

Limfangiogenesis sebagai jalur alternatif metastasis kanker

Pudji Handayani¹, Tadeus Arufan Jasrin^{1*}, Sunardhi Widyaputra¹

¹Department of Oral Biology, Dental Faculty, Universitas Padjadjaran

*korespondensi: drq.tadeus@gmail.com

Doi: [10.24198/jkg.v28i2.18707](https://doi.org/10.24198/jkg.v28i2.18707)

ABSTRAK

Pendahuluan: Metastasis merupakan salah satu sifat kanker yang dapat terjadi melalui berbagai cara yaitu melalui rongga tubuh, melalui pembuluh limfatik, dan melalui pembuluh darah. Pembuluh limfatik merupakan jalur penting dalam metastasis kanker karena sel kanker yang lepas dari kanker primernya dapat berjalan melalui pembuluh limfatik dan menuju nodus limfatikus untuk memasuki pembuluh vena serta menyebabkan metastasis ke organ sekitar. Studi pustaka ini bertujuan untuk menelaah limfangiogenesis sebagai alternative metastasis kanker. **Metode:** Artikel ini dikumpulkan dengan memanfaatkan pencarian di database jurnal kesehatan bereputasi internasional menggunakan kata kunci metastasis, *lymphangiogenesis*, *lymphatic vessel*, *VEGFR-3* dari pencarian tersebut ditemukan 27 artikel yang dapat digunakan dalam penulisan sistematik review. **Simpulan:** Limfangiogenesis dapat terjadi pada kanker melalui interaksi antara VEGF-C dan VEGF-D yang dihasilkan oleh kanker ataupun oleh makrofag dengan reseptornya VEGFR-3 yang terdapat pada endotel pembuluh limfatik yang ada. Limfangiogenesis pada kanker akan menambah jalur metastasis sel kanker menuju pembuluh limfatik.

Kata kunci: Metastasis, limfangiogenesis, pembuluh limfatik, VEGFR-3

Lymphangiogenesis as an alternative pathway for cancer metastasis

ABSTRACT

Introduction: Metastasis is one of the characteristics of cancer that can occur through various ways, namely through the body cavity, through lymphatic vessels, and through blood vessels. Lymphatic vessels are an important pathway in cancer metastasis because cancer cells that are released from the primary cancer can travel through the lymphatic vessels and into the lymph nodes to enter the veins and cause metastasis to the surrounding organs. This literature study aims to examine limfangiogenesis as an alternative metastatic cancer. **Methods:** This article was collected using a search in a database of international reputable health journals using the keyword metastasis, *lymphangiogenesis*, *lymphatic vessel*, *VEGFR-3* from the search, found 27 articles that could be used in systematic review reviews. **Conclusion:** Lymphangiogenesis can occur in cancer through the interaction between VEGF-C and VEGF-D produced by cancer or by macrophages with its receptor VEGFR-3 found in the existing lymphatic vessel endothelium. Lymphangiogenesis in cancer will increase the metastatic pathway of cancer cells to lymphatic vessels.

Keywords: Metastasis, lymphangiogenesis, lymphatic vessel, VEGFR-3

PENDAHULUAN

Metastasis merupakan salah satu sifat kanker yang dapat terjadi melalui berbagai cara yaitu melalui rongga tubuh, melalui pembuluh limfatik, dan melalui pembuluh darah.^{1,2} Pembuluh limfatik merupakan jalur penting dalam metastasis kanker karena sel kanker yang lepas dari kanker primernya dapat berjalan melalui pembuluh limfatik dan menuju nodus limfatikus untuk memasuki pembuluh vena serta menyebabkan metastasis ke organ sekitar. Anatomi pembuluh limfatik sendiri yang hanya terdiri dari satu lapis sel endotel serta tekanan yang rendah pada pembuluh limfatik tersebut menyebabkan dinding pembuluh limfatik selalu terbuka. Akibat terbukanya pembuluh limfatik, sel kanker yang telah memasuki pembuluh limfatik dengan mudah keluar menuju organ lainnya.³

Penelitian mengenai pembuluh limfatik dimulai oleh Gasparo Asellius dalam Alitalo³, tetapi diabaikan kelanjutannya dikarenakan sulitnya mengenali pembuluh limfatik ini dalam jaringan dengan alasan sedikitnya tanda spesifik dari pembuluh limfatik tersebut. Dengan berkembangnya teknologi, telah ditemukan tanda-tanda spesifik pembuluh limfatik sehingga melalui penelitian selanjutnya ditemukan bahwa selain sel kanker bermetastasis melalui pembuluh limfatik yang ada ternyata kanker juga dapat merangsang pembentukan pembuluh limfatik baru (Limfangiogenesis). Pembuluh limfatik baru tersebut juga dapat menyediakan jalur bagi sel kanker untuk bermetastasis.⁴

Salah satu dari tanda spesifik pembuluh limfatik adalah *Vascular Endothelial Growth Factor-C* (VEGF-C). Peningkatan VEGF-C pada kanker primer berhubungan dengan meningkatnya penyebaran sel kanker dalam nodus limfatikus regional di berbagai macam kanker pada manusia.⁵ Sehingga dengan menghambat tanda-tanda spesifik dari pembuluh limfatik tersebut, diharapkan dapat mengurangi metastasis sel kanker pada jaringan lainnya.⁴

METODE

Artikel ilmiah dikumpulkan dengan memanfaatkan pencarian di database jurnal kesehatan bereputasi internasional menggunakan

kata kunci metastasis, *lymphangiogenesis*, *lymphatic vessel*, *VEGFR-3* dari pencarian tersebut ditemukan 27 artikel yang dapat digunakan dalam penulisan sistematik review.

ULASAN SISTEMATIK

Limfangiogenesis dan pembuluh limfatik

Limfangiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh limfatik baru.⁴ Limfangiogenesis terjadi bersamaan dengan angiogenesis.^{6,7} Apabila terjadi peningkatan tekanan interstisial, pembuluh limfatik dapat menyeimbangi pembuluh darah dengan mendrainasekan cairan ekstrasvasasi, makromolekul, dan sel darah putih yang akan menurunkan tekanan interstisial yang disebabkan edema.³

Sistem limfatik adalah suatu kumpulan jaringan yang terdiri dari pembuluh limfatik yang dihubungkan oleh nodus limfatikus. Sistem limfatik juga merupakan jalur tambahan yang mengalirkan cairan dari ruangan interstisial ke dalam darah. Sistem limfatik juga mengangkut protein dan zat berpartikel besar keluar dari ruangan jaringan yang tidak dapat dilakukan dengan absorpsi langsung ke dalam kapiler darah.⁸

Aliran cairan limfatik di dalam pembuluhnya dibantu oleh kontraksi otot skeletal yang menekan pembuluh limfatik dan mendorong cairan limfatik menuju percabangan antara vena jugularis interna dan vena subklavia. Selain itu, sistem pernafasan juga membantu aliran cairan limfatik. Regio abdomen yang bertekanan tinggi terhadap daerah toraks saat inhalasi, menyebabkan cairan limfatik mengalir dari abdomen menuju toraks.⁹

Sistem limfatik ada pada seluruh tubuh. Tetapi, sistem limfatik tidak ada pada struktur yang tidak ada pembuluh darah. Misalnya, pada epidermis, rambut, kuku, kartilago, dan kornea. Serta, pada beberapa organ yang ada pembuluh darah. Misalnya, retina dan mungkin otak.^{6,10}

Tanda spesifik pembuluh limfatik

Prospero-related Homeobox 1 (Prox-1). Prox-1 berfungsi untuk menjaga migrasi sel endotel dari vena kardinal dan merupakan penentu fenotif sel endotelial limfatik. Prox-1 ada pada sel embrio dan sel endotel limfatik dewasa tapi tidak ada pada sel endotel pembuluh darah. Prox-1 dihasilkan oleh sel endotel limfatik dewasa dan jaringan tumor,

oleh karena itu Prox-1 merupakan tanda spesifik yang dapat dipercaya untuk mengenali sel endotel limfatik embrio dan dewasa normal serta keadaan patologis.¹¹

Podoplanin merupakan suatu glikoprotein membran 38kDa yang spesifik ada pada kapiler limfatik, tidak ada pada limfatik pengumpul dan pembuluh darah.¹² Podoplanin juga dapat merangsang migrasi, adesi, dan pembentukan saluran limfatik.¹³

Lymphatic Vessel Hyaluronan Receptor-1 (LYVE-1). hanya ada pada pembuluh limfatik, tidak ada pada pembuluh darah sehingga merupakan tanda spesifik untuk membedakan pembuluh limfatik dan darah pada kulit.¹⁴

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 (VEGFR-3). merupakan reseptor untuk Vascular Endothelial Growth Factor -C (VEGF-C) dan VEGF-D dalam limfangiogenesis.³ VEGFR-3 pada masa embrio ada pada pembuluh darah, tapi selama perkembangan pembuluh limfatik, keberadaannya pada pembuluh darah berkurang dan kemudian menjadi spesifik pada pembuluh limfatik.¹⁵

Metastasis kanker pada pembuluh limfatik

Metastasis adalah penyebaran sel kanker dari lokasi primernya dan membentuk tumor baru pada organ yang jauh dari lokasi primernya.¹⁶ Sel kanker yang memasuki matriks ekstraselular dapat juga bermetastasis melalui pembuluh limfatik. Metastasis melalui pembuluh limfatik ini pada umumnya merupakan jalur yang biasa dilalui oleh kanker epitelium.¹

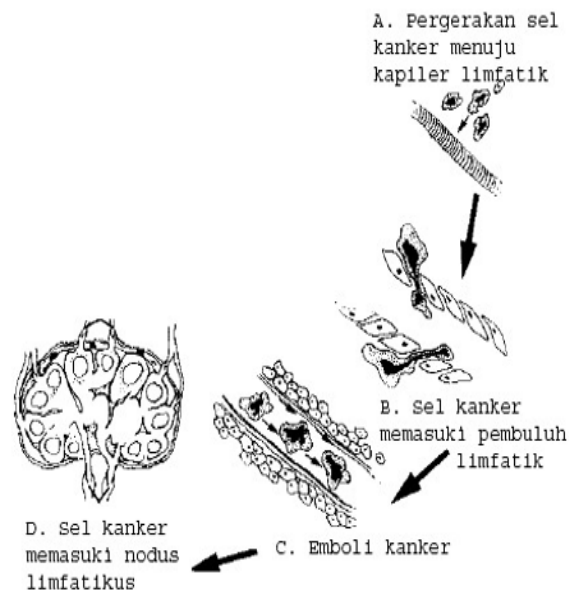
Setelah memasuki matriks ekstraselular, sel kanker tersebut bergerak menuju kapiler limfatik, memasuki lumen pembuluh limfatik dan menuju nodus limfatikus regional (Gambar 1). Menurut Morton dkk dalam Nathanson¹⁷, nodus limfatikus regional yang pertama dilewati oleh sel kanker yang bermetastasis disebut nodus limfatikus sentinel.

Untuk menuju organ tertentu, sel kanker yang bermetastasis melalui pembuluh limfatik harus memasuki sistem vena terlebih dahulu karena tidak ada jalur pembuluh limfatik langsung yang mengarahkan sel kanker menuju organ tujuannya.¹⁶

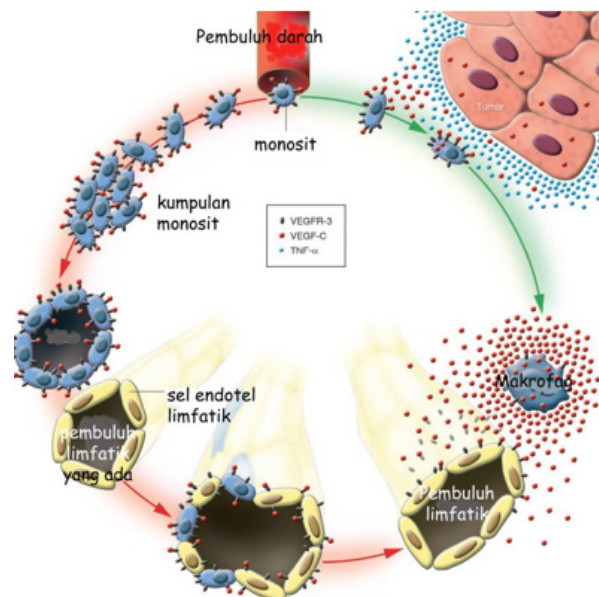
Berbeda dengan pembuluh darah yang memiliki sel endotel yang ujung-ujungnya saling berhimpit¹⁸, kapiler limfatik terdiri dari selapis

endotel dengan membrana basalis yang terputus-putus serta ujung-ujung sel endotelnya yang saling tumpang-tindih sehingga membuat kapiler limfatik sangat permeabel.⁶ Hal tersebut dapat memperkecil hambatan untuk intravasasi sel kanker ke dalam pembuluh limfatik.¹⁹ Sedangkan pada metastasis melalui pembuluh darah, memerlukan degradasi membrana basalis pembuluh darah untuk intravasasi sel kanker ke dalamnya.¹

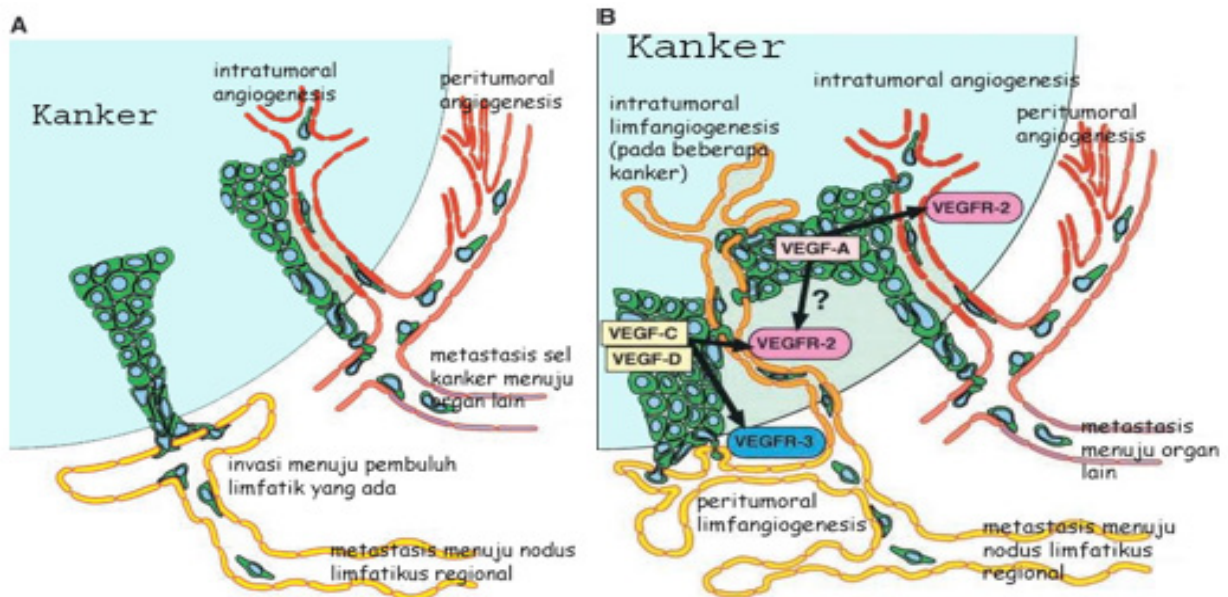
Selain itu, makrofag yang berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap benda asing termasuk



Gambar 1. Mekanisme metastasis sel kanker melalui pembuluh limfatik.¹⁷



Gambar 2. Peranan makrofag dalam limfangiogenesis.



Gambar 3. Metastasis melalui pembuluh limfatik: (A) Model metastasis klasik metastasis kanker melalui pembuluh limfatik yang ada dan pembuluh darah. (B) Model limfangiogenesis aktif dari metastasis kanker²³

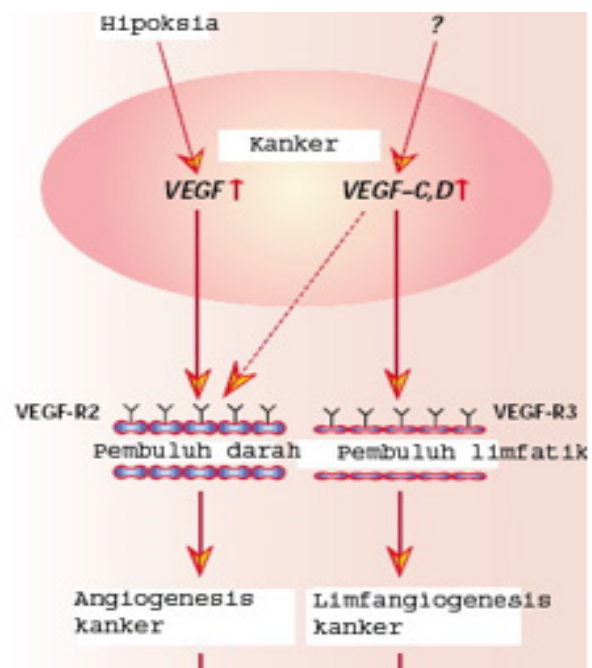
kanker, ternyata membantu limfangiogenesis.^{3,20} TNF- α di sekitar kanker dan agen proinflamasi yang dihasilkan kanker berikatan dengan makrofag. Makrofag kemudian mengeluarkan VEGF-C dan VEGF-D yang dapat merangsang pembuluh limfatik yang ada (Gambar 2) untuk membentuk pembuluh limfatik baru (limfangiogenesis) yang dapat menjadi jalur bagi metastasis sel kanker.^{21,22}

Makrofag membantu limfangiogenesis dengan menghasilkan VEGF-C (panah hijau) atau dengan berikatan dengan pembuluh limfatik yang ada untuk membentuk pembuluh limfatik baru (panah merah).²¹ Metastasis melalui pembuluh limfatik tampaknya merupakan jalur yang disenangi sel kanker daripada pembuluh darah.¹⁹

Limfangiogenesis dalam kanker

Dahulu diyakini bahwa pembuluh limfatik hanya sebagai jalur pasif dalam metastasis dan metastasis yang terjadi tersebut melalui pembuluh limfatik yang ada (Gambar 3A).^{5,23} Dengan ditemukannya faktor pertumbuhan limfatik dan reseptornya, serta ditemukannya tanda spesifik pembuluh limfatik dan model percobaan perkembangan kanker, dibuktikan bahwa kanker mampu merangsang limfangiogenesis²⁴ dan pembuluh limfatik baru tersebut digunakan sel kanker untuk bermetastasis (Gambar 3B).²³

Limfangiogenesis yang terjadi merupakan hasil interaksi VEGFR-3 yang terdapat pada sel



Gambar 4. Mekanisme limfangiogenesis pada kanker²⁴

endotel pembuluh limfatik¹⁵ dengan ligannya VEGF-C dan VEGF-D yang dihasilkan kanker.²⁵ Berdasarkan penelitian menggunakan model kanker, ditemukan hubungan bahwa meningkatnya jumlah VEGF-C dapat meningkatkan metastasis ke nodus limfatikus regional dan dapat memperlebar diameter pembuluh limfatik peritumoral. Sehingga pengaktifan pembuluh limfatik oleh VEGF-C menyebabkan interaksi antara sel kanker dan sel endotel limfatik, memfasilitasi masuknya

sel kanker dalam pembuluh limfatik.²⁶ VEGF-C juga merangsang migrasi sel endotel yang memiliki VEGFR-3 sehingga berfungsi sebagai kemoatraktan untuk limfangiogenesis *in vivo*.²⁷

SIMPULAN

Limfangiogenesis dapat terjadi pada kanker melalui interaksi antara VEGF-C dan VEGF-D yang dihasilkan oleh kanker ataupun oleh makrofag dengan reseptornya VEGFR-3 yang terdapat pada endotel pembuluh limfatik yang ada. Limfangiogenesis pada kanker akan menambah jalur metastasis sel kanker menuju pembuluh limfatik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas S, Fausto N. *Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Stacker SA, Baldwin ME, Achen MG. *The role of tumor lymphangiogenesis in metastatic spread*. FASEB J. 2002;16(9):922–34.
3. Alitalo K, Carmeliet P. *Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease*. Cencel cell. 2002;1:219–27.
4. Achen MG, Mann GB, Stacker SA. *Targeting lymphangiogenesis to prevent tumour metastasis*. Br J Cancer. 2006;1355–60.
5. Pepper MS. *Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality?* Clin cancer Res 2001;7(March):462–8.
6. Oliver G, Detmar M. *The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature*. Genes Dev. 2002;773–83.
7. Tammela T, Heckman C, Alitalo K. *Lymphangiogenesis and Metastasis*. Am Assoc Cancer Res. 2005;67–73.
8. Guyton A, Hall J. *Text book of medical physiology*. 11th ed. Elsevier Saunders. Philadelphia; 2006.
9. Tortora G, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology* 11th ed. Science. USA: John Wiley & Sons, Inc; 2006.
10. Oliver G. *Lymphatic vasculature development*. Nat Rev Immunol 2004;4(January):35–45.
11. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD dkk. *An essential role for prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype*. EMBO J 2002;21(7):1505–13.
12. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E dkk. *Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries*. Am J Pathol 1999;154(2):385–94.
13. Schacht V, Ramirez MI, Hong Y, Hirakawa S, Feng D, Harvey N dkk. *T1 Alpha/podoplanin deficiency disrupts normal lymphatic vasculature formation and causes lymphedema*. EMBO J 2003;22(14):3546–56.
14. Podgrabinska S, Braun P, Velasco P, Kloos B, Pepper MS, Skobe M. *Molecular characterization of lymphatic endothelial cells*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(25):16069–74.
15. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, Van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D, dkk. *Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development*. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92(8):3566–70.
16. Chambers A, Groom A, MacDonald I. *Dissemination and Growth of Cancer Cell in Metastatic Site*. Nat Rev. 2002;563–72. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/14/5991.1.short>.
17. Nathanson SD. *Insights into the mechanisms of lymph node metastasis*. Cancer. 2003;98(2):413–23.
18. Junqueira L, Carneiro J. *Basic Histology: Text and Atlas*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
19. Wong SY, Hynes RO. *Lymphatic or hematogenous dissemination: How does a metastatic tumor cell decide?* Cell Cycle. 2006;5(8):812–7.
20. Condeelis J, Pollard JW. *Macrophages: Obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis*. Cell. 2006;124(2):263–6.
21. Kerjaschki D. *The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis*. J Clin Invest 2005;115(9):9–12.
22. Schoppmann SF, Birner P, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, Kriehuber E, dkk. *Tumor-Associated Macrophages Express Lymphatic Endothelial Growth Factors and Are Related to Peritumoral Lymphangiogenesis*. Am J Pathol.

- 2002;161(3):947–56.
23. Detmar M, Hiraoka S. *The formation of lymphatic vessels and its importance in the setting of malignancy*. J Exp Med. 2002;196(6):713–8.
 24. Plate KH. *From Angiogenesis to Lymphangiogenesis*. Nat Med. 2001;7(2):151–2.
 25. Krishnan J, Kirkin V, Steffen A, Hegen M, Weih D, Tomarev S, dkk. *Differential in vivo and in vitro expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats*. Cancer Res 2003;713–22.
 26. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, dkk. *Induction of Tumor Lymphangiogenesis by VEGF-C Promotes Breast Cancer Metastasis*. Nat Med. 2001;7(2):192–8.
 27. Cao Y, Linden P, Farnebo J, Cao R, Eriksson a, Kumar V, dkk. *Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(24):14389–94.