh yang disebabkan oleh infeksi virus adalah karsinoma nasofaring, limfoma maligna di mana faktor penyebab utamanya adalah virus epstein Barr. Pada jenis lain yang disebabkan oleh virus seperti sarkoma Kaposi, di mana banyak dikaitkan dengan infeksi virus HIV pada penderita AIDS. Apabila kejadian suatu kanker ditinjau dari patobiologinya maka banyak yang terlibat di dalamnya terutama gen regulator pada pertumbuhan sel. Terdapat suatu konsep bahwa patobiologi kanker dipengaruhi oleh empat hal utama, yaitu gen regulator proliferasi (onkogen) sebagai contoh yang sudah disebutkan pada bab sebelumnya ialah ras; c-myc; gen regulator apoptosis (supresor gen) seperti gen p53; gen regulator perbaikan sel rusak dan sistem imun. Namun saat ini berkembang juga konsep yang lain terkait dengan progresivitas kanker, yaitu angiogenesis, karena

faktor pembentukan pembuluh darah baru mempunyai peran yang sangat penting terhadap kemampuan hidup dan perkembangan serta penyebaran suatu kanker. Seperti diketahui bahwa pembuluh darah dapat memberikan nutrisi dan oksigensasi pada sel, sehingga sel kanker semakin kuat hidup selain itu aliran darah di seluruh tubuh memungkinkan sel-sel kanker bergerak ke tempat yang lebih jauh dari kanker primernya. Mengingat hal tersebut, maka saat ini juga telah banyak dilakukan beberapa penelitian yang berhubungan dengan angiogenesis pada kanker. Untuk menentukan stadium kanker juga dapat dilakukan melalui stadium klinis dengan konsep T (penampang tumor), N (nodul, *lympnode* yang terlibat), dan M (metastasis). Selain berdasarkan hal tersebut, yang paling penting dalam menentukan diagnosis adalah pemeriksaan histopatologi atau pemeriksaan dengan mikroskop. Melalui pemeriksaan histopatologi yang merupakan *Gold Standard* untuk diagnosis suatu kanker, dapat diketahui jenis kanker dan stadium diferensiasi sel kankernya, sehingga hal tersebut dapat menentukan rencana terapi dengan benar serta mengetahui prognosis (perkiraan kesembuhan) suatu kanker. Pemeriksaan histopatologi menjadi sangat penting untuk diagnosis final suatu kanker karena dari hasil pemeriksaannya akan banyak diperoleh seperti jenis sel kanker, bentuk sel kanker, bahkan marker genetik suatu kanker. Mengingat pentingnya pemeriksaan histopatologi kanker, maka masalah tersebut harus dibahas tersendiri dalam buku

Daftar Pustaka

- Abbas A, Litchman AH, and Pillai S. 2007. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders.
- Ashkenazi A and Dixit VM. 1998. Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science*. 281(5381): 1305–08.
- Bratton S and Cohen G. 2001. Apoptotic Death: An Organelle's Alter Ago?. *Trends Phamacol Sci*. 22(6): 306–15.
- Budhy TI, Istiati, Sumaryono B, Arundina, dan Khrisnanthi RS. 2018. Hedyotiscorymbosa (L) Lamk The Potential Inhibitor Ectract Of Oral Cancer Cell Progresivity in Benzopyrene Induced Rattus Novergicus. *Journal of International Deantal and Medical Research*. 11(1): 312–317.
- Budhy TI, Soenarto SD, Yaacob HB, and Ngeow WC. 2001. Changing incidence of oral and maxillofacial tumours in East Java, Indonesia, 1987-1992. Part 2: Malignant tumour. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 39(6): 460–4.
- Budhy TI. 2004. *Karsinogenesis Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut yang Terinfeksi Epstein-Barr Virus berdasar Ekspresi P53, C-myc dan Bcl2*. Program Pascasarjana Universiras Airlangga. Respositori Unair. Surabaya.

- Budipramana M and Budhy TI. 2013. *Changing Incidence of Oral Squamous Cell Carcinoma in Dr. Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia in 2009-2010*. Proceeding APDSA Bangkok, Thailand.
- Cotran RS, Kumar V, and Collins. 1999. *Pathologic Basic of Disease*. 6th Ed. Philadelia: WB Saunder Co.
- Fearon ER. 1996. Genetic Lesions in human cancer. In *Molecular Oncology*. Bishop GM and Weinberg RA (Eds). New York: Scientific American Inc.
- Fesik S and Yigong S. 2001. Controlling the Caspases. *Science*. 294(5546): 1477–78.
- Hsieh LL, Wang PF, Chen IH, Ta-Liao C, Wang HN, Chen MC, Chang JT, and Cheng AJ. 2001. Characteristics of mutations in the p53 gene in oral squamous cell carcinoma associated with betel quid chewing and cigarette smoking in Taiwanese. *Carcinogenesis*. 22(9): 1497–1503.
- Kawasaki H, Onuki R, Suyama E, and Taira K. 2002. Identification of Gene that Function in TNF Mediated Apoptotic Pathway Using Randomized Hybrid Rybozyme. *Libraries Nature Bio*. 20(4): 376–96.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Riskesdas Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Kim SK, Park SG, dan Kim KW. 2015. Expression of Vascular Endothelial Growth Faktor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 41(1): 11–18.
- King and Roger JB. 2000. *Growth: A Balance of Proliferation, Death and Differentiation in Cancer Biology*. 2nd Ed. Prentice Hall.
- Kresno SB. 2012. *Ilmu Dasar Onkologi*. Edisi ke-3. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

- Kumar V, Abbas AK, and Fausto N. 2005. *Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease Neoplasia*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.
- Kumar V, Cotran RS, and Robbins SL (Eds.). 2003. *Robbins Basic Pathology*. 7th Ed. Philadelphia: Saunders.
- Li Y, Barbash O, and Diehl JA. 2015. Regulation of The Cell Cycle. In *The Molecular Basis of Cancer*. 4th Ed. Mendelsohn J, Howley P, Israel M, Gray J, and Thopson C. New York: Saunders.
- Lowey DR. 1996. The Cause of Cancer. In *Molecular Oncology*. Bishop GM and Weinberg RA (eds). New York. Scientific American Inc.
- Makin G and Dive C. 2001. Apoptosis and Cancer Chemotherapy. *Trends Cell Biol*. 11(11): 522–26.
- Manson A. 2006. The Molecular Basis of Genetics. In *Cell Biology and Genetics*. 2nd Ed. Manson A, Jones E, Morris A. London: Mosby.
- Nugrahaningsih, Sarjadi, Dharmana E, dan Subagio HW. 2015. Ekspresi VEGF Sel Adenokarsinoma Mamma pada Pemberian Oral Ekstrak *Andrographis paniculata*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 13(1): 29–34.
- Otto T and Scinski P. 2017. Cell Cycle Proteins as Promising Targets in Caner Therapy. *Nat Rev Cancer*. 17(2): 93–112.
- Regezi JA dan Sciubba JJ. 1989. *Oral Pathology*. London: W.B. Saunders Company.
- Robbins N and Kumar V. 2005. *Pathology Estructural and Functional*. 7th Ed. Madrid: Elseiver.
- Sudiono J. 2008. *Pemeriksaan Patologi untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. Edisi ke 1. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

■ Mengapa terjadi Kanker

- Wang X, Evan RS, and Kristy AB. 2015. P53: Protection Against Tumor Growth Beyond Effect On Cell Cycle and Apoptosis. *Cancer Research*. 75(23): 5001-5007. DOI: 10.1158/0008-5472.
- Yoo SY and Kwon SM. 2013. Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities. *Mediators Inflamm*. 2013(2013): 127170.