

Dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes., M.Ked(PA)., Sp.PA.
Dr. Drs. Edy Parwanto, M.Biomed.

PEDOMAN PENELITIAN KANKER



Penerbit
LAKEISHA

PEDOMAN PENELITIAN
KANKER

Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta

Pasal 1:

1. Hak Cipta adalah hak eksklusif pencipta yang timbul secara otomatis berdasarkan prinsip deklaratif setelah suatu ciptaan diwujudkan dalam bentuk nyata tanpa mengurangi pembatasan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang undangan.

Pasal 9:

2. Pencipta atau Pengarang Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam pasal 8 memiliki hak ekonomi untuk melakukan a.Penerbitan Ciptaan; b.Penggandaan Ciptaan dalam segala bentuknya; c.Penerjemahan Ciptaan; d.Pengadaptasian, pengaransemen, atau pentrasformasian Ciptaan; e.Pendistribusian Ciptaan atau salinan; f.Pertunjukan Ciptaan; g.Pengumuman Ciptaan; h.Komunikasi Ciptaan; dan i. Penyewaan Ciptaan.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**Dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes., M.Ked(PA)., Sp.PA.
Dr. Drs. Edy Parwanto, M.Biomed.**

PEDOMAN PENELITIAN KANKER



**Penerbit Lakeisha
2024**

PEDOMAN PENELITIAN KANKER

Penulis:

**Dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes., M.Ked(PA)., Sp.PA.
Dr. Drs. Edy Parwanto, M.Biomed.**

Editor : Andriyanto, S.S., M.Pd.

Layout : Yusuf Deni Kristanto, S.Pd.

Design Cover : Tim Lakeisha

Cetak I Juni 2024

15,5 cm × 23 cm, 232 Halaman

ISBN : 978-623-119-252-3

Diterbitkan oleh Penerbit Lakeisha

(Anggota IKAPI No.181/JTE/2019)

Redaksi

Srikaton, Rt.003, Rw.001, Pucangmiliran, Tulung, Klaten, Jawa Tengah

Hp. 08989880852, Email: penerbit_lakeisha@yahoo.com

Website : www.penerbitlakeisha.com

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit.



KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Mahakuasa, atas limpahan karunia-Nya kepada kita semua.

Pembaca yang budiman...

Penelitian kanker merupakan salah satu bidang penelitian yang paling dinamis dan krusial dalam ilmu kedokteran. Kanker adalah penyakit yang kompleks dan multistadial, yang melibatkan berbagai faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Penyusunan buku ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai berbagai aspek penelitian kanker, mulai dari jenis uji klinis, desain penelitian eksperimen, hingga format publikasi yang relevan. Untuk memahami konteks ini secara mendalam, penting untuk meninjau sejarah dan perkembangan penelitian kanker dari masa ke masa. Faktor lingkungan memainkan peran penting dalam risiko dan perkembangan kanker. Paparan terhadap berbagai zat karsinogen, radiasi, infeksi virus tertentu, diet, dan gaya hidup dapat memicu perubahan molekuler yang mengarah pada kanker. Buku yang ada di tangan pembaca ini adalah buku yang secara fokus membahas mengenai penelitian terhadap kanker, khususnya terkait kode etik dan juga pedoman dalam setiap prosedur penelitian kanker. Hal ini penting agar setiap penelitian terhadap kanker (dimana hal ini masih sangat dibutuhkan di masa sekarang ini) tetap berlangsung secara prosedural dan memberikan hasil yang sesuai standar operasionalnya.

Terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan buku ini. Tak lupa kepada para pembaca kami memohon saran dan juga masukan agar pencetakan buku ini ke depannya bisa lebih baik lagi.

Selamat belajar dan selamat membaca!

Jakarta, Juni 2024

Penulis



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB I	
SEJARAH PENELITIAN KANKER.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Pendalaman Materi	4
BAB II	
FAKTOR GENETIK DALAM KANKER.....	6
A. Pendahuluan.....	6
B. Mutasi Onkogen.....	7
C. Mutasi Gen Penekan Tumor	8
D. Konsekuensi Molekuler dan Klinis.....	10
E. Faktor Epigenetik dalam Kanker	11
F. Metilasi DNA.....	11
G. Modifikasi Histon	14
H. Struktur Kromatin dan Remodelasi Kromatin	17
I. Konsekuensi Molekuler dan Klinis.....	17
J. Pendalaman Materi	18
BAB III	
FAKTOR LINGKUNGAN DALAM RISIKO KANKER.....	19
A. Pendahuluan.....	19
B. Paparan Zat Karsinogen	19
C. Radiasi.....	20
D. Infeksi Virus.....	21
E. Diet dan Gaya Hidup.....	22
F. Pendalaman Materi	23
BAB IV	
JENIS PENELITIAN PADA KANKER.....	24
A. Pendahuluan.....	24
B. Uji Klinis Eksperimental dalam Penelitian Kanker	24

C. Mekanisme Molekuler Yang Dipelajari Melalui Studi Observasional.....	30
D. Kelebihan dan Keterbatasan Uji Klinis Observasional.....	32
E. Pendalaman Materi	32

BAB V

DESAIN PENELITIAN EKSPERIMENTAL DALAM

PENELITIAN KANKER	33
A. Pendahuluan.....	33
B. Studi Asosiasi Genetik	33
C. Model Hewan.....	35
D. Kultur Sel	36
E. Pendalaman Materi	38

BAB VI

FORMAT PUBLIKASI PENELITIAN DALAM

PENELITIAN KANKER	39
A. Pendahuluan.....	39
B. Metode	40
C. Hasil	41
D. Diskusi	42
E. Pendalaman Materi	43

BAB VII

TUJUAN PENELITIAN DALAM PENELITIAN KANKER

A. Pendahuluan.....	44
B. Tujuan penelitian obat baru untuk kanker.....	44
C. Mekanisme molekuler tentang resistensi obat pada sel kanker.....	45
D. Kontribusi faktor genetik dan epigenetik dalam perkembangan penelitian kanker	46
E. Pendalaman Materi	47

BAB VIII

JENIS UJI KLINIS DALAM PENELITIAN KANKER.....

A. Pendahuluan.....	48
B. Uji Klinis Eksperimental dalam Penelitian Kanker	48
C. Uji Klinis Observasional dalam Penelitian Kanker	52

D. Desain Penelitian Eksperimental dalam Penelitian Kanker	55
E. Pendalaman Materi	60

BAB IX

ANALISIS LINKAGE DALAM PENELITIAN KANKER.....	61
A. Pendahuluan	61
B. Proses Analisis Linkage	62
C. Aplikasi Analisis Linkage dalam Penelitian Kanker	62
D. Pendalaman Materi	64

BAB X

MUTASI GENETIK DALAM PENELITIAN KANKER.....	65
A. Pendahuluan	65
B. Proses Mengidentifikasi dan Menganalisis Mutasi Genetik	66
C. Aplikasi mutasi genetik dalam penelitian kanker	66

BAB XI

MODEL HEWAN DALAM PENELITIAN KANKER.....	69
A. Pendahuluan	69
B. Proses Penggunaan Model Hewan	70
C. Aplikasi Penggunaan Hewan Coba dalam Penelitian Kanker	70
D. Pendalaman Materi	72

BAB XII

STRUKTUR ARTIKEL PENELITIAN	73
A. Pendahuluan dalam Penelitian Kanker	73
B. Aplikasi elemen pendahuluan dalam Struktur Artikel Penelitian pada Kanker	75
C. Metode dalam Penelitian Kanker	76
D. Aplikasi elemen metode dalam Penelitian Kanker	78
E. Hasil dalam Penelitian Kanker	80
F. Aplikasi Hasil dalam Penelitian Kanker	81
G. Diskusi dalam Penelitian Kanker	83
H. Aplikasi Diskusi dalam Penelitian Kanker	84
I. Pendalaman Materi	86

BAB XIII	
TUMORIGENESIS.....	88
A. Pendahuluan.....	88
B. Tahap dalam tumorigenesis	90
C. Mekanisme Molekuler dalam Tumorigenesis.....	92
D. Pendalaman Materi	94
BAB XIV	
RISIKO TERKENA KANKER	95
A. Pendahuluan.....	95
B. Faktor Genetik dalam Risiko Kanker.....	96
C. Mutasi Genetik yang Diwariskan.....	96
D. Mutasi Genetik yang Terjadi Secara Spontan dalam Kanker.....	97
E. Faktor Lingkungan dalam Risiko Kanker	99
F. Paparan Zat Karsinogen	99
G. Radiasi.....	101
H. Faktor Lingkungan Lainnya.....	102
I. Faktor Gaya Hidup dalam Risiko Kanker.....	104
J. Pendalaman Materi	108
BAB XV	
PROGNOSIS DAN PILIHAN TERAPI.....	110
A. Pendahuuan	110
B. Prognosis Kanker	110
C. Aplikasi Prognosis dan Pilihan Terapi pada Kanker	113
D. Pendalaman Materi	114
BAB XVI	
INISIASI, PROMOSI, DAN PROLIFERASI	115
A. Inisiasi dalam Tumorigenesis.....	116
B. Proses Inisiasi.....	116
C. Aplikasi Inisiasi dalam Penelitian Kanker	117
D. Promosi dalam Tumorigenesis.....	119
E. Proses Promosi dalam Tumorigenesis	119
F. Contoh dan Aplikasi dalam Penelitian Nyata	120
G. Proliferasi dalam Tumorigenesis	123
H. Mekanisme Proliferasi dan Metastasis.....	124

I. Aplikasi Promosi dan metastasis dalam Penelitian Kanker.....	126
J. Pendalaman Materi	128

BAB XVII

GEN PENEKAN TUMOR	129
A. Gen Penekan Tumor.....	129
B. Fungsi Gen Penekan Tumor.....	130
C. Studi asosiasi dan analisis linkage pada gen penekan tumor	130
D. Aplikasi gen penekan tumor dalam Penelitian Kanker	132
E. Model Hewan dalam Penelitian Gen Penekan Tumor	133
F. Mutasi Genetik pada Pasien Kanker	136
G. Aplikasi Mutasi dalam Penelitian Kanker	139
H. Langkah Identifikasi Mutasi pada Pasien Kanker.....	141
I. Clinical Trials terhadap Inhibitor Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP).....	142
J. Aplikasi PARP dalam Penelitian Nyata.....	143
K. Langkah-langkah dalam Uji Klinis Inhibitor PARP (MACHADO et al., 2020).....	145
L. Pendalaman Materi	146

BAB XVIII

ONKOGEN	147
A. Pendahuluan.....	147
B. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2).....	147
C. EGFR dan Kanker Paru-Paru.....	149
D. KRAS	150
E. Kultur Sel dan Model Hewan pada penelitian tentang onkogen.....	151
F. Pendalaman Materi	154

BAB XIX

UJI TERAPI TARGET	155
A. Trastuzumab (<i>Herceptin</i>) untuk HER2-Positif Kanker Payudara.....	155
B. Mekanisme Kerja Trastuzumab	155
C. Uji Klinis Trastuzumab.....	156

D. Erlotinib (Tarceva) untuk Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC)	157
E. Pendalaman Materi	159

BAB XX

BUKTI PENELITIAN DAN HYPOTHESIS	160
A. Hypothesis Knudson Two Hit (Hino & Kobayashi, 2017)	160
B. Penjelasan Hipotesis	161
C. Gen Retinoblastoma (RB1) Click or tap here to enter text.	161
D. Mekanisme Molekuler RB1	162
E. Penelitian dan Aplikasi Klinis RB1.....	162
F. Ekstensi Hipotesis: Aplikasi pada Gen Penekan Tumor Lain	163
G. Bukti Penelitian Gen Penekan Tumor.....	164
H. Pendalaman Materi	167

BAB XXI

BUKTI PENELITIAN ONKOGEN	169
A. Pendahuluan	169
B. Studi Virus Penyebab Kanker	169
C. Penemuan dan Analisis Mutasi Onkogen	170
D. Uji Klinis untuk Mengembangkan Terapi Target	172
E. Pendalaman Materi	173

BAB XXII

INDIKATOR UJI KLINIS KANKER	174
A. Pendahuluan.....	174
B. Overall Survival (OS)	174
C. Progression Free Survival (PFS).....	176
D. Aplikasi Klinis dan Implikasi Biologi Molekuler OS dan PFS	177
E. Pendalaman Materi	178

BAB XXIII

PENYEBAB KANKER.....	179
A. Bagaimana Rokok Menyebabkan Kanker.....	179

B. Mekanisme Molekuler Bagaimana Rokok Menyebabkan Kanker (Di Cicco et al., 2016; Gibbons et al., 2014).....	180
C. Penelitian Nyata tentang Rokok dan Kanker Paru-Paru	181
D. Aplikasi Klinis dan Implikasi	182
E. Model Hewan untuk Tumorigenesis	183
F. Pembuatan Tikus Transgenik.....	184
G. Penelitian dengan Model Hewan	184
H. Aplikasi Klinis	186
I. Pendalaman Materi	187

BAB XXIV

TES DNA HPV DAN PAP SMEAR	188
A. Pendahuluan.....	188
B. Tes DNA HPV	188
C. Pap Smear	189
D. Perbandingan Tes DNA HPV dan Pap Smear	190
E. Aplikasi Klinis	191
F. Pendalaman Materi	192

BAB XXV

EPIDEMIOLOGI MOLEKULER	193
A. Pendahuluan.....	193
B. Tujuan Epidemiologi Molekuler	194
C. Metodologi dalam Epidemiologi Molekuler.....	194
D. Contoh Penelitian dalam Epidemiologi Molekuler.....	195
E. Aplikasi Klinis Epidemiologi Molekuler pada Kanker.....	197
F. Pendalaman Materi	198

BAB XVI

KESIMPULAN.....	199
A. Pendahuluan.....	199
B. Pemahaman Mekanisme Molekuler Kanker	200
C. Pengembangan Terapi yang Lebih Efektif.....	201
D. Personalisasi Pengobatan	202
E. Kolaborasi	203
F. Edukasi dan Kesadaran Masyarakat tentang Faktor Risiko dan Pencegahan Kanker.....	205
G. Pendalaman Materi	207

REFERENSI.....	208
GLOSARIUM.....	225
PROFIL PENULIS.....	228
SINOPSIS.....	232



DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1.** Lukisan Hippocrates yang dibuat oleh Chris Johnson (Tsoucalas & Sgantzios, 2016). 2
- Gambar 2.** Portret Anton van Leeuwenhoek yang dibuat sebagai cover novel oleh Hoffman (Kutschera, 2023). 3
- Gambar 3.** Foto Rudolf Virchow (Schultz, 2008). 3
- Gambar 4.** Karsinogenesis Sel Epitel manusia in vitro (Lehman et al., 1991) 7
- Gambar 5.** Struktur Gen Rb1 (Yun et al., 2011). 9
- Gambar 6.** Jalur Sinyal Tirosin-Kinase-Mutasi pada Tirosin - Kinase dapat menyebabkan aktivasi konstitutif atau overekspresi pada sel kanker, yang mengarah pada deregulasi jalur sinyal dan replikasi serta kelangsungan hidup sel-sel ganas (MACHADO et al., 2020). 10
- Gambar 7.** Metilasi DNA dan Kanker - Mekanisme Tumorigenesis (TSG = Tumor Suppressor Gene) (Lim & Maher, 2010) 11
- Gambar 8.** Uji Retrotransposisi - Plasmid retrotransposisi (pPM016) ditransfeksi ke dalam sel. mRNA LINE-1 diekspresikan dan diproses, menghilangkan intron γ globin dari GFP selama splicing RNA. ORF1p dan ORF2p diterjemahkan dan mengikat mRNA LINE-1, membentuk partikel ribonukleoprotein (RNP). RNP masuk ke nukleus, di mana mRNA LINE-1 ditranskripsi balik ke dalam DNA inang oleh Target Primed

Reverse Transcription (TPRT). Setelah retrotransposisi, sel yang mengekspresikan GFP fungsional dihitung dengan flow sitometri (Briggs et al., 2018)..... 13

Gambar 9. Histone *Lysine Methyltransferases* dan Domain Pengikatan *Methyl-Lysine* - a. *Lysine methyltransferase* dikelompokkan berdasarkan residu lisin spesifik yang dimodifikasi dan diberi kode warna sesuai asalnya (ragi, merah; cacing, kuning; lalat, merah muda; mamalia, ungu). *Methyltransferase* untuk *Saccharomyces cerevisiae* dan *Schizosaccharomyces pombe* ditandai sebagai S.c. dan S.p. Untuk enzim mamalia, hanya nama satu spesies yang diberikan. Domain globular histon ditampilkan sebagai oval dan ekor ditampilkan sebagai garis lurus. - b. Protein pengikat *methyl-lysine* mengandung salah satu dari tiga domain pengikatan *methyl-lysine*: chromodomain, tudor domain, atau WD40-repeat domain. Domain ini tidak hanya berinteraksi dengan *methyl-lysine*, tetapi juga dapat membedakan antara lisin yang dimetilasi. Misalnya, chromodomain HP1 berinteraksi spesifik dengan methyl-H3-K9, sedangkan Polycomb (Pc) berinteraksi spesifik dengan methyl-H3-K27. Hal ini menjelaskan mengapa lisin yang dimetilasi dalam histon H3 dan H4 dapat menghasilkan hasil biologis yang berbeda (Martin & Zhang, 2005)..... 15

Gambar 10. Mekanisme Metilasi dan Demetilasi DNA - C, sitosin; 5meC, 5-metilsitosin; 5caC, 5-karboksilsitosin; 5fC, 5-formilsitosin; 5hmC, 5-hidroksimetilsitosin; DNMT, DNA

metiltransferase; TET, enzim *ten-eleven translocation*; TDG, timin-DNA-glikosilase; BER, perbaikan eksisi basa (Lee et al., 2020)..... 16

Gambar 11. Pemrograman Ulang Metabolik pada Sel Kanker - Berbeda dari sel normal, onkogen dapat mengatur sel kanker untuk memrogram ulang fenotip metaboliknya guna memenuhi kebutuhan bioenergi, biosintesis, dan kontrol redoks (Choi & Hua, 2021)..... 23

Gambar 12. Interaksi Seluler dari Onkoprotein E6 dan E7 serta Sinerginya dalam Induksi Sel - E6 mengaktifkan telomerase dan kinases SRC, serta menghambat p53 dan BAK. E7 menghambat pRb, yang mengakibatkan pelepasan E2F dan peningkatan p16, yang kemudian diinaktivasi oleh E7. Selain itu, E7 menstimulasi siklin A dan E, menginaktivasi CKIs p21 dan p27, serta menginduksi amplifikasi sentriol. E6 dan E7 bersinergi dalam menginduksi keabadian sel (garis putus-putus); E6 mencegah apoptosis yang diinduksi oleh tingkat E2F yang tinggi, sementara E7 melindungi E6 dari inhibisi oleh p16 (Boulet et al., 2007). 31

Gambar 13. Skema Fertilisasi In Vitro dan Pengeditan Genom Secara Berurutan Selama Dua Generasi (Nishizono et al., 2021)..... 35

Gambar 14. A. Labu plastik yang berisi medium kultur sel. B. Sebuah monolayer sel konfluens ada di bagian bawah labu dan dapat dilihat melalui bagian atas labu menggunakan mikroskop terbalik binokular (Sykes & Rankin, n.d.). 37

Gambar 15. Gambaran Langkah-langkah untuk Melakukan GWAS :..... 58

Gambar 16. Model yang Menggambarkan Perkembangan Kanker pada Sel Progenitor Non-Neural dan Neural : a.Tumorigenesis pada Sel Non-Neural: Sel somatik non-neural normal mengekspresikan gen spesifik garis keturunan atau jaringan tanpa ekspresi signifikan dari gen spesifik neural. Beberapa perubahan sel internal/eksternal kadang-kadang dapat mengaktifkan atau meningkatkan ekspresi faktor spesifik neural, yang dapat mengaktifkan jalur sinyal yang diperlukan untuk spesifikasi/pengembangan neural. Aktivasi faktor neural ini disertai dengan penekanan gen spesifik garis keturunan atau jaringan, sehingga kehilangan identitas sel atau garis keturunan. Dikarenakan lingkungan internal/eksternal atau mekanisme regulasi dalam situasi ini tidak sempurna untuk spesifikasi/pengembangan neural normal, sel mengalami proliferasi tidak terkendali, migrasi, dan bahkan diferensiasi neuron yang tidak lengkap, yang tidak terjadi selama spesifikasi/pengembangan neural normal; b.Tumorigenesis dalam Sistem Saraf: Tumor di sistem saraf berasal dari sel progenitor neural, yang memiliki sinyal promosi dan penghambatan untuk proliferasi, migrasi, diferensiasi, dll., untuk menjaga perkembangan neural normal dalam keseimbangan. Ketika keseimbangan ini terganggu, misalnya, oleh amplifikasi MYCN, tumorigenesis dapat terjadi (Cao, 2017). 89

Gambar 17. VEGF: Reseptor, Fungsi, dan Target (Yang & Cao, 2022). 91

Gambar 18. Dengan tidak adanya ligan Wnt (di sebelah kiri), GSK3 β yang diaktifkan dapat memfosforilasi β -catenin, yang mengarah pada degradasinya oleh proteasom. Akibatnya, β -catenin tetap berada dalam kompleks cadherin/ β -catenin/ α -catenin yang terikat pada sitoskeleton . ; Dengan adanya ligan Wnt (di sebelah kanan), GSK3 β yang tidak aktif tidak dapat memfosforilasi β -catenin, yang mengakibatkan β -catenin bebas dan akumulasinya di nukleus. Pensinyalan EGF melalui EGFR, ERK1/2, dan CK2 mengarah pada fosforilasi α -catenin dan meningkatkan transaktivasi β -catenin. ; Singkatan: EGF, *epidermal growth factor*; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; ERK1/2, *extracellular signal-regulated protein kinase*; CK2, casein kinase 2 (Behrooz et al., 2022). 93

Gambar 19. Jalur Metabolisme Etanol dan Perannya dalam Karsinogenesis: Etanol dioksidasi menjadi asetaldehida melalui aksi berbagai enzim alkohol dehidrogenase (ADH) (misalnya, enzim yang dikodekan oleh gen ADH1B dan ADH1C), melalui enzim mikrosomal sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), dan oleh mikroba yang hidup di saluran pencernaan manusia (misalnya, di mulut dan usus besar). Kontribusi relatif dari jalur-jalur ini dan perbedaan aktivitas antara enzim yang dikodekan oleh alel ADH1B dan ADH1C yang berbeda digambarkan oleh ketebalan panah. ;Asetaldehida dioksidasi menjadi asetat terutama oleh enzim aldehyd dehidrogenase 2 (ALDH2). Sekali lagi, ketebalan panah menunjukkan laju oksidasi asetaldehida pada orang yang membawa dua alel ALDH21 yang aktif, satu alel ALDH21

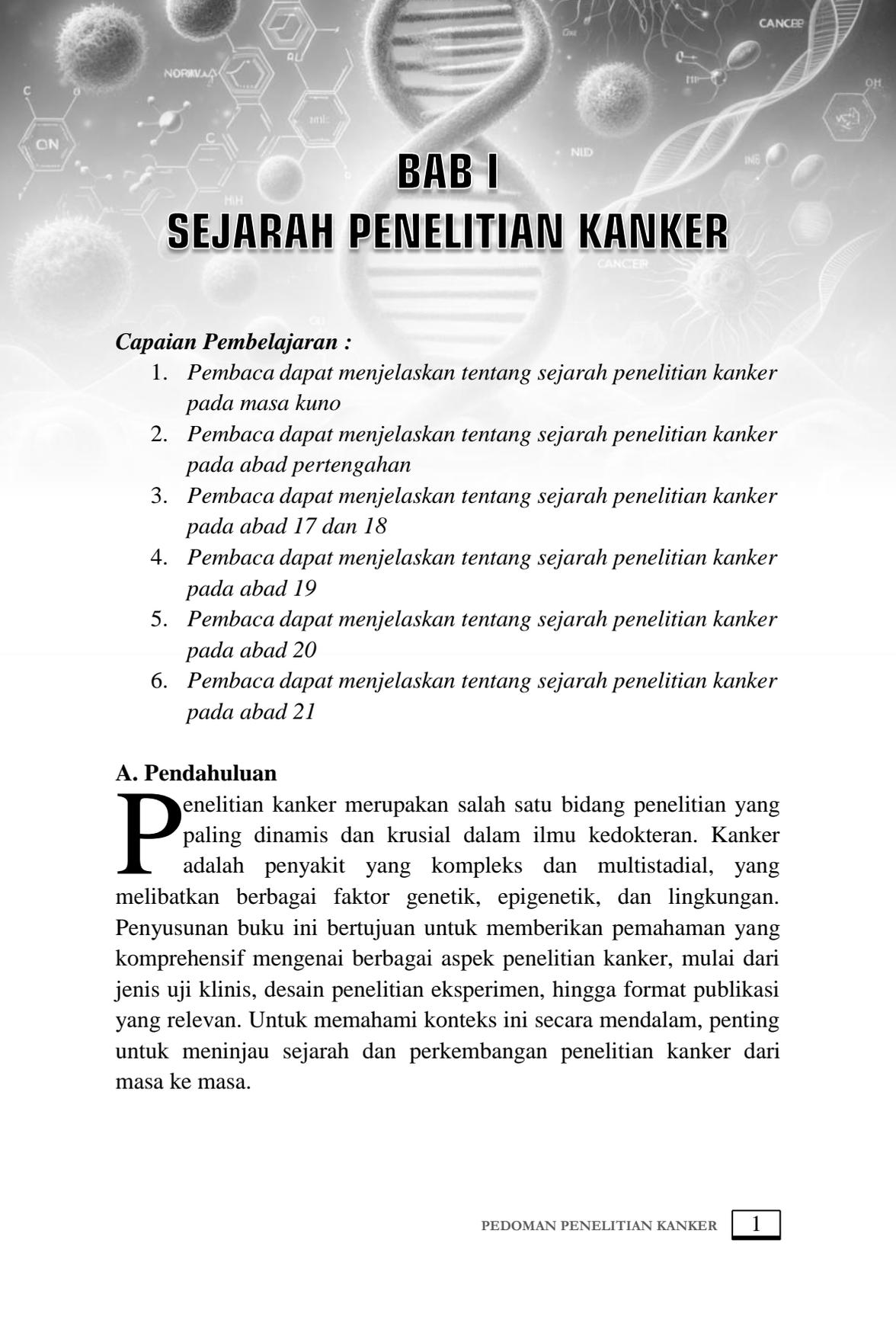
yang aktif dan satu alel ALDH22 yang tidak aktif, atau dua alel ALDH22 yang tidak aktif, masing-masing. Zat penyebab kanker (karsinogen) yang dihasilkan selama berbagai jalur metabolisme alkohol disorot. Ini termasuk asetaldehida; senyawa reaktif yang mengandung oksigen (*reactive oxygen species* [ROS]) yang dihasilkan oleh CYP2E1; dan aduk yang terbentuk dari interaksi asetaldehida atau ROS dengan DNA (Seitz & Becker, 2007)..... 108

Gambar 20. Jalur Sintesis Estrogen di Ovarium dan Otak - (A) Sintesis Estrogen di Ovarium Sintesis estrogen dimulai dengan produksi pregnenolon dari kolesterol, yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 *side-chain cleavage* (P450_{scc}). Pregnenolon diubah menjadi progesteron oleh enzim 3 β-hidroksisteroid dehidrogenase (3 β-HSD) di sel theca dan granulos. Progesteron diubah menjadi androgen oleh enzim sitokrom P450 17α-hidroksilase (P450_{17α}) dan 17 β-hidroksisteroid dehidrogenase (17 β-HSD) di sel theca sepanjang fase folikular. Transformasi E2 (estradiol) ditingkatkan oleh enzim aromatase (P450_{Arom}) di sel granulosa.(B) **Sintesis Estrogen di Otak** Neuron mengekspresikan semua enzim yang diperlukan untuk produksi estrogen sehingga dapat menciptakan estrogen otak (Al-Shami et al., 2023). 121

Gambar 21. Hematoksilin dan eosin (H&E) dari tumor tikus pada 32 minggu setelah pemberian DMBA/TPA (Zeng et al., 2023). 122

Gambar 22. Peran Sentral Snail dalam Transisi Epitelial-ke-Mesenkimal : *Snail* berada di pusat dari berbagai

jalur yang mengarah ke transisi epitelial-ke-mesenkimal (EMT). Sebagai faktor transkripsi yang mengandung <i>zinc finger</i> , <i>Snail</i> menekan ekspresi E-cadherin dan memediasi transisi EMT pada sel tikus dan manusia. Sebaliknya, berbagai jalur transduksi sinyal mengatur ekspresi <i>Snail</i> (Peinado et al., 2005).	125
Gambar 23. Contoh Sekuensing Sanger. A. Urutan asam nukleat yang baik (<i>porcine circovirus 2</i>). B. Infeksi ganda ditunjukkan oleh puncak yang tumpang tindih, contoh ditunjukkan oleh panah (virus bronkitis infeksius). C. Latar belakang yang tinggi (virus influenza unggas)(Crossley et al., 2020)	137
Gambar 24. Proses NGS untuk sekuensi DNA. (Prasad et al., 2021)	138
Gambar 25. Contoh <i>Pipeline</i> analisis untuk gen – penyakit. (Dotolo et al., 2021)	138
Gambar 26. Contoh COSMIC (Tate et al., 2019).....	139
Gambar 27. <i>Framingham Heart Study</i> : FHS = <i>Framingham Heart Study</i> . CHD = penyakit jantung koroner. NIH = <i>National Institutes of Health</i> . CVD = penyakit kardiovaskular. SHARe = <i>SNP Health Association Resource</i> . GWAS = studi asosiasi genome-wide. Foto-foto direproduksi dengan izin dari Franklin D. Roosevelt Library, US Library of Congress, dan National Institutes of Health, serta dengan izin dari National Heart, Lung, and Blood Institute (Mahmood, 2014).....	181
Gambar 28. Epidemiologi molekuler (Harris et al., 1987)	194



BAB I

SEJARAH PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada masa kuno*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad pertengahan*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 17 dan 18*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 19*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 20*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 21*

A. Pendahuluan

Penelitian kanker merupakan salah satu bidang penelitian yang paling dinamis dan krusial dalam ilmu kedokteran. Kanker adalah penyakit yang kompleks dan multistadial, yang melibatkan berbagai faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Penyusunan buku ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai berbagai aspek penelitian kanker, mulai dari jenis uji klinis, desain penelitian eksperimen, hingga format publikasi yang relevan. Untuk memahami konteks ini secara mendalam, penting untuk meninjau sejarah dan perkembangan penelitian kanker dari masa ke masa.

Penelitian kanker telah berkembang pesat selama beberapa abad terakhir. Berikut adalah beberapa tonggak penting dalam sejarah penelitian kanker:

1. Masa Kuno:

- **Hippocrates (460-370 SM):** Merupakan salah satu tokoh awal yang mengidentifikasi penyakit yang sekarang dikenal sebagai kanker. Ia menggunakan istilah "*karkinos*" (kanker dalam bahasa Yunani) untuk menggambarkan tumor, karena bentuknya yang menyerupai kepiting (Tsoucalas & Sgantzoz, 2016).



Gambar 1. Lukisan Hippocrates yang dibuat oleh Chris Johnson (Tsoucalas & Sgantzoz, 2016).

- **Galen (129-200 M):** Mengembangkan teori bahwa kanker disebabkan oleh kelebihan cairan tubuh yang disebut "*black bile*" (Saher et al., 2021).
- ### 2. Abad Pertengahan dan Renaisans:
- Selama periode ini, pemahaman tentang kanker tidak berkembang pesat. Pengobatan medis sangat dipengaruhi oleh teori cairan tubuh Galen, dan operasi untuk mengangkat tumor sangat jarang dilakukan (Saher et al., 2021).
- ### 3. Abad ke-17 dan ke-18:
- **Anton van Leeuwenhoek (1632-1723):** Penemuan mikroskop oleh Leeuwenhoek membuka jalan bagi pengamatan pertama sel kanker. Ia melihat "*animalcules*" (mikroorganisme) di bawah mikroskop, tetapi belum memahami hubungan mereka dengan kanker (Kutschera, 2023).



Gambar 2. Portret Anton van Leeuwenhoek yang dibuat sebagai cover novel oleh Hoffman (Kutschera, 2023).

- **John Hunter (1728-1793):** Salah satu ahli bedah pertama yang mengusulkan operasi sebagai pengobatan untuk kanker, dengan asumsi bahwa tumor belum menyebar ke jaringan lain (Lakhani, 1991).

4. Abad ke-19:

- **Rudolf Virchow (1821-1902):** Dikenal sebagai bapak patologi modern, Virchow mengemukakan teori bahwa kanker berasal dari sel, bukan dari cairan tubuh (Schultz, 2008). Ia juga mengidentifikasi bahwa peradangan kronis dapat menjadi penyebab kanker.



Gambar 3 . Foto Rudolf Virchow (Schultz, 2008).

- **Theodor Boveri (1862-1915):** Mengemukakan bahwa kanker disebabkan oleh perubahan genetik pada sel yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Opitz, 2016). Teori ini menjadi dasar bagi penelitian genetik kanker modern.

5. Abad ke-20:

- **Penemuan DNA:** Pada tahun 1953, James Watson dan Francis Crick menemukan struktur DNA (Tan & McCoy, 2020), yang membuka jalan bagi penelitian genetik yang lebih mendalam tentang bagaimana mutasi genetik dapat menyebabkan kanker.
- **Onkogen dan Gen Penekan Tumor:** Penemuan gen yang dapat menyebabkan kanker (onkogen) dan gen yang dapat mencegah kanker (gen penekan tumor) memberikan pemahaman baru tentang mekanisme molekuler kanker (Zhang et al., 2021). Penelitian tentang onkogen seperti HER2, EGFR, dan KRAS, serta gen penekan tumor seperti p53 dan RB, telah menjadi dasar bagi terapi target modern.

6. Abad ke-21:

- **Terapi Target dan Imunoterapi:** Pengembangan terapi target yang spesifik untuk mutasi genetik tertentu, seperti Trastuzumab untuk HER2 positif pada kanker payudara, dan imunoterapi yang memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker, telah mengubah lanskap pengobatan kanker (Ménard et al., 2003).
- **Penelitian Epigenetik:** Studi tentang perubahan epigenetik, yang mengubah ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA, telah membuka jalan baru dalam memahami dan mengobati kanker (Thapa, 2013).

B. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada masa kuno
2. Jelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad pertengahan

3. Jelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 17 dan 18
4. Jelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 19
5. Jelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 20
6. Jelaskan tentang sejarah penelitian kanker pada abad 21

BAB II

FAKTOR GENETIK DALAM KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting faktor genetik dalam kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi onkogen*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi gen penekan tumor*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang epigenetik dalam kanker*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang metilasi DNA*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang modifikasi histon*
7. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hubungan remodelasi kromatin dengan kanker*
8. *Pembaca dapat menjelaskan tentang konsekuensi molekuler dalam epigenetik*
9. *Pembaca dapat menjelaskan tentang konsekuensi klinis dalam epigenetik*

A. Pendahuluan

Faktor genetik memainkan peran penting dalam perkembangan kanker. Mutasi pada DNA dapat terjadi baik secara diwariskan dari orang tua maupun secara spontan selama kehidupan seseorang. Mutasi ini bisa mengaktifkan gen yang mendorong pertumbuhan sel kanker (onkogen) atau menonaktifkan gen yang berfungsi mencegah pertumbuhan kanker (gen penekan tumor) (Lehman et al., 1991). Pemahaman mendalam tentang bagaimana mutasi ini terjadi dan mempengaruhi sel pada level molekuler sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan kanker.



Gambar 4. Karsinogenesis Sel Epitel manusia in vitro (Lehman et al., 1991).

B. Mutasi Onkogen

Onkogen adalah gen yang, ketika bermutasi atau diekspresikan secara berlebihan, dapat mendorong sel untuk tumbuh dan membelah secara tidak terkendali. Mutasi onkogen sering kali bersifat dominan, artinya hanya diperlukan satu alel yang bermutasi untuk mengaktifkan efek onkogenik (Lehman et al., 1991). Berikut adalah beberapa contoh onkogen beserta mekanisme molekuler mereka:

1. HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*)

- **Fungsi Normal:** HER2 adalah reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam jalur sinyal pertumbuhan sel.
- **Mutasi/Amplifikasi:** Amplifikasi gen HER2 mengarah pada overekspresi protein HER2, yang meningkatkan sinyal pertumbuhan sel dan menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali.
- **Contoh Klinis:** Sekitar 20-30% kanker payudara menunjukkan amplifikasi HER2. Terapi target seperti Trastuzumab (*Herceptin*) digunakan untuk menghambat aktivitas HER2 pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif (Dean, 2015).

2. KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*)

- **Fungsi Normal:** KRAS adalah protein GTPase yang terlibat dalam jalur sinyal RAS/MAPK yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel.
- **Mutasi:** Mutasi pada kodon 12, 13, atau 61 dapat mengubah KRAS menjadi bentuk konstitutif aktif yang terus-menerus

mengaktifkan jalur sinyal pertumbuhan meskipun tidak ada faktor pertumbuhan.

- **Contoh Klinis:** Mutasi KRAS umum ditemukan pada kanker pankreas, kolon, dan paru-paru. Mutasi ini sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan resistensi terhadap terapi EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) (Jang et al., 2009).

3. BCR-ABL

- **Fungsi Normal:** BCR dan ABL adalah dua gen yang berbeda; BCR adalah bagian dari suatu reseptor sinyal, sedangkan ABL adalah tirosin kinase.
- **Translokasi Kromosom:** Translokasi kromosom antara kromosom 9 dan 22 menghasilkan gen fusi BCR-ABL yang menghasilkan tirosin kinase konstitutif aktif.
- **Contoh Klinis:** BCR-ABL ditemukan pada leukemia mieloid kronis (CML). Imatinib (*Gleevec*) adalah inhibitor BCR-ABL yang efektif digunakan untuk mengobati CML (Machado et al., 2011).

C. Mutasi Gen Penekan Tumor

Gen penekan tumor adalah gen yang berfungsi mengontrol pertumbuhan sel, memperbaiki DNA yang rusak, atau memicu kematian sel terprogram (apoptosis) jika kerusakan tidak dapat diperbaiki. Mutasi pada gen penekan tumor sering bersifat resesif, artinya kedua alel harus bermutasi untuk menonaktifkan fungsi gen ini. Berikut adalah beberapa contoh gen penekan tumor beserta mekanisme molekuler mereka:

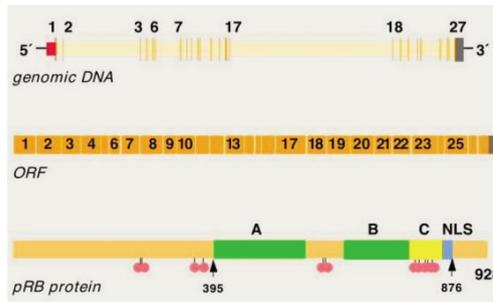
1. TP53 (Tumor Protein p53)

- **Fungsi Normal:** p53 adalah faktor transkripsi yang mengatur respons sel terhadap kerusakan DNA dengan menghentikan siklus sel atau memicu apoptosis.

- **Mutasi:** Mutasi pada TP53 dapat menyebabkan hilangnya fungsi p53, memungkinkan sel dengan kerusakan DNA untuk terus membelah dan berpotensi menjadi kanker.
- **Contoh Klinis:** Mutasi TP53 ditemukan pada lebih dari 50% jenis kanker manusia, termasuk kanker payudara, paru-paru, dan kolon (H. Wang et al., 2023).

2. RB1 (Retinoblastoma 1)

- **Fungsi Normal:** RB1 mengkode protein pRb yang mengatur siklus sel dengan menghambat transisi dari fase G1 ke S.



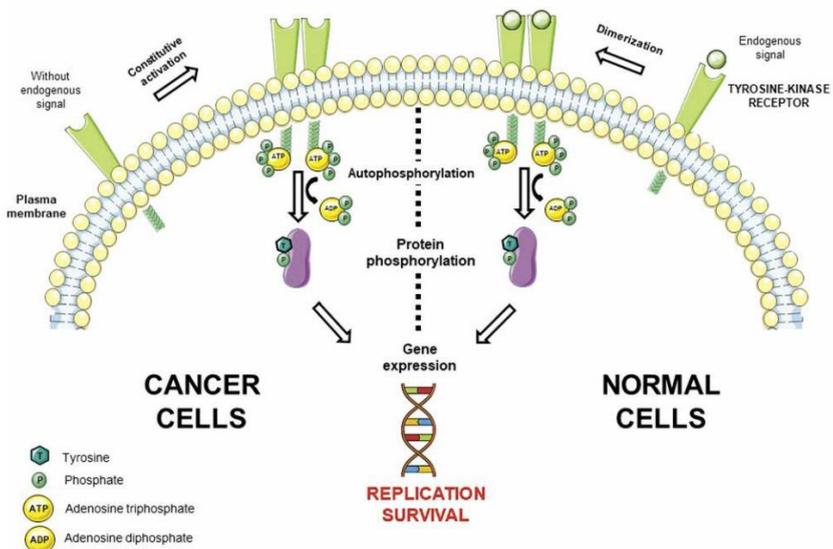
Gambar 5. Struktur Gen Rb1 (Yun et al., 2011).

- **Mutasi:** Mutasi pada RB1 dapat menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel, memungkinkan sel untuk membelah tanpa batas.
 - **Contoh Klinis:** Mutasi RB1 terkait dengan retinoblastoma, suatu kanker mata pada anak-anak, dan juga ditemukan pada kanker lain seperti osteosarkoma dan kanker paru-paru (Yun et al., 2011).
- ## 3. BRCA1 dan BRCA2 (Breast Cancer 1 and 2)
- **Fungsi Normal:** BRCA1 dan BRCA2 terlibat dalam perbaikan DNA melalui rekombinasi homolog.
 - **Mutasi:** Mutasi pada BRCA1 atau BRCA2 dapat menyebabkan defisiensi dalam perbaikan DNA, meningkatkan risiko akumulasi mutasi yang mengarah ke kanker.
 - **Contoh Klinis:** Mutasi *germline* pada BRCA1/BRCA2 terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara dan ovarium. Terapi target seperti inhibitor PARP (Poly ADP

Ribose Polymerase) digunakan untuk mengobati kanker pada pasien dengan mutasi BRCA (D. Shen et al., 2000) (Ponder et al., 2000).

D. Konsekuensi Molekuler dan Klinis

Mutasi pada onkogen dan gen penekan tumor mengubah jalur sinyal seluler, menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang tidak terkendali, serta menghindari mekanisme pengawasan sel normal. Memahami mutasi ini pada level molekuler sangat penting untuk pengembangan terapi target yang spesifik dan efektif. Terapi target, seperti inhibitor tirosin kinase dan inhibitor PARP, dirancang untuk menghambat aktivitas protein yang bermutasi atau memperbaiki defek yang disebabkan oleh mutasi genetik ini (MACHADO et al., 2020).



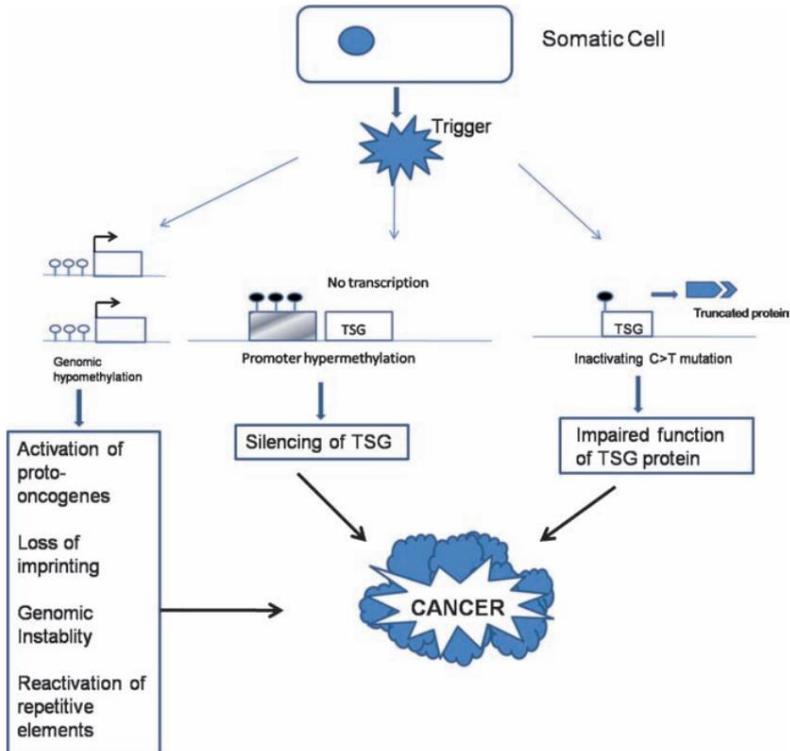
Gambar 6. Jalur Sinyal Tirosin-Kinase-Mutasi pada Tirosin - Kinase dapat menyebabkan aktivasi konstitutif atau overekspresi pada sel kanker, yang mengarah pada deregulasi jalur sinyal dan replikasi serta kelangsungan hidup sel-sel ganas (MACHADO et al., 2020).

E. Faktor Epigenetik dalam Kanker

Faktor epigenetik memainkan peran penting dalam perkembangan kanker melalui mekanisme yang mengatur ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA. Perubahan epigenetik meliputi metilasi DNA, modifikasi histon, dan perubahan dalam struktur kromatin yang dapat memengaruhi aktivitas gen. Perubahan ini dapat mengaktifkan onkogen atau menonaktifkan gen penekan tumor, sehingga berkontribusi pada perkembangan kanker.

F. Metilasi DNA

Metilasi DNA adalah penambahan gugus metil (CH₃) pada basa sitosin dalam konteks dinukleotida CpG (sitosin-fosfat-guanin). Proses ini biasanya mengarah pada penekanan ekspresi gen.

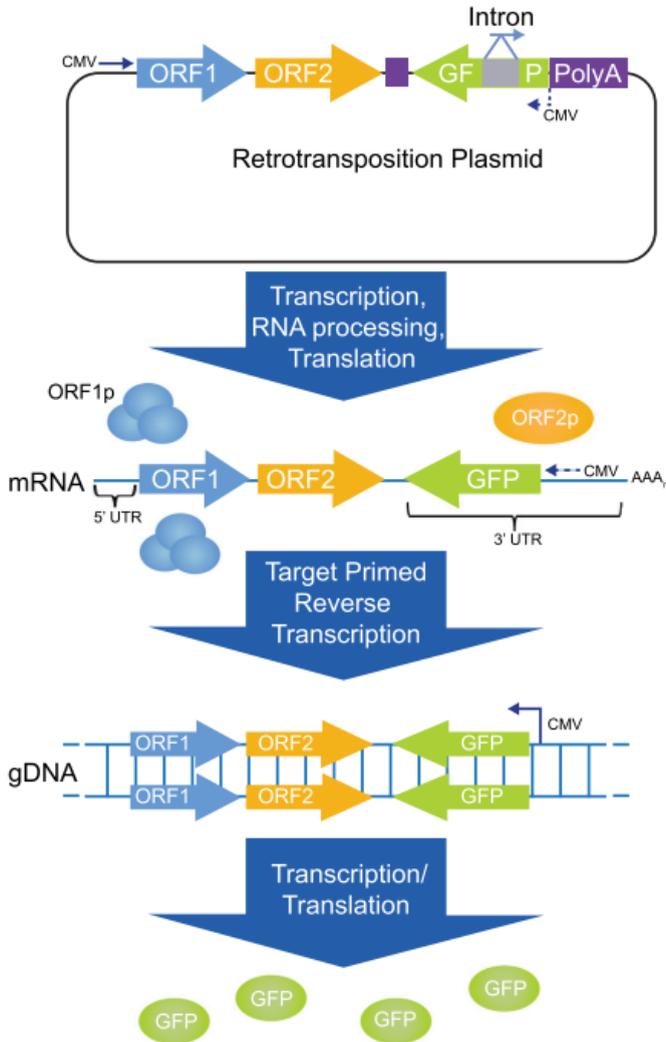


Gambar 7. Metilasi DNA dan Kanker - Mekanisme Tumorigenesis (TSG = Tumor Suppressor Gene) (Lim & Maher, 2010)

Metilasi DNA yang tidak normal dapat berkontribusi pada kanker dengan dua cara utama:

1. **Hipermetilasi Promoter Gen Penekan Tumor:**

- **Mekanisme:** Hipermetilasi pada wilayah promoter gen penekan tumor dapat menyebabkan *silencing* gen tersebut, menghambat transkripsi, dan menonaktifkan fungsi penekan tumor (Lim & Maher, 2010).
- **Contoh:**
 - **p16INK4a (CDKN2A):** Hipermetilasi promoter p16INK4a sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, paru-paru, dan usus besar. p16INK4a adalah inhibitor siklin-dependent kinase yang mengatur siklus sel (Al-Khalaf et al., 2013).
 - **BRCA1:** Hipermetilasi promoter BRCA1 ditemukan pada beberapa kasus kanker payudara dan ovarium, yang mengarah pada penurunan ekspresi gen ini dan gangguan dalam perbaikan DNA (D. Shen et al., 2000).



Gambar 8. Uji Retrotransposisi - Plasmid retrotransposisi (pPM016) ditransfeksi ke dalam sel. mRNA LINE-1 diekspresikan dan diproses, menghilangkan intron γ globin dari GFP selama splicing RNA. ORF1p dan ORF2p diterjemahkan dan mengikat mRNA LINE-1, membentuk partikel ribonukleoprotein (RNP). RNP masuk ke nukleus, di mana mRNA LINE-1 ditranskripsi balik ke dalam DNA inang oleh Target Primed Reverse Transcription (TPRT). Setelah retrotransposisi, sel yang mengekspresikan GFP fungsional dihitung dengan flow sitometri (Briggs et al., 2018).

- **Contoh:**
 - **LINE-1:** Hipometilasi elemen LINE-1 (*Long Interspersed Nuclear Element-1*) ditemukan pada banyak jenis kanker, termasuk kanker usus besar dan hepatoseluler. Hal ini dapat menyebabkan aktivasi transposon dan mutasi insersi yang mengganggu fungsi gen (Briggs et al., 2018).

G. Modifikasi Histon

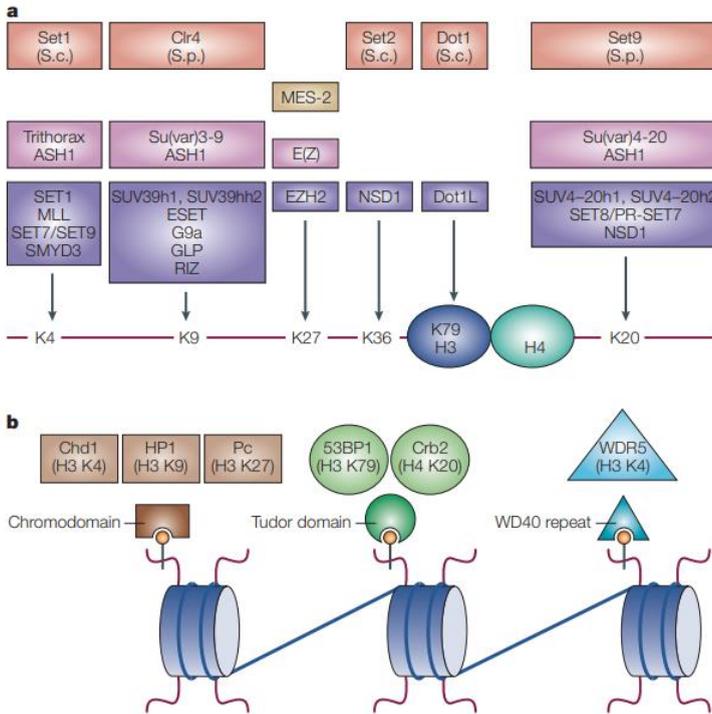
Histon adalah protein yang berfungsi untuk membungkus DNA dan membentuk struktur kromatin. Modifikasi histon, seperti asetilasi, metilasi, fosforilasi, dan ubiquitinasi, dapat mengubah struktur kromatin dan memengaruhi aksesibilitas DNA untuk transkripsi. Berikut adalah beberapa contoh modifikasi histon yang berperan dalam perkembangan kanker:

1. Asetilasi Histon:

- **Mekanisme:** Asetilasi pada lisin residu di histon (H3 dan H4) oleh enzim histon asetiltransferase (HAT) biasanya mengarah pada relaksasi kromatin dan aktivasi transkripsi gen (Verdone et al., 2006).
- **Contoh:**
 - **CBP/p300:** HAT seperti CBP (CREB-binding protein) dan p300 terlibat dalam asetilasi histon yang mengaktifkan ekspresi gen penekan tumor. Mutasi atau disfungsi CBP/p300 dapat menyebabkan penghambatan asetilasi dan penekanan ekspresi gen penekan tumor, berkontribusi pada perkembangan kanker (Goodman & Smolik, 2000).

2. Metilasi Histon:

- **Mekanisme:** Metilasi histon pada lisin dan arginin residu oleh enzim histon metiltransferase (HMT) dapat mengarah pada aktivasi atau penekanan transkripsi, tergantung pada lokasi dan tingkat metilasi (Martin & Zhang, 2005).

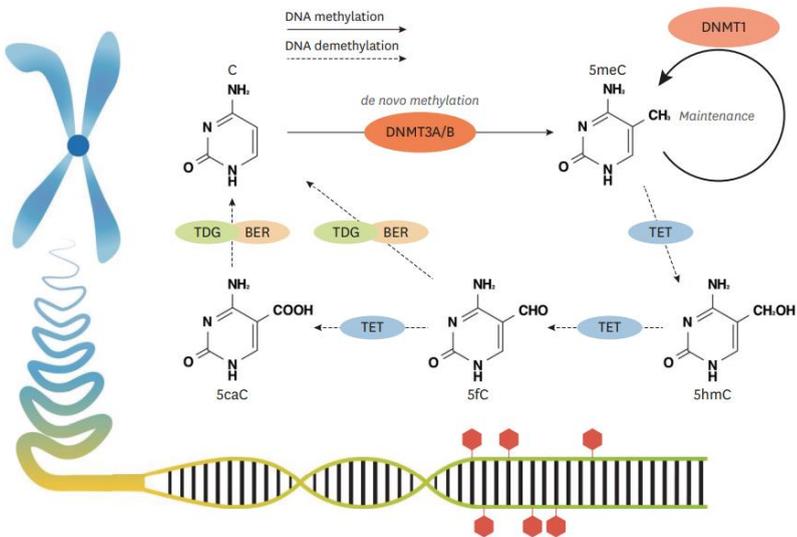


Gambar 9. Histone *Lysine Methyltransferases* dan Domain Pengikatan *Methyl-Lysine* - a. *Lysine methyltransferase* dikelompokkan berdasarkan residu lisin spesifik yang dimodifikasi dan diberi kode warna sesuai asalnya (ragi, merah; cacing, kuning; lalat, merah muda; mamalia, ungu). *Methyltransferase* untuk *Saccharomyces cerevisiae* dan *Schizosaccharomyces pombe* ditandai sebagai S.c. dan S.p. Untuk enzim mamalia, hanya nama satu spesies yang diberikan. Domain globular histon ditampilkan sebagai oval dan ekor ditampilkan sebagai garis lurus. - b. Protein pengikat *methyl-lysine* mengandung salah satu dari tiga domain pengikatan *methyl-lysine*: chromodomain, tudor domain, atau WD40-repeat domain. Domain ini tidak hanya berinteraksi dengan *methyl-lysine*, tetapi juga dapat membedakan antara lisin yang dimetilasi. Misalnya, chromodomain HP1 berinteraksi spesifik dengan methyl-H3-K9, sedangkan Polycomb (Pc) berinteraksi spesifik dengan methyl-H3-K27. Hal ini menjelaskan mengapa lisin yang dimetilasi dalam histon H3 dan H4 dapat menghasilkan hasil biologis yang berbeda (Martin & Zhang, 2005).

- **Contoh:**
 - **H3K27me3:** Metilasi tripel pada lisin 27 histon H3 (H3K27me3) oleh *Polycomb repressive complex 2* (PRC2) mengarah pada penekanan transkripsi. H3K27me3 yang abnormal ditemukan pada berbagai jenis kanker dan berhubungan dengan penekanan gen penekan tumor (Yu et al., 2023).

3. Deasetilasi dan Demetilasi Histon:

- **Mekanisme:** Histon deasetilase (HDAC) dan histon demetilase (HDM) menghapus modifikasi histon yang mengarah pada perubahan dalam ekspresi gen (Lee et al., 2020).



Gambar 10. Mekanisme Metilasi dan Demetilasi DNA - C, sitosin; 5mC, 5-metilsitosin; 5caC, 5-karboksilsitosin; 5fC, 5-formilsitosin; 5hmC, 5-hidroksimetilsitosin; DNMT, DNA metiltransferase; TET, enzim *ten-eleven translocation*; TDG, timin-DNA-glikosilase; BER, perbaikan eksisi basa (Lee et al., 2020).

- **Contoh:**
 - **HDAC Inhibitors:** Inhibitor HDAC (HDACi) seperti vorinostat dan romidepsin digunakan dalam terapi kanker untuk mengembalikan asetilasi histon dan mengaktifkan ekspresi gen penekan tumor (Tiffon et al., 2011).

H. Struktur Kromatin dan Remodelasi Kromatin

Remodelasi Kromatin adalah proses perubahan struktur kromatin yang memengaruhi aksesibilitas DNA untuk transkripsi. Kompleks protein seperti SWI/SNF berperan dalam remodelasi kromatin melalui mekanisme ATP-dependent:

1. SWI/SNF Complex:

- **Mekanisme:** Kompleks SWI/SNF menggunakan energi dari ATP untuk merelaksasi atau memadatkan kromatin, memungkinkan atau menghambat akses faktor transkripsi ke DNA (Peterson & Tamkun, 1995).
- **Contoh:**
 - **Mutasi pada ARID1A:** ARID1A adalah subunit dari kompleks SWI/SNF yang sering bermutasi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker ovarium dan endometrium. Mutasi ini menyebabkan disfungsi kompleks SWI/SNF dan menghambat regulasi ekspresi gen penekan tumor (Cheng et al., 2021).

I. Konsekuensi Molekuler dan Klinis

Perubahan epigenetik berperan penting dalam inisiasi dan perkembangan kanker dengan mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. Terapi epigenetik, seperti penggunaan inhibitor HDAC dan DNA metiltransferase (DNMT), sedang dikembangkan untuk mengatasi perubahan epigenetik ini dan mengembalikan ekspresi gen normal (Lamothe et al., 2020).

J. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting faktor genetik dalam kanker
2. Jelaskan tentang mutasi onkogen
3. Jelaskan tentang mutasi gen penekan tumor
4. Jelaskan tentang epigenetik dalam kanker
5. Jelaskan tentang metilasi DNA
6. Jelaskan tentang modifikasi histon
7. Jelaskan tentang hubungan remodelasi kromatin dengan kanker
8. Jelaskan tentang konsekuensi molekuler dalam epigenetik
9. Jelaskan tentang konsekuensi klinis dalam epigenetik

BAB III

FAKTOR LINGKUNGAN DALAM RISIKO KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang peranan faktor lingkungan dalam risiko kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang paparan zat karsinogen*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang radiasi sebagai risiko kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan hubungan tentang inveksi virus dengan kanker*
5. *Pembaca dapat menjelaskan hubungan tentang diet dan gaya hidup dengan kanker*

A. Pendahuluan

Faktor lingkungan memainkan peran penting dalam risiko dan perkembangan kanker. Paparan terhadap berbagai zat karsinogen, radiasi, infeksi virus tertentu, diet, dan gaya hidup dapat memicu perubahan molekuler yang mengarah pada kanker. Berikut adalah penjelasan komprehensif mengenai berbagai faktor lingkungan tersebut disertai contoh pada level molekuler.

B. Paparan Zat Karsinogen

Karsinogen adalah zat yang dapat menyebabkan kanker dengan menginduksi mutasi genetik atau perubahan epigenetik. Berikut adalah beberapa contoh karsinogen dan mekanisme molekulernya.

1. Asbestos:

- **Mekanisme:** Serat asbestos dapat terhirup dan menetap di paru-paru, menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan DNA. Peradangan kronis ini mengarah pada pembentukan

spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menyebabkan mutasi DNA.

- **Contoh Klinis:** Paparan asbestos terkait erat dengan mesothelioma, jenis kanker yang mempengaruhi lapisan mesotelial paru-paru dan perut (Santos et al., 2022).

2. *Benzopyrene* (dalam asap rokok):

- **Mekanisme:** *Benzopyrene* adalah hidrokarbon aromatik polisiklik yang ditemukan dalam asap rokok. Dalam tubuh, *benzopyrene* diubah menjadi bentuk aktif yang dapat mengikat DNA, membentuk aduk DNA yang menyebabkan mutasi (Sen et al., 2012).
- **Contoh Klinis:** DNA dari *benzopyrene* sering ditemukan dalam kanker paru-paru pada perokok, terutama menyebabkan mutasi pada gen p53 (Sen et al., 2012).

3. *Aflatoxin* (dari jamur *Aspergillus*):

- **Mekanisme:** *Aflatoxin* B1 adalah metabolit karsinogenik yang dihasilkan oleh jamur *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus parasiticus*. *Aflatoxin* diubah dalam hati menjadi bentuk reaktif yang dapat mengikat DNA, menyebabkan mutasi (Deng & Yun, n.d.).
- **Contoh Klinis:** *Aflatoxin* terkait dengan kanker hati, dengan mutasi karakteristik pada gen p53 di kodon 249 (Deng & Yun, n.d.).

C. Radiasi

Radiasi dapat menyebabkan kerusakan DNA langsung melalui ionisasi atau tidak langsung melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Berikut adalah contoh radiasi yang dapat meningkatkan risiko kanker:

1. Radiasi Ultraviolet (UV):

- **Mekanisme:** Radiasi UV, terutama UVB, dapat menyebabkan kerusakan DNA dengan membentuk dimer pirimidin (seperti dimer timin) yang mengganggu struktur DNA dan menyebabkan mutasi saat replikasi DNA.

- **Contoh Klinis:** Paparan UV berlebihan terkait dengan kanker kulit, termasuk melanoma, karsinoma sel basal, dan karsinoma sel skuamosa (Armstrong & Kricger, 2001).
2. **Radiasi Pengion (seperti sinar X dan gamma):**
- **Mekanisme:** Radiasi pengion dapat menyebabkan kerusakan DNA langsung dengan memutus untai ganda DNA atau tidak langsung melalui pembentukan ROS yang merusak DNA (Rahman et al., 2018).
 - **Contoh Klinis:** Paparan radiasi pengion terkait dengan berbagai jenis kanker, termasuk leukemia, kanker tiroid, dan kanker payudara. Contoh nyata adalah peningkatan insidensi kanker di antara penyintas bom atom di Hiroshima dan Nagasaki (Otani et al., 2022).

D. Infeksi Virus

Beberapa virus diketahui berperan dalam perkembangan kanker dengan mengubah ekspresi gen atau menyebabkan mutasi DNA. Berikut adalah contoh infeksi virus yang dapat menyebabkan kanker:

1. **Human Papillomavirus (HPV):**

- **Mekanisme:** HPV, terutama tipe 16 dan 18, dapat menyebabkan kanker serviks dengan mengekspresikan protein onkogenik E6 dan E7. E6 mengikat dan menonaktifkan p53, sementara E7 mengikat dan menonaktifkan Rb, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol (Samuel et al., 2023).
- **Contoh Klinis:** HPV terkait dengan kanker serviks, kanker orofaring, dan kanker anogenital lainnya (Idres et al., 2022).

2. **Hepatitis B Virus (HBV) dan Hepatitis C Virus (HCV):**

- **Mekanisme:** HBV dan HCV dapat menyebabkan peradangan kronis pada hati, yang mengarah pada kerusakan DNA dan peningkatan risiko mutasi. HBV juga dapat mengintegrasikan DNA virus ke dalam genom sel inang, menyebabkan perubahan genetik.

- **Contoh Klinis:** Infeksi HBV dan HCV kronis terkait dengan peningkatan risiko kanker hati (hepatoseluler karsinoma) (C. Shen et al., 2023).
3. ***Epstein-Barr Virus (EBV):***
- **Mekanisme:** EBV dapat menginfeksi sel B dan menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali melalui ekspresi protein seperti LMP1 yang mengaktifkan jalur sinyal seluler.
 - **Contoh Klinis:** EBV terkait dengan Limfoma Burkitt, karsinoma nasofaring, dan beberapa jenis Limfoma Hodgkin (Shechter et al., 2022).

E. Diet dan Gaya Hidup

Diet dan gaya hidup juga berperan penting dalam risiko kanker (Choi & Hua, 2021). Berikut adalah beberapa contoh:

1. Diet Tinggi Lemak dan Daging Merah:

- **Mekanisme:** Diet tinggi lemak dan daging merah dikaitkan dengan produksi asam empedu sekunder dan nitrosamin, yang dapat merusak DNA dan menyebabkan mutasi.
- **Contoh Klinis:** Diet ini terkait dengan peningkatan risiko kanker kolorektal.

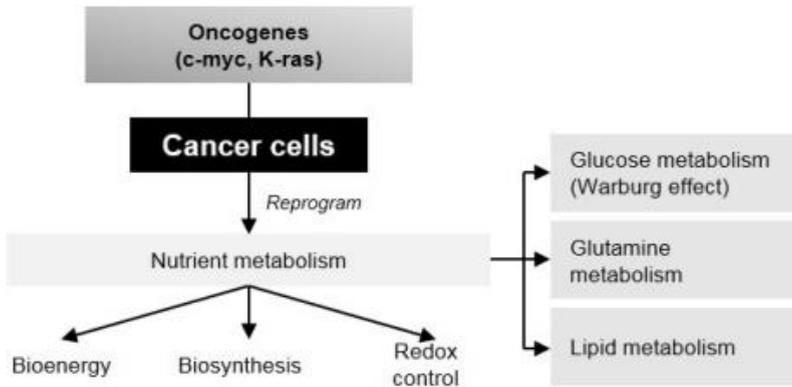
2. Alkohol:

- **Mekanisme:** Alkohol diubah dalam tubuh menjadi asetaldehida, zat karsinogenik yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan protein.
- **Contoh Klinis:** Konsumsi alkohol berlebihan terkait dengan kanker mulut, tenggorokan, esofagus, hati, kolon, dan payudara.

3. Obesitas:

- **Mekanisme:** Obesitas dapat menyebabkan peradangan kronis, peningkatan kadar hormon seperti estrogen dan insulin, dan resistensi insulin, yang semuanya dapat berkontribusi pada proliferasi sel yang tidak terkendali.

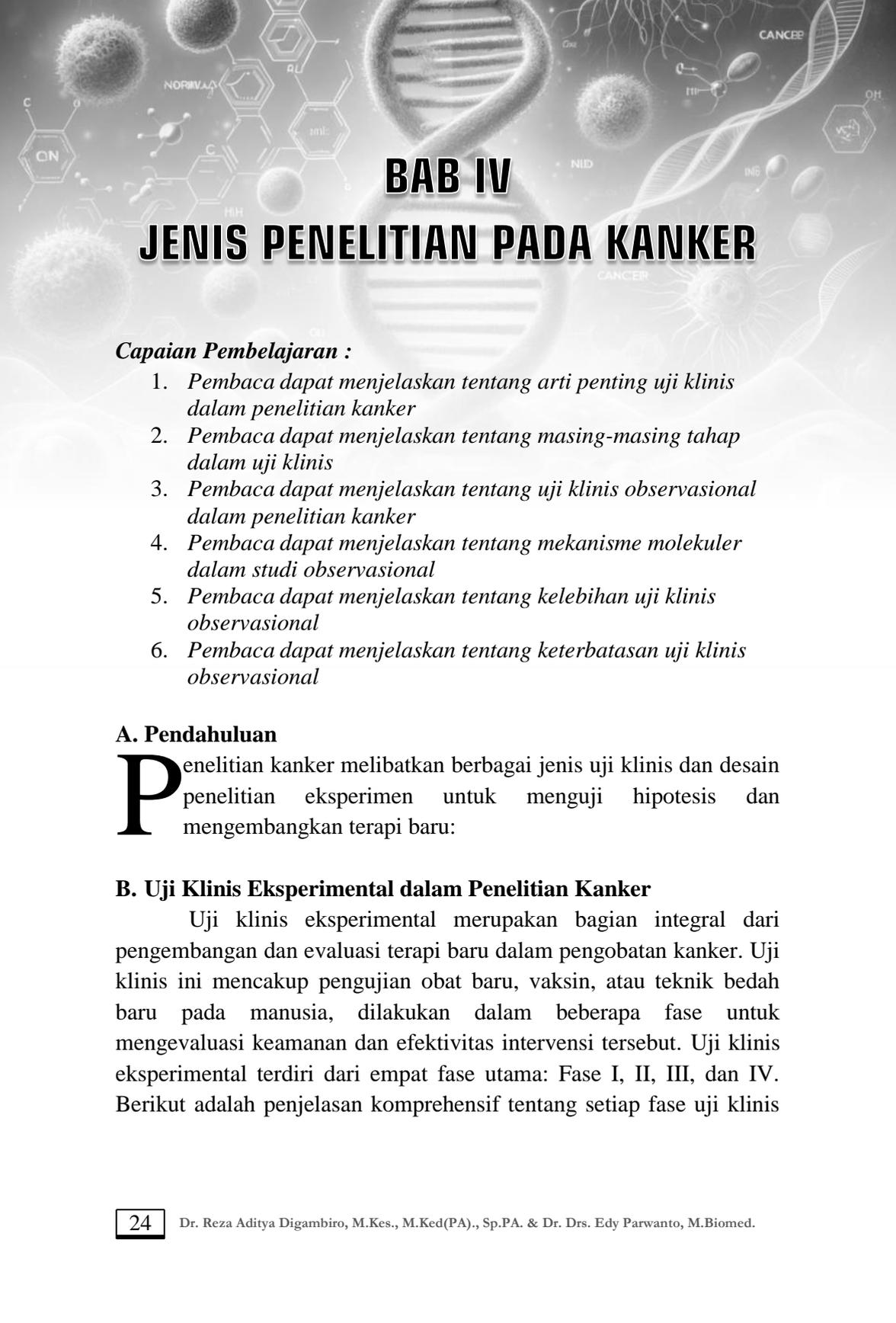
- **Contoh Klinis:** Obesitas terkait dengan peningkatan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara pascamenopause, kanker endometrium, dan kanker kolon.



Gambar 11. Pemrograman Ulang Metabolik pada Sel Kanker - Berbeda dari sel normal, onkogen dapat mengatur sel kanker untuk memrogram ulang fenotip metaboliknya guna memenuhi kebutuhan bioenergi, biosintesis, dan kontrol redoks (Choi & Hua, 2021).

F. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang peranan faktor lingkungan dalam risiko kanker
2. Jelaskan tentang paparan zat karsinogen
3. Jelaskan tentang radiasi sebagai risiko kanker
4. Jelaskan hubungan tentang inveksi virus dengan kanker
5. Jelaskan hubungan tentang diet dan gaya hidup dengan kanker



BAB IV

JENIS PENELITIAN PADA KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting uji klinis dalam penelitian kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang masing-masing tahap dalam uji klinis*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang uji klinis observasional dalam penelitian kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme molekuler dalam studi observasional*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang kelebihan uji klinis observasional*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang keterbatasan uji klinis observasional*

A. Pendahuluan

Penelitian kanker melibatkan berbagai jenis uji klinis dan desain penelitian eksperimen untuk menguji hipotesis dan mengembangkan terapi baru:

B. Uji Klinis Eksperimental dalam Penelitian Kanker

Uji klinis eksperimental merupakan bagian integral dari pengembangan dan evaluasi terapi baru dalam pengobatan kanker. Uji klinis ini mencakup pengujian obat baru, vaksin, atau teknik bedah baru pada manusia, dilakukan dalam beberapa fase untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas intervensi tersebut. Uji klinis eksperimental terdiri dari empat fase utama: Fase I, II, III, dan IV. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang setiap fase uji klinis

eksperimental beserta contoh-contoh spesifik pada level molekuler (Unger et al., 2016).

Fase I: Keamanan dan Dosis

Tujuan: Fase I bertujuan untuk mengevaluasi keamanan, tolerabilitas, farmakokinetik (PK), dan farmakodinamik (PD) dari obat baru pada manusia. Penelitian ini biasanya melibatkan sejumlah kecil sukarelawan sehat atau pasien (Unger et al., 2016).

Proses:

- **Penentuan Dosis Maksimum Toleransi (MTD):** Menentukan dosis tertinggi yang dapat diberikan dengan efek samping yang dapat diterima.
- **Farmakokinetik (PK):** Mempelajari bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan dieliminasi oleh tubuh.
- **Farmakodinamik (PD):** Mempelajari efek biologis dari obat dan mekanisme kerjanya pada tingkat molekuler.

Contoh:

- **Pembrolizumab (Keytruda):** Sebuah antibodi monoklonal yang menghambat PD-1 (*programmed cell death* protein 1) untuk mengaktifkan sistem kekebalan tubuh melawan kanker. Fase I uji klinis pembrolizumab melibatkan pasien dengan berbagai jenis kanker yang sudah menerima pengobatan lain, untuk menentukan dosis yang aman dan mengamati respon imun (Kwok et al., 2016).

Fase II: Efektivitas dan Keamanan Lebih Lanjut

Tujuan: Fase II bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas obat atau intervensi dalam kelompok pasien yang lebih besar dan lebih terfokus. Fase ini juga terus mengevaluasi keamanan dan mengidentifikasi efek samping umum.

Proses:

- **Efektivitas:** Mengukur apakah obat memberikan manfaat klinis, seperti pengurangan ukuran tumor atau peningkatan waktu kelangsungan hidup bebas penyakit.

- **Populasi Spesifik:** Menggunakan pasien dengan jenis kanker tertentu yang sesuai dengan mekanisme aksi obat.

Contoh:

- **Olaparib (*Lynparza*):** Sebuah inhibitor PARP (*poly ADP ribose polymerase*) yang digunakan untuk mengobati kanker ovarium dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2. Fase II uji klinis Olaparib menunjukkan pengurangan signifikan dalam ukuran tumor pada pasien dengan kanker ovarium yang resistan terhadap kemoterapi (Goulooze et al., 2016).

Fase III: Perbandingan dan Validasi

Tujuan: Fase III bertujuan untuk membandingkan efektivitas obat baru atau intervensi dengan standar perawatan yang ada. Fase ini melibatkan populasi pasien yang lebih besar dan lebih beragam.

Proses:

- **Randomisasi dan Kontrol:** Pasien dibagi secara acak menjadi kelompok yang menerima obat baru dan kelompok yang menerima pengobatan standar atau plasebo.
- **Evaluasi Jangka Panjang:** Mengukur hasil jangka panjang seperti kelangsungan hidup total (OS) dan kelangsungan hidup bebas penyakit (PFS).

Contoh:

- **Trastuzumab (*Herceptin*):** Sebuah antibodi monoklonal yang menargetkan HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) pada kanker payudara HER2-positif. Fase III uji klinis menunjukkan bahwa Trastuzumab, dikombinasikan dengan kemoterapi, secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup total dibandingkan dengan kemoterapi saja (Dean, 2015).

Fase IV: Pengawasan Pasca-Pemasaran

Tujuan: Fase IV dilakukan setelah obat disetujui dan dipasarkan untuk memantau efektivitas jangka panjang dan keamanan dalam populasi yang lebih luas.

Proses:

- **Pengawasan Keamanan:** Mengidentifikasi efek samping yang jarang atau jangka panjang yang mungkin tidak terlihat dalam uji klinis sebelumnya.
- **Studi Efektivitas:** Mengevaluasi efektivitas obat dalam penggunaan klinis sehari-hari.

Contoh:

- **Imatinib (Gleevec):** Sebuah inhibitor tirosin kinase yang digunakan untuk mengobati leukemia mieloid kronis (CML) dengan mutasi BCR-ABL. Fase IV uji klinis terus memantau pasien untuk efek samping jangka panjang dan efektivitas terapi dalam populasi yang lebih luas (Iqbal & Iqbal, 2014).

Contoh Uji Klinis Eksperimental

1. **Pembrolizumab (Keytruda)** (Kwok et al., 2016):

- **Mekanisme Molekuler:** Pembrolizumab mengikat PD-1, sebuah protein pada permukaan sel T yang biasanya membantu menjaga sistem kekebalan tubuh dari menyerang sel-sel tubuh sendiri. Dengan menghambat PD-1, pembrolizumab memungkinkan sel T untuk menyerang sel kanker.
- **Fase I:** Menentukan keamanan dan dosis optimal.
- **Fase II:** Menunjukkan efektivitas pada kanker paru-paru non-sel kecil.
- **Fase III:** Menunjukkan bahwa pembrolizumab, baik sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan kemoterapi, meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan kemoterapi saja.

2. **Olaparib (Lynparza)** (Goulooze et al., 2016) :

- **Mekanisme Molekuler:** Olaparib menghambat PARP, enzim yang membantu memperbaiki kerusakan DNA. Sel kanker dengan defisiensi BRCA1 atau BRCA2 sangat bergantung pada PARP untuk perbaikan DNA, sehingga inhibisi PARP menyebabkan kematian sel kanker.

- **Fase I:** Menentukan dosis yang aman dan profil farmakokinetik.
- **Fase II:** Menunjukkan pengurangan ukuran tumor pada pasien dengan kanker ovarium BRCA-mutasi.
- **Fase III:** Menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit pada pasien yang menggunakan Olaparib dibandingkan dengan plasebo.

Uji Klinis Observasional dalam Penelitian Kanker

Uji klinis observasional adalah studi yang mengamati populasi tanpa memberikan intervensi atau perlakuan khusus. Tujuan dari uji klinis observasional adalah untuk memahami faktor risiko, pola penyakit, dan hubungan antara paparan dan hasil kesehatan dalam populasi tertentu. Uji ini sering digunakan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko kanker, serta untuk memahami mekanisme biologis yang mendasarinya.

Jenis Uji Klinis Observasional

1. Studi Kohort

- **Definisi:** Studi kohort melibatkan sekelompok individu yang dipilih berdasarkan paparan tertentu dan diikuti selama periode waktu tertentu untuk melihat perkembangan penyakit.
- **Proses:**
 - Pemilihan kelompok yang terpapar dan kelompok yang tidak terpapar.
 - Pengamatan berkelanjutan untuk mendeteksi perkembangan kanker.
 - Analisis data untuk mengidentifikasi hubungan antara paparan dan risiko kanker.
- **Contoh:**
 - **Studi Nurses' Health Study:** Studi ini mengikuti ribuan perawat selama beberapa dekade untuk mempelajari hubungan antara faktor gaya hidup (seperti diet, aktivitas

fisik, dan penggunaan hormon) dan risiko kanker payudara. Hasil studi ini menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Colditz & Hankinson, 2005) .

2. Studi Kasus-Kontrol

- **Definisi:** Studi kasus-kontrol membandingkan individu yang memiliki penyakit tertentu (kasus) dengan individu yang tidak memiliki penyakit tersebut (kontrol) untuk mengidentifikasi faktor risiko yang mungkin berkontribusi terhadap penyakit.
- **Proses:**
 - Identifikasi dan pemilihan kasus (individu dengan kanker) dan kontrol (individu tanpa kanker).
 - Pengumpulan data retrospektif tentang paparan dan faktor risiko.
 - Analisis data untuk mengidentifikasi hubungan antara paparan dan kanker.
- **Contoh:**
 - **Studi pada HPV dan Kanker Serviks:** Studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa infeksi dengan *Human Papillomavirus* (HPV), terutama tipe 16 dan 18, sangat terkait dengan risiko kanker serviks. Studi ini melibatkan wanita dengan kanker serviks dan wanita sehat sebagai kontrol, dan menunjukkan bahwa wanita dengan infeksi HPV memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengembangkan kanker serviks (Kreimer et al., 2007).

3. Studi Transversal (*Cross-Sectional*)

- **Definisi:** Studi transversal mengumpulkan data pada satu titik waktu untuk mengevaluasi hubungan antara paparan dan hasil kesehatan dalam populasi.
- **Proses:**
 - Pengumpulan data dari populasi tertentu pada satu waktu tertentu.

- Analisis hubungan antara paparan (seperti kebiasaan merokok) dan hasil kesehatan (seperti prevalensi kanker paru-paru).
- **Contoh:**
 - **Studi NHANES** (*National Health and Nutrition Examination Survey*): Studi ini mengumpulkan data kesehatan dan nutrisi dari sampel populasi AS untuk mengevaluasi hubungan antara faktor diet, status gizi, dan prevalensi kanker tertentu (Center for Health Statistic, 1999). Hasil studi ini membantu mengidentifikasi pola diet yang mungkin terkait dengan risiko kanker tertentu.

C. Mekanisme Molekuler Yang Dipelajari Melalui Studi Observasional

Studi observasional sering kali digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara paparan lingkungan atau gaya hidup dan perubahan molekuler yang berkontribusi pada perkembangan kanker. Berikut adalah beberapa contoh studi observasional dan temuan pada level molekuler:

1. Merokok dan Kanker Paru-Paru

- **Studi Kohort:** Studi seperti *British Doctors Study* yang mengikuti dokter di Inggris selama beberapa dekade menunjukkan bahwa merokok secara signifikan meningkatkan risiko kanker paru-paru (Di Cicco et al., 2016) .
- **Mekanisme Molekuler:** Paparan zat karsinogen dalam asap rokok, seperti *benzopyrene*, dapat menyebabkan mutasi pada gen p53. Mutasi ini mengakibatkan hilangnya fungsi gen penekan tumor, yang memungkinkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan perkembangan kanker paru-paru (H. Wang et al., 2023).

2. Diet dan Kanker Kolorektal

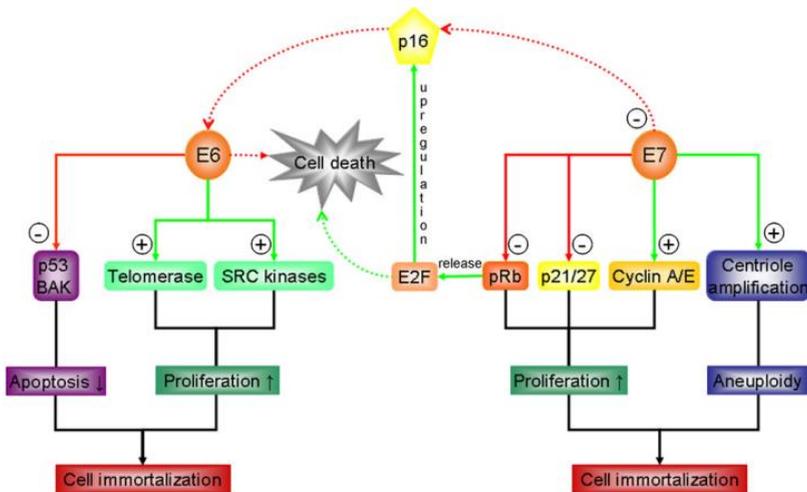
- **Studi Kohort:** Studi seperti EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) menunjukkan bahwa

diet tinggi serat dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kolorektal (Riboli et al., 2002).

- **Mekanisme Molekuler:** Serat dalam diet dapat meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek (seperti butirat) melalui fermentasi oleh mikrobiota usus. Butirat diketahui memiliki efek anti-inflamasi dan dapat menginduksi apoptosis pada sel-sel prakanker di kolon, mengurangi risiko kanker kolorektal (Gheorghe et al., 2022).

3. Infeksi HPV dan Kanker Serviks

- **Studi Kasus-Kontrol:** Studi menunjukkan hubungan kuat antara infeksi HPV dan kanker serviks (Samuel et al., 2023).



Gambar 12. Interaksi Seluler dari Onkoprotein E6 dan E7 serta Sinerginya dalam Induksi Sel - E6 mengaktifkan telomerase dan kinases SRC, serta menghambat p53 dan BAK. E7 menghambat pRb, yang mengakibatkan pelepasan E2F dan peningkatan p16, yang kemudian diinaktivasi oleh E7. Selain itu, E7 menstimulasi siklin A dan E, menginaktivasi CKIs p21 dan p27, serta menginduksi amplifikasi sentriol. E6 dan E7 bersinergi dalam menginduksi keabadian sel (garis putus-putus); E6 mencegah apoptosis yang diinduksi oleh tingkat E2F yang tinggi, sementara E7 melindungi E6 dari inhibisi oleh p16 (Boulet et al., 2007).

- **Mekanisme Molekuler:** Onkoprotein E6 dan E7 dari HPV tipe 16 dan 18 mengikat dan menonaktifkan protein penekan tumor p53 dan Rb, masing-masing. Hilangnya fungsi p53 dan Rb menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis, mempromosikan perkembangan kanker serviks (Boulet et al., 2007).

D. Kelebihan dan Keterbatasan Uji Klinis Observasional

Kelebihan:

- **Relevansi Klinis:** Studi observasional sering kali mencerminkan kondisi dunia nyata dan populasi yang lebih luas dibandingkan dengan uji klinis eksperimental.
- **Efisiensi Waktu dan Biaya:** Studi ini biasanya lebih cepat dan lebih murah dibandingkan dengan uji klinis eksperimental.

Keterbatasan:

- **Bias:** Rentan terhadap berbagai bentuk bias, termasuk bias seleksi dan bias informasi.
- **Kausalitas:** Sulit untuk membuktikan hubungan kausal hanya berdasarkan studi observasional karena adanya kemungkinan faktor pengganggu.

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting uji klinis dalam penelitian kanker
2. Jelaskan tentang masing-masing tahap dalam uji klinis
3. Jelaskan tentang uji klinis observasional dalam penelitian kanker
4. Jelaskan tentang mekanisme molekuler dalam studi observasional
5. Jelaskan tentang kelebihan uji klinis observasional
6. Jelaskan tentang keterbatasan uji klinis observasional



BAB V

DESAIN PENELITIAN EKSPERIMENTAL DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting desain penelitian eksperimental dalam penelitian kanker
2. Pembaca dapat menjelaskan tentang studi asosiasi genetik dalam penelitian kanker
3. Pembaca dapat menjelaskan tentang kegunaan analisis *linkage* dalam penelitian kanker
4. Pembaca dapat menjelaskan tentang model hewan dalam penelitian kanker
5. Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting kultur sel dalam penelitian kanker

A. Pendahuluan

Desain penelitian eksperimental adalah pendekatan yang digunakan untuk memahami mekanisme molekuler kanker melalui metode yang terkontrol dan terstruktur. Desain ini melibatkan berbagai metode seperti studi asosiasi genetik, analisis *linkage*, model hewan (seperti tikus *knockout* atau transgenik), dan kultur sel. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang metode-metode ini beserta contoh pada level molekuler.

B. Studi Asosiasi Genetik

Studi asosiasi genetik bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan antara varian genetik tertentu dengan risiko atau perkembangan kanker.

Proses:

- **Pemilihan Populasi Studi:** Populasi yang memiliki kanker dibandingkan dengan populasi kontrol yang tidak memiliki kanker.
- **Genotyping:** Menggunakan teknologi seperti SNP *array* untuk mengidentifikasi polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) di seluruh genom (Louhelainen, 2016).
- **Analisis Data:** Menggunakan analisis statistik untuk menemukan SNP yang lebih sering ditemukan pada populasi kanker dibandingkan dengan populasi kontrol.

Contoh:

- **BRCA1 dan BRCA2:** Studi asosiasi genetik telah mengidentifikasi mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 yang secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium (Ponder et al., 2000) . Mutasi ini mengganggu fungsi perbaikan DNA, yang meningkatkan akumulasi mutasi dan risiko kanker.

Analisis Linkage

Analisis linkage digunakan untuk mengidentifikasi lokasi gen yang berhubungan dengan penyakit melalui studi keluarga (Keith et al., 1990).

Proses:

- **Pemilihan Keluarga Studi:** Keluarga dengan riwayat kanker yang kuat dipilih untuk studi.
- **Marker Genetik:** Penggunaan marker genetik untuk memetakan kromosom dan menemukan korelasi antara marker dan penyakit.
- **Identifikasi Lokasi Gen:** Menggunakan analisis statistik untuk menemukan daerah pada genom yang berkorelasi dengan penyakit.

Contoh:

- **Gen RB1:** Analisis *linkage* pada keluarga dengan retinoblastoma mengidentifikasi lokasi gen RB1 pada

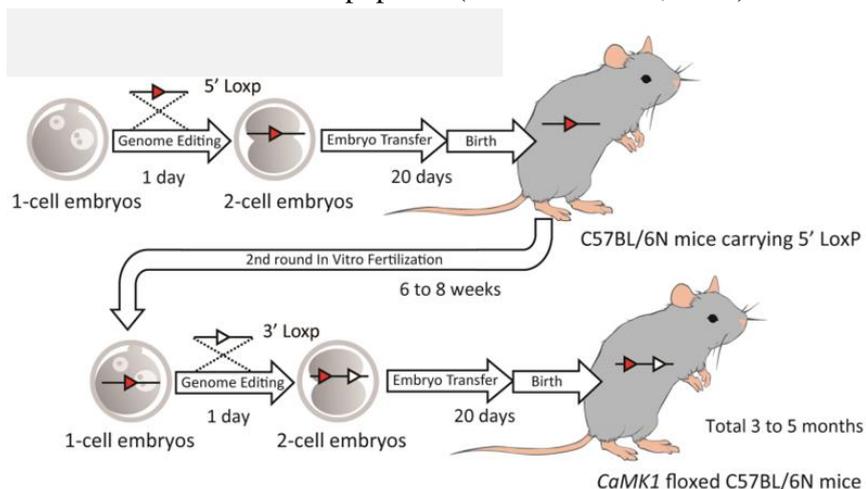
kromosom 13. Mutasi pada RB1 mengganggu kontrol siklus sel, yang mengarah pada perkembangan tumor mata (Yun et al., 2011).

C. Model Hewan

Model hewan seperti tikus *knockout* atau transgenik digunakan untuk mempelajari fungsi gen dan mekanisme penyakit dalam lingkungan biologis yang utuh.

1. Tikus Knockout:

- **Definisi:** Tikus yang dimodifikasi secara genetik untuk menonaktifkan atau "*knockout*" gen tertentu.
- **Proses:** Penghapusan gen menggunakan teknik seperti CRISPR/Cas9.
- **Contoh:**
 - **p53 Knockout:** Tikus knockout p53 digunakan untuk mempelajari peran p53 dalam tumorigenesis. Tikus ini menunjukkan peningkatan risiko berbagai jenis kanker karena hilangnya fungsi p53 yang penting dalam regulasi siklus sel dan apoptosis (Nishizono et al., 2021).



Gambar 13. Skema Fertilisasi In Vitro dan Pengeditan Genom Secara Berurutan Selama Dua Generasi (Nishizono et al., 2021).

2. Tikus Transgenik:

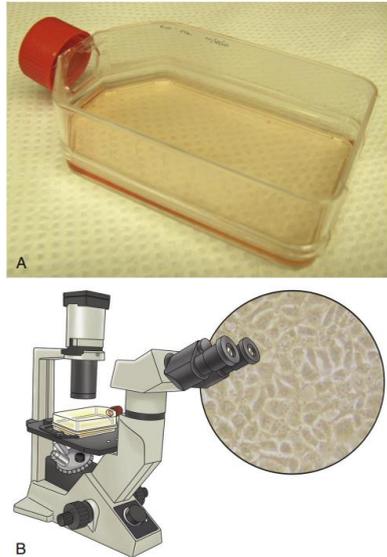
- **Definisi:** Tikus yang dimodifikasi untuk mengekspresikan gen asing atau "transgen".
- **Proses:** Pengenalan transgen menggunakan teknik seperti mikroinjeksi pronukleus.
- **Contoh:**
 - **MYC Transgenik:** Tikus transgenik yang mengekspresikan onkogen MYC digunakan untuk mempelajari peran MYC dalam kanker. Tikus ini menunjukkan perkembangan tumor yang cepat, yang menunjukkan peran MYC dalam proliferasi sel dan tumorigenesis (Santoni-Rugiu et al., 1996).

D. Kultur Sel

Kultur sel digunakan untuk mempelajari sel kanker dalam lingkungan yang terkontrol di laboratorium (Sykes & Rankin, n.d.).

Proses:

- **Isolasi Sel:** Sel kanker diisolasi dari tumor atau pasien dan dikultur dalam media yang sesuai.
- **Manipulasi Genetik:** Teknik seperti transfeksi atau CRISPR/Cas9 digunakan untuk memodifikasi gen pada sel kanker.
- **Analisis Fenotipik:** Menggunakan *assay* biokimia dan molekuler untuk mempelajari efek dari manipulasi genetik pada proliferasi, migrasi, dan apoptosis sel.



Gambar 14. A. Labu plastik yang berisi medium kultur sel. B. Sebuah monolayer sel konfluens ada di bagian bawah labu dan dapat dilihat melalui bagian atas labu menggunakan mikroskop terbalik binokular (Sykes & Rankin, n.d.).

Contoh:

- **Sel HeLa:** Sel HeLa adalah lini sel kanker serviks yang sangat terkenal, digunakan dalam berbagai penelitian untuk mempelajari mekanisme dasar kanker dan menguji obat antikanker. Sel HeLa memiliki mutasi pada p53 dan Rb yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali (Ma, 2017) .

Contoh pada Level Molekuler

1. Studi Asosiasi Genetik dan Analisis Linkage:

- **Mutasi BRCA1/BRCA2:** Mengidentifikasi mutasi ini melalui studi asosiasi genetik menunjukkan bagaimana gen ini berperan dalam perbaikan DNA. Kehilangan fungsi BRCA1/BRCA2 meningkatkan akumulasi kerusakan DNA, yang mengarah pada kanker payudara dan ovarium (Ponder et al., 2000).

2. Model Hewan:

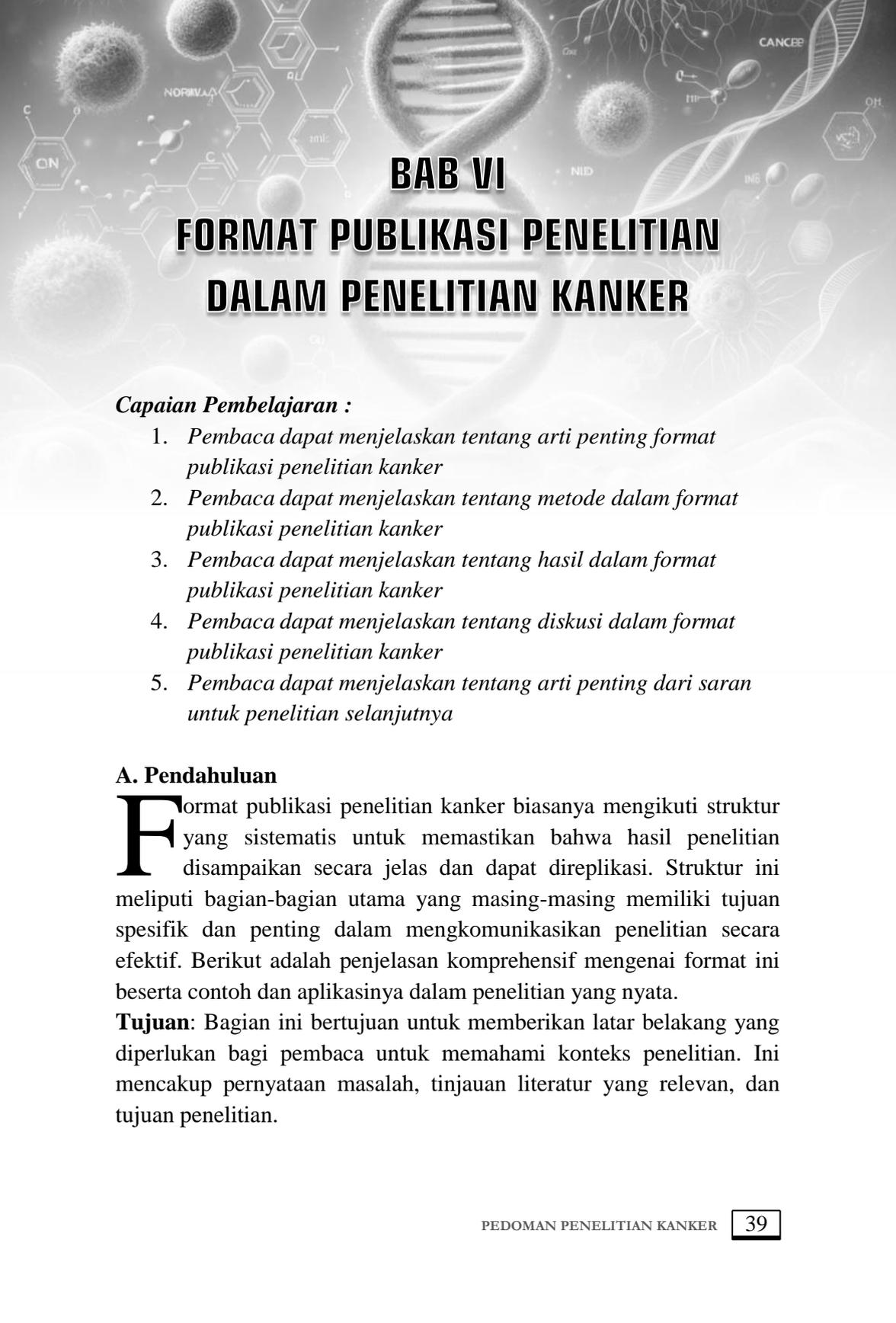
- **p53 Knockout Mice:** Menggunakan tikus *knockout* p53 untuk mempelajari peran p53 dalam siklus sel dan apoptosis. Tikus tanpa p53 cenderung mengembangkan tumor lebih cepat, menunjukkan pentingnya p53 dalam mencegah kanker (H. Wang et al., 2023).

3. Kultur Sel:

- **Sel HeLa dan Manipulasi Genetik:** Menggunakan sel HeLa untuk mempelajari efek dari penghambatan spesifik jalur sinyal pada proliferasi sel kanker. Misalnya, penghambatan jalur PI3K/AKT menunjukkan penurunan proliferasi sel, yang mengindikasikan bahwa jalur ini penting untuk pertumbuhan sel kanker (Ma, 2017).

E. . Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting desain penelitian eksperimental dalam penelitian kanker.
2. Jelaskan tentang studi asosiasi genetik dalam penelitian kanker.
3. Jelaskan tentang kegunaan analisis linkage dalam penelitian kanker.
4. Jelaskan tentang model hewan dalam penelitian kanker.
5. Jelaskan tentang arti penting kultur sel dalam penelitian kanker.



BAB VI

FORMAT PUBLIKASI PENELITIAN DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting format publikasi penelitian kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang metode dalam format publikasi penelitian kanker*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hasil dalam format publikasi penelitian kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang diskusi dalam format publikasi penelitian kanker*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting dari saran untuk penelitian selanjutnya*

A. Pendahuluan

Format publikasi penelitian kanker biasanya mengikuti struktur yang sistematis untuk memastikan bahwa hasil penelitian disampaikan secara jelas dan dapat direplikasi. Struktur ini meliputi bagian-bagian utama yang masing-masing memiliki tujuan spesifik dan penting dalam mengkomunikasikan penelitian secara efektif. Berikut adalah penjelasan komprehensif mengenai format ini beserta contoh dan aplikasinya dalam penelitian yang nyata.

Tujuan: Bagian ini bertujuan untuk memberikan latar belakang yang diperlukan bagi pembaca untuk memahami konteks penelitian. Ini mencakup pernyataan masalah, tinjauan literatur yang relevan, dan tujuan penelitian.

Komponen:

- **Latar Belakang:** Memberikan gambaran umum tentang topik dan pentingnya penelitian.
- **Pertanyaan Penelitian:** Menjelaskan pertanyaan spesifik yang ingin dijawab oleh penelitian.
- **Tujuan Penelitian:** Menguraikan tujuan spesifik dari penelitian.

Contoh: Dalam sebuah penelitian tentang efektivitas obat baru untuk kanker payudara HER2-positif, bagian ini mungkin akan mencakup informasi tentang:

- **Latar Belakang:** Penjelasan tentang prevalensi kanker payudara HER2-positif dan tantangan dalam pengobatannya.
- **Pertanyaan Penelitian:** "Apakah obat baru ini lebih efektif daripada terapi standar dalam mengurangi ukuran tumor pada pasien kanker payudara HER2-positif?"
- **Tujuan Penelitian:** "Untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan obat baru dalam mengobati kanker payudara HER2-positif."

B. Metode

Tujuan: Bagian ini menjelaskan bagaimana penelitian dilakukan termasuk desain penelitian, populasi studi, dan metode yang digunakan. Ini penting untuk memastikan bahwa penelitian dapat direplikasi oleh peneliti lain.

Komponen:

- **Desain Penelitian:** Menjelaskan jenis dan desain penelitian (misalnya, uji klinis acak, studi kohort, dll.).
- **Populasi Studi:** Menguraikan kriteria inklusi dan eksklusi untuk peserta studi.
- **Metode Pengumpulan Data:** Menjelaskan teknik dan alat yang digunakan untuk mengumpulkan data.
- **Analisis Data:** Menguraikan metode statistik yang digunakan untuk menganalisis data.

Contoh: Dalam penelitian tentang pengaruh inhibitor PARP pada pasien kanker ovarium dengan mutasi BRCA, bagian ini mungkin mencakup:

- **Desain Penelitian:** "Uji klinis acak, *double-blind*, terkontrol plasebo."
- **Populasi Studi:** "Pasien wanita dengan kanker ovarium stadium lanjut dan mutasi BRCA1 atau BRCA2."
- **Metode Pengumpulan Data:** "Penilaian ukuran tumor menggunakan teknik pencitraan seperti CT *scan* setiap tiga bulan."
- **Analisis Data:** "Analisis statistik menggunakan Kaplan-Meier untuk kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) dan uji *log-rank* untuk membandingkan kelompok perlakuan."

C. Hasil

Tujuan: Bagian ini menyajikan hasil penelitian secara objektif, menggunakan grafik, gambar, atau tabel untuk membantu visualisasi data.

Komponen:

- **Hasil Utama:** Menyajikan temuan utama dari penelitian.
- **Data Pendukung:** Menyertakan tabel, grafik, dan gambar yang mendukung hasil utama.
- **Statistik:** Menyajikan hasil analisis statistik yang menunjukkan signifikansi temuan.

Contoh: Dalam penelitian tentang efektivitas Trastuzumab pada kanker payudara HER2-positif, bagian ini mungkin mencakup:

- **Hasil Utama:** "Pasien yang menerima Trastuzumab menunjukkan penurunan signifikan dalam ukuran tumor dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0.05$)."
- **Data Pendukung:** Grafik batang yang menunjukkan persentase pengurangan ukuran tumor di kedua kelompok.
- **Statistik:** "Kaplan-Meier *curves* menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) pada kelompok

Trastuzumab (median DFS: 20 bulan vs 12 bulan pada kontrol, $p = 0.01$)."

D. Diskusi

Tujuan: Bagian ini menginterpretasikan hasil penelitian, membandingkannya dengan penelitian sebelumnya, dan membahas implikasi serta keterbatasan penelitian. Ini juga memberikan wawasan tentang arti dari hasil dan saran untuk penelitian selanjutnya.

Komponen:

- **Interpretasi Hasil:** Menguraikan makna temuan penelitian.
- **Perbandingan dengan Penelitian Sebelumnya:** Membandingkan hasil dengan studi lain yang relevan.
- **Implikasi Klinis:** Mendiskusikan bagaimana temuan dapat diterapkan dalam praktik klinis.
- **Keterbatasan Penelitian:** Mengidentifikasi kelemahan atau keterbatasan dalam desain atau pelaksanaan penelitian.
- **Saran untuk Penelitian Selanjutnya:** Memberikan rekomendasi untuk penelitian di masa depan.

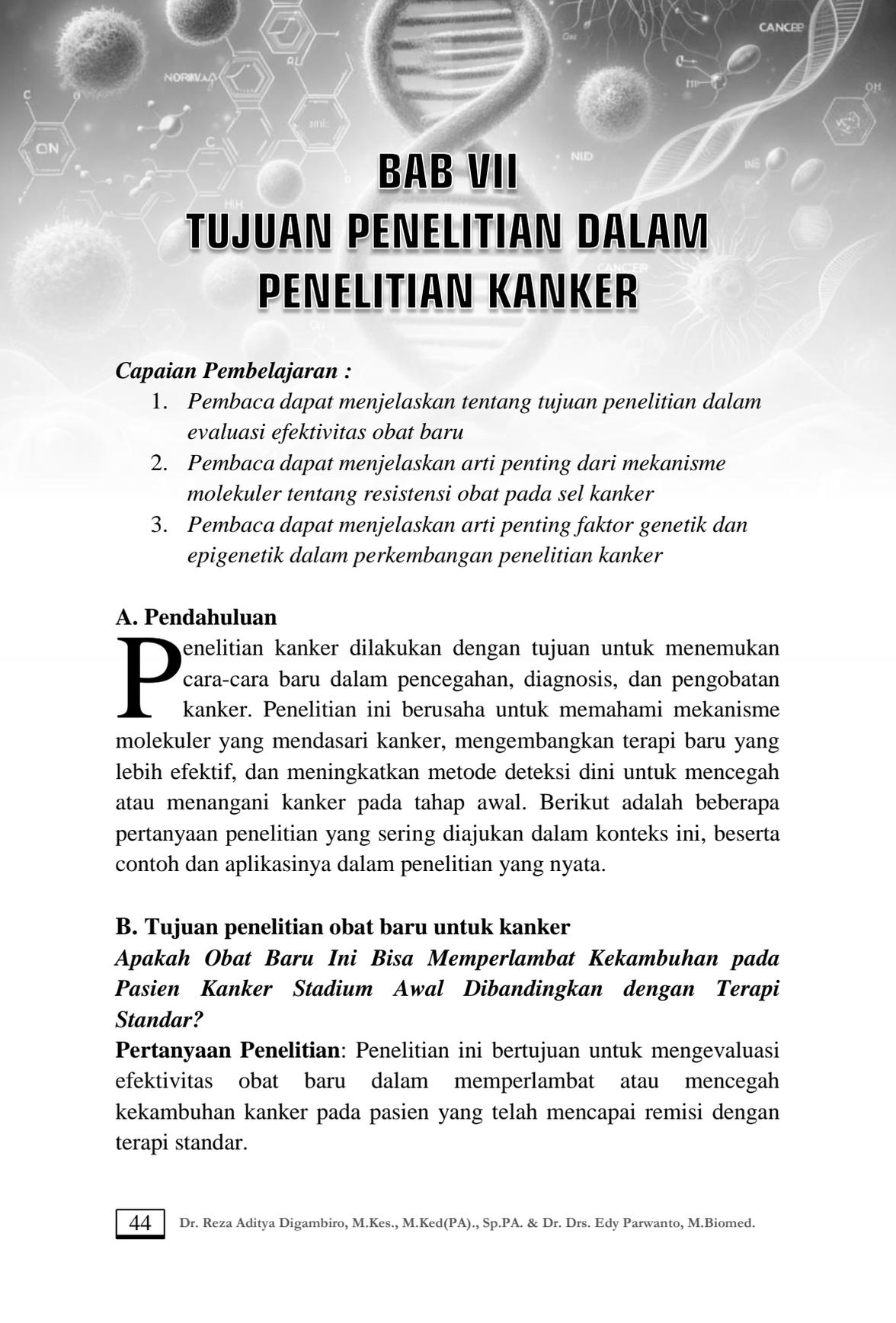
Contoh: Dalam diskusi penelitian tentang penggunaan Olaparib pada pasien kanker ovarium, bagian ini mungkin mencakup:

- **Interpretasi Hasil:** "Olaparib menunjukkan efektivitas yang signifikan dalam memperpanjang kelangsungan hidup bebas penyakit pada pasien dengan mutasi BRCA."
- **Perbandingan dengan Penelitian Sebelumnya:** "Hasil ini konsisten dengan studi sebelumnya yang menunjukkan manfaat dari terapi berbasis PARP inhibitor pada populasi pasien yang sama."
- **Implikasi Klinis:** "Olaparib dapat menjadi alternatif yang efektif untuk pasien kanker ovarium dengan mutasi BRCA, terutama bagi mereka yang tidak merespon terapi standar."
- **Keterbatasan Penelitian:** "Studi ini memiliki sampel yang relatif kecil dan durasi tindak lanjut yang terbatas."

- **Saran untuk Penelitian Selanjutnya:** "Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas Olaparib dalam jangka panjang dan pada populasi pasien yang lebih beragam."

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting format publikasi penelitian kanker
2. Jelaskan tentang metode dalam format publikasi penelitian kanker
3. Jelaskan tentang hasil dalam format publikasi penelitian kanker
4. Jelaskan tentang diskusi dalam format publikasi penelitian kanker
5. Jelaskan tentang arti penting dari saran untuk penelitian selanjutnya



BAB VII

TUJUAN PENELITIAN DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang tujuan penelitian dalam evaluasi efektivitas obat baru*
2. *Pembaca dapat menjelaskan arti penting dari mekanisme molekuler tentang resistensi obat pada sel kanker*
3. *Pembaca dapat menjelaskan arti penting faktor genetik dan epigenetik dalam perkembangan penelitian kanker*

A. Pendahuluan

Penelitian kanker dilakukan dengan tujuan untuk menemukan cara-cara baru dalam pencegahan, diagnosis, dan pengobatan kanker. Penelitian ini berusaha untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari kanker, mengembangkan terapi baru yang lebih efektif, dan meningkatkan metode deteksi dini untuk mencegah atau menangani kanker pada tahap awal. Berikut adalah beberapa pertanyaan penelitian yang sering diajukan dalam konteks ini, beserta contoh dan aplikasinya dalam penelitian yang nyata.

B. Tujuan penelitian obat baru untuk kanker

Apakah Obat Baru Ini Bisa Memperlambat Kekambuhan pada Pasien Kanker Stadium Awal Dibandingkan dengan Terapi Standar?

Pertanyaan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas obat baru dalam memperlambat atau mencegah kekambuhan kanker pada pasien yang telah mencapai remisi dengan terapi standar.

Contoh dan Aplikasi:

- **Penelitian Trastuzumab (Herceptin)** (Dean, 2015):
 - **Latar Belakang:** Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan protein HER2, yang berlebihan pada beberapa kanker payudara.
 - **Studi Klinis:** Penelitian klinis besar yang dikenal sebagai HERA trial mengevaluasi Trastuzumab sebagai terapi tambahan setelah kemoterapi standar pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif.
 - **Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa Trastuzumab secara signifikan mengurangi risiko kekambuhan dan memperpanjang kelangsungan hidup bebas penyakit dibandingkan dengan terapi standar saja.
 - **Implikasi Klinis:** Trastuzumab sekarang menjadi bagian dari pengobatan standar untuk pasien kanker payudara HER2-positif di seluruh dunia.

C. Mekanisme molekuler tentang resistensi obat pada sel kanker

Apa Mekanisme Molekuler di Balik Resistensi Obat pada Sel Kanker?

Pertanyaan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk memahami bagaimana sel kanker mengembangkan resistensi terhadap obat-obatan, termasuk identifikasi jalur sinyal yang terlibat dan perubahan genetik atau epigenetik yang terjadi.

Contoh dan Aplikasi:

- **Penelitian Resistensi terhadap Imatinib (Gleevec)** (Iqbal & Iqbal, 2014):
 - **Latar Belakang:** Imatinib adalah inhibitor tirosin kinase yang sangat efektif untuk mengobati leukemia mieloid kronis (CML) yang disebabkan oleh *translocation* BCR-ABL.
 - **Masalah:** Beberapa pasien mengembangkan resistensi terhadap Imatinib, yang membatasi efektivitasnya dalam jangka panjang.

- **Penelitian:** Studi menunjukkan bahwa mutasi pada domain kinase dari protein BCR-ABL adalah penyebab utama resistensi terhadap Imatinib. Mutasi ini mengubah situs ikatan obat, mengurangi afinitas Imatinib dan memungkinkan kelangsungan hidup sel kanker.
- **Implikasi Klinis:** Penemuan ini mengarah pada pengembangan inhibitor tirosin kinase generasi kedua dan ketiga, seperti Dasatinib dan Nilotinib, yang efektif melawan varian BCR-ABL yang resistan terhadap Imatinib.

D. Kontribusi faktor genetik dan epigenetik dalam perkembangan penelitian kanker

Bagaimana Faktor Genetik dan Epigenetik Berkontribusi terhadap Perkembangan Kanker?

Pertanyaan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi bagaimana perubahan genetik (mutasi, amplifikasi gen) dan epigenetik (metilasi DNA, modifikasi histon) mempengaruhi inisiasi dan progresi kanker.

Contoh dan Aplikasi:

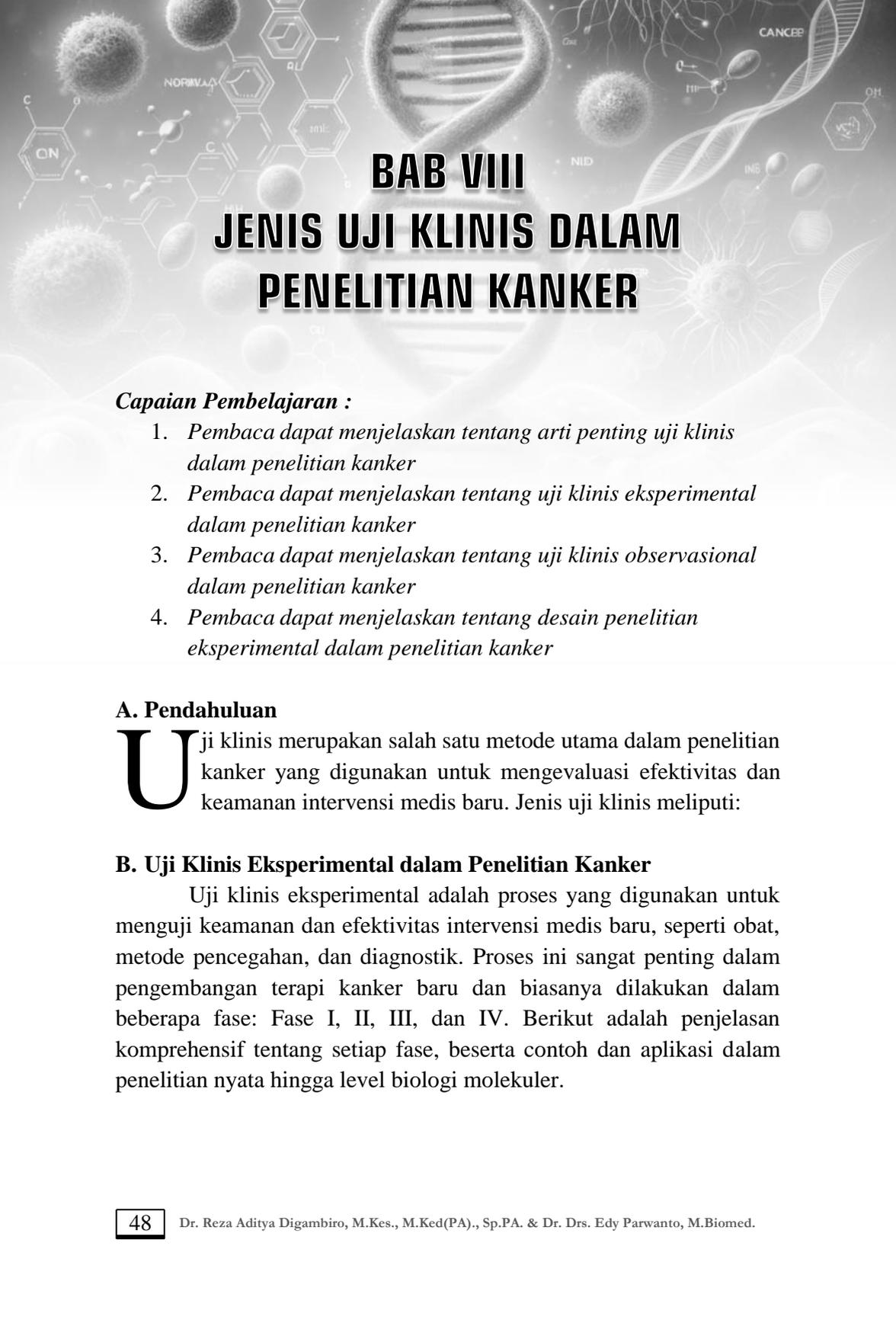
- **Penelitian Mutasi BRCA1/BRCA2** (Ponder et al., 2000):
 - **Latar Belakang:** Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium.
 - **Studi Genetik:** Penelitian telah menunjukkan bahwa individu dengan mutasi *germline* pada BRCA1/BRCA2 memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker dibandingkan dengan populasi umum.
 - **Aplikasi Klinis:** Penemuan ini mengarah pada pengembangan tes genetik untuk mendeteksi mutasi BRCA1/BRCA2, memungkinkan deteksi dini dan intervensi preventif pada individu yang berisiko tinggi.
 - **Terapi Target:** Inhibitor PARP seperti Olaparib telah dikembangkan untuk mengeksploitasi kelemahan sel kanker dengan defisiensi BRCA dalam memperbaiki

kerusakan DNA, menunjukkan keberhasilan dalam uji klinis untuk kanker ovarium BRCA-mutasi.

- **Penelitian Metilasi DNA dalam Kanker Kolorektal** (Lim & Maher, 2010):
 - **Latar Belakang:** Metilasi DNA abnormal, khususnya pada promotor gen penekan tumor, sering terjadi pada kanker kolorektal.
 - **Studi Epigenetik:** Penelitian menunjukkan bahwa hipermetilasi promotor dari gen penekan tumor seperti MLH1 mengarah pada inaktivasi gen ini, yang berkontribusi pada perkembangan kanker melalui gangguan jalur perbaikan DNA *mismatch*.
 - **Aplikasi Klinis:** Tes metilasi DNA sekarang digunakan sebagai alat diagnostik untuk mendeteksi kanker kolorektal pada tahap awal. Tes ini dapat mengidentifikasi perubahan epigenetik dalam sampel tinja, menawarkan metode non-invasif untuk deteksi dini kanker.

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang tujuan penelitian dalam evaluasi efektivitas obat baru.
2. Jelaskan arti penting dari mekanisme molekuler tentang resistensi obat pada sel kanker.
3. Jelaskan arti penting faktor genetik dan epigenetik dalam perkembangan penelitian kanker.



BAB VIII

JENIS UJI KLINIS DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting uji klinis dalam penelitian kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang uji klinis eksperimental dalam penelitian kanker*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang uji klinis observasional dalam penelitian kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang desain penelitian eksperimental dalam penelitian kanker*

A. Pendahuluan

Uji klinis merupakan salah satu metode utama dalam penelitian kanker yang digunakan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan intervensi medis baru. Jenis uji klinis meliputi:

B. Uji Klinis Eksperimental dalam Penelitian Kanker

Uji klinis eksperimental adalah proses yang digunakan untuk menguji keamanan dan efektivitas intervensi medis baru, seperti obat, metode pencegahan, dan diagnostik. Proses ini sangat penting dalam pengembangan terapi kanker baru dan biasanya dilakukan dalam beberapa fase: Fase I, II, III, dan IV. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang setiap fase, beserta contoh dan aplikasi dalam penelitian nyata hingga level biologi molekuler.

Fase I: Keamanan dan Dosis

Tujuan: Menentukan dosis maksimum yang dapat di toleransi (MTD), serta mengevaluasi keamanan, farmakokinetik (PK), dan farmakodinamik (PD) dari obat baru.

Proses:

- Melibatkan sejumlah kecil sukarelawan sehat atau pasien dengan kanker stadium lanjut yang tidak merespon terapi standar.
- Dosis obat ditingkatkan secara bertahap untuk mengidentifikasi MTD.
- Mengukur bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan dieliminasi oleh tubuh (PK).
- Mempelajari efek biologis obat pada target molekuler (PD).

Contoh:

- **Pembrolizumab (*Keytruda*):** Pembrolizumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat PD-1, sebuah protein pada sel T yang menekan respon imun. Fase I uji klinis pembrolizumab bertujuan untuk menentukan MTD dan profil keamanan pada pasien dengan berbagai jenis kanker. Hasilnya menunjukkan bahwa pembrolizumab dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki aktivitas antitumor yang signifikan (Kwok et al., 2016).

Fase II: Efektivitas dan Keamanan Lebih Lanjut

Tujuan: Mengevaluasi efektivitas dan terus mengevaluasi keamanan obat pada kelompok pasien yang lebih besar.

Proses:

- Melibatkan pasien yang memiliki jenis kanker spesifik yang menjadi target obat.
- Mengukur efektivitas obat dalam mengurangi ukuran tumor atau memperpanjang waktu kelangsungan hidup bebas penyakit (PFS).
- Melakukan penilaian lebih lanjut terhadap efek samping.

Contoh:

- **Olaparib (*Lynparza*):** Olaparib adalah inhibitor PARP yang digunakan untuk mengobati kanker ovarium dengan mutasi BRCA. Fase II uji klinis olaparib mengevaluasi efektivitas dan keamanan pada pasien dengan kanker ovarium BRCA-mutasi yang sudah menerima terapi sebelumnya. Hasilnya menunjukkan pengurangan signifikan dalam ukuran tumor dan peningkatan PFS (Goulooze et al., 2016).

Fase III: Perbandingan dan Validasi

Tujuan: Membandingkan efektivitas obat baru atau intervensi dengan standar perawatan yang ada.

Proses:

- Melibatkan populasi pasien yang lebih besar dan lebih beragam.
- Randomisasi dan kontrol, di mana pasien dibagi secara acak menjadi kelompok yang menerima obat baru dan kelompok yang menerima pengobatan standar atau plasebo.
- Mengukur hasil jangka panjang seperti kelangsungan hidup total (OS) dan PFS.

Contoh:

- **Trastuzumab (*Herceptin*):** Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan HER2. Fase III uji klinis Trastuzumab (*HERA trial*) melibatkan pasien dengan kanker payudara HER2-positif dan menunjukkan bahwa Trastuzumab, dikombinasikan dengan kemoterapi, secara signifikan meningkatkan PFS dan OS dibandingkan dengan kemoterapi saja (Dean, 2015).

Fase IV: Pengawasan Pasca-Pemasaran

Tujuan: Memantau efektivitas jangka panjang dan keamanan obat setelah disetujui untuk penggunaan umum.

Proses:

- Mengidentifikasi efek samping yang jarang atau jangka panjang yang mungkin tidak terlihat dalam uji klinis sebelumnya.
- Mengevaluasi efektivitas obat dalam penggunaan klinis sehari-hari.

Contoh:

- **Imatinib (*Gleevec*):** Imatinib adalah inhibitor tirosin kinase yang digunakan untuk mengobati leukemia mieloid kronis (CML). Fase IV uji klinis Imatinib terus memantau pasien untuk efek samping jangka panjang dan efektivitas terapi dalam populasi yang lebih luas. Hasilnya mengkonfirmasi keberlanjutan manfaat Imatinib dalam pengobatan CML (Iqbal & Iqbal, 2014).

Aplikasi dan Mekanisme Molekuler dalam Penelitian Nyata**1. Pembrolizumab (*Keytruda*):**

- **Mekanisme Molekuler:** Pembrolizumab mengikat PD-1 pada sel T, mencegah interaksi dengan ligan PD-L1/PD-L2 pada sel tumor. Ini menghilangkan penekanan imun, memungkinkan sel T untuk menyerang sel kanker (Kwok et al., 2016).
- **Aplikasi:** Digunakan dalam pengobatan melanoma, kanker paru-paru non-sel kecil, dan berbagai kanker lainnya.

2. Olaparib (*Lynparza*):

- **Mekanisme Molekuler:** Olaparib menghambat PARP, enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA *single-strand breaks*. Sel kanker dengan defisiensi BRCA bergantung pada PARP untuk perbaikan DNA, sehingga inhibisi PARP menyebabkan akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel kanker (Goulooze et al., 2016).
- **Aplikasi:** Digunakan untuk kanker ovarium, payudara, pankreas, dan prostat dengan mutasi BRCA.

3. Trastuzumab (*Herceptin*):

- **Mekanisme Molekuler:** Trastuzumab mengikat domain ekstraseluler HER2, menghambat dimerisasi dan aktivasi jalur sinyal pertumbuhan sel, serta menandai sel untuk dihancurkan oleh sistem kekebalan (Dean, 2015).
- **Aplikasi:** Digunakan dalam pengobatan kanker payudara HER2-positif dan kanker lambung HER2-positif.

C. Uji Klinis Observasional dalam Penelitian Kanker

Uji klinis observasional adalah studi yang mengamati perilaku, diet, gaya hidup, dan faktor epidemiologi molekuler tanpa memberikan intervensi medis langsung kepada peserta penelitian. Tujuannya adalah untuk memahami faktor risiko, pola penyakit, dan hubungan antara paparan dan hasil kesehatan. Metode ini penting dalam mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko kanker dan memahami mekanisme biologis yang mendasarinya.

Jenis Uji Klinis Observasional

1. Studi Kohort

- **Definisi:** Studi yang melibatkan kelompok individu yang dipilih berdasarkan paparan tertentu dan diikuti selama periode waktu tertentu untuk melihat perkembangan penyakit.
- **Proses:**
 - Memilih kelompok yang terpapar dan kelompok yang tidak terpapar.
 - Mengikuti peserta secara prospektif untuk mendeteksi perkembangan kanker.
 - Analisis data untuk mengidentifikasi hubungan antara paparan dan risiko kanker.
- **Contoh:**
 - *Nurses' Health Study:* Studi ini mengikuti ribuan perawat selama beberapa dekade untuk mempelajari hubungan antara faktor gaya hidup (seperti diet, aktivitas fisik, dan penggunaan hormon) dan risiko kanker payudara. Hasil menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dapat

meningkatkan risiko kanker payudara (Colditz & Hankinson, 2005).

2. Studi Kasus-Kontrol

- **Definisi:** Studi yang membandingkan individu yang memiliki penyakit tertentu (kasus) dengan individu yang tidak memiliki penyakit tersebut (kontrol) untuk mengidentifikasi faktor risiko yang mungkin berkontribusi terhadap penyakit.
- **Proses:**
 - Mengidentifikasi dan memilih kasus (individu dengan kanker) dan kontrol (individu tanpa kanker).
 - Mengumpulkan data retrospektif tentang paparan dan faktor risiko.
 - Analisis data untuk mengidentifikasi hubungan antara paparan dan kanker.
- **Contoh:**
 - **Studi HPV dan Kanker Serviks:** Studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa infeksi dengan Human Papillomavirus (HPV), terutama tipe 16 dan 18, sangat terkait dengan risiko kanker serviks. Studi ini melibatkan wanita dengan kanker serviks dan wanita sehat sebagai kontrol, menunjukkan bahwa wanita dengan infeksi HPV memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengembangkan kanker serviks (Kreimer et al., 2007; Samuel et al., 2023).

3. Studi Transversal (*Cross-Sectional*)

- **Definisi:** Studi yang mengumpulkan data pada satu titik waktu untuk mengevaluasi hubungan antara paparan dan hasil kesehatan dalam populasi.
- **Proses:**
 - Pengumpulan data dari populasi tertentu pada satu waktu tertentu.

- Analisis hubungan antara paparan (seperti kebiasaan merokok) dan hasil kesehatan (seperti prevalensi kanker paru-paru).
- **Contoh:**
 - **NHANES** (*National Health and Nutrition Examination Survey*): Studi ini mengumpulkan data kesehatan dan nutrisi dari sampel populasi AS untuk mengevaluasi hubungan antara faktor diet, status gizi, dan prevalensi kanker tertentu. Hasil studi ini membantu mengidentifikasi pola diet yang mungkin terkait dengan risiko kanker tertentu (Center for Health Statistic, 1999).

Aplikasi dan Mekanisme Molekuler dalam Penelitian Nyata

1. Merokok dan Kanker Paru-Paru

- **Studi Kohort:** Studi seperti *British Doctors Study* yang mengikuti dokter di Inggris selama beberapa dekade menunjukkan bahwa merokok secara signifikan meningkatkan risiko kanker paru-paru (Di Cicco et al., 2016).
- **Mekanisme Molekuler:** Paparan zat karsinogen dalam asap rokok, seperti *benzopyrene*, dapat menyebabkan mutasi pada gen p53. Mutasi ini mengakibatkan hilangnya fungsi gen penekan tumor, yang memungkinkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan perkembangan kanker paru-paru (Sen et al., 2012).

2. Diet dan Kanker Kolorektal

- **Studi Kohort:** Studi seperti EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) menunjukkan bahwa diet tinggi serat dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kolorektal (Riboli et al., 2002).
- **Mekanisme Molekuler:** Serat dalam diet dapat meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek (seperti butirir) melalui fermentasi oleh mikrobiota usus. Butirir diketahui memiliki efek anti-inflamasi dan dapat menginduksi apoptosis pada sel-

sel prakanser di kolon, mengurangi risiko kanker kolorektal (Gheorghe et al., 2022).

3. Infeksi HPV dan Kanker Serviks

- **Studi Kasus-Kontrol:** Studi menunjukkan hubungan kuat antara infeksi HPV dan kanker serviks.
- **Mekanisme Molekuler:** Onkoprotein E6 dan E7 dari HPV tipe 16 dan 18 mengikat dan menonaktifkan protein penekan tumor p53 dan Rb, masing-masing. Hilangnya fungsi p53 dan Rb menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis, mempromosikan perkembangan kanker serviks (Boulet et al., 2007).

Kelebihan dan Keterbatasan Uji Klinis Observasional

Kelebihan:

- **Relevansi Klinis:** Studi observasional sering kali mencerminkan kondisi dunia nyata dan populasi yang lebih luas dibandingkan dengan uji klinis eksperimental.
- **Efisiensi Waktu dan Biaya:** Studi ini biasanya lebih cepat dan lebih murah dibandingkan dengan uji klinis eksperimental.

Keterbatasan:

- **Bias:** Rentan terhadap berbagai bentuk bias, termasuk bias seleksi dan bias informasi.
- **Kausalitas:** Sulit untuk membuktikan hubungan kausal hanya berdasarkan studi observasional karena adanya kemungkinan faktor pengganggu.

D. Desain Penelitian Eksperimental dalam Penelitian Kanker

Desain penelitian eksperimental dalam kanker seringkali melibatkan berbagai metodologi, seperti:

Studi Asosiasi dalam Penelitian Kanker

Studi asosiasi genetik adalah metode penelitian yang digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara varian genetik tertentu dan risiko atau prognosis kanker. Penelitian ini bertujuan

untuk menemukan faktor genetik yang berkontribusi pada perkembangan kanker atau mempengaruhi respons terhadap pengobatan, yang pada akhirnya dapat digunakan untuk mengembangkan strategi pencegahan, diagnosis, dan terapi yang lebih baik.

Proses Studi Asosiasi Genetik

1. Pemilihan Populasi Studi

- **Kasus dan Kontrol:** Studi asosiasi sering kali melibatkan dua kelompok: individu yang menderita kanker (kasus) dan individu yang tidak menderita kanker (kontrol). Populasi ini dipilih untuk mendeteksi perbedaan frekuensi varian genetik antara kedua kelompok.
- **Desain Studi:** Studi bisa berbentuk studi kasus-kontrol atau studi kohort. Dalam studi kasus-kontrol, peneliti membandingkan individu dengan penyakit dan individu tanpa penyakit. Dalam studi kohort, peneliti mengikuti sekelompok individu dari waktu ke waktu untuk melihat siapa yang mengembangkan penyakit.

2. Genotyping

- **Identifikasi Varian Genetik:** Menggunakan teknologi seperti *SNP array (Single Nucleotide Polymorphism array)* untuk mengidentifikasi polimorfisme genetik di seluruh genom (Louhelainen, 2016).
- **Sekuen DNA:** Menggunakan teknik sekuensing untuk mengidentifikasi varian genetik yang lebih langka atau spesifik.

3. Analisis Data

- **Analisis Statistik:** Menggunakan metode statistik untuk menentukan apakah frekuensi varian genetik tertentu berbeda secara signifikan antara kelompok kasus dan kontrol (Keith et al., 1990).
- **Asosiasi Genetik:** Menilai kekuatan asosiasi antara varian genetik dan risiko atau prognosis kanker.

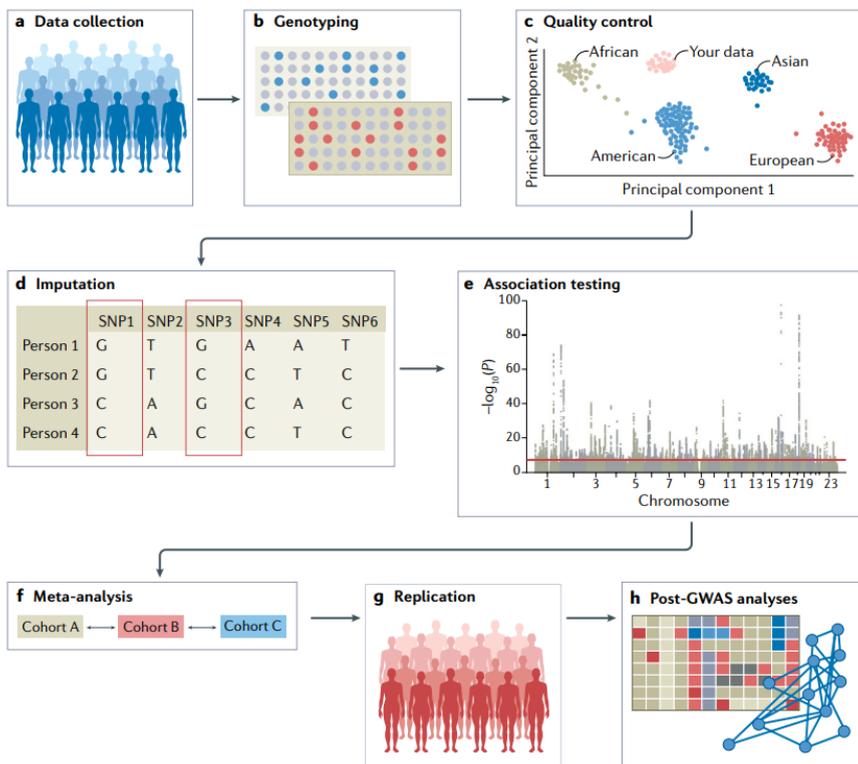
Contoh dan Aplikasi dalam Penelitian Nyata

1. Mutasi BRCA1 dan BRCA2 dengan Risiko Kanker Payudara dan Ovarium

- **Studi Asosiasi:** Penelitian telah menunjukkan bahwa mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium. Studi ini melibatkan analisis genetik pada populasi besar wanita dengan dan tanpa kanker payudara atau ovarium (Ponder et al., 2000).
- **Mekanisme Molekuler:** BRCA1 dan BRCA2 terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA melalui rekombinasi homolog. Mutasi pada gen ini mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak, yang mengarah pada akumulasi mutasi dan perkembangan kanker (Ponder et al., 2000).
- **Aplikasi Klinis:** Hasil studi ini digunakan untuk mengembangkan tes genetik untuk deteksi mutasi BRCA1/BRCA2, memungkinkan deteksi dini dan intervensi preventif seperti mastektomi profilaksis dan ooforektomi untuk individu yang berisiko tinggi (Ponder et al., 2000).

2. Polimorfisme SNP di Gen FGFR2 dan Kanker Payudara

- **Studi Asosiasi:** *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) mengidentifikasi bahwa polimorfisme SNP tertentu di gen FGFR2 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 2*) terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara. Analisis ini melibatkan ribuan wanita dengan dan tanpa kanker payudara (Uffelmann et al., 2021).



Gambar 15. Gambaran Langkah-langkah untuk Melakukan GWAS :

- Data dapat dikumpulkan dari kohort studi atau menggunakan informasi genetik dan fenotipik yang tersedia dari biobank atau repositori. Perlu dipertimbangkan secara hati-hati faktor pengganggu dan strategi rekrutmen harus menghindari bias seperti bias *collider*.
- Data genotipik dapat dikumpulkan menggunakan mikroarray untuk menangkap varian umum, atau metode sekuensing generasi berikutnya untuk sekuensing genom lengkap (WGS) atau sekuensing eksom lengkap (WES).
- Kontrol kualitas mencakup langkah-langkah di laboratorium basah, seperti pemanggilan genotipe dan peralihan DNA, serta tahap laboratorium kering pada genotipe yang telah dipanggil, seperti penghapusan SNP (*single-nucleotide polymorphisms*)

buruk dan individu, deteksi strata populasi dalam sampel, dan perhitungan komponen utama.

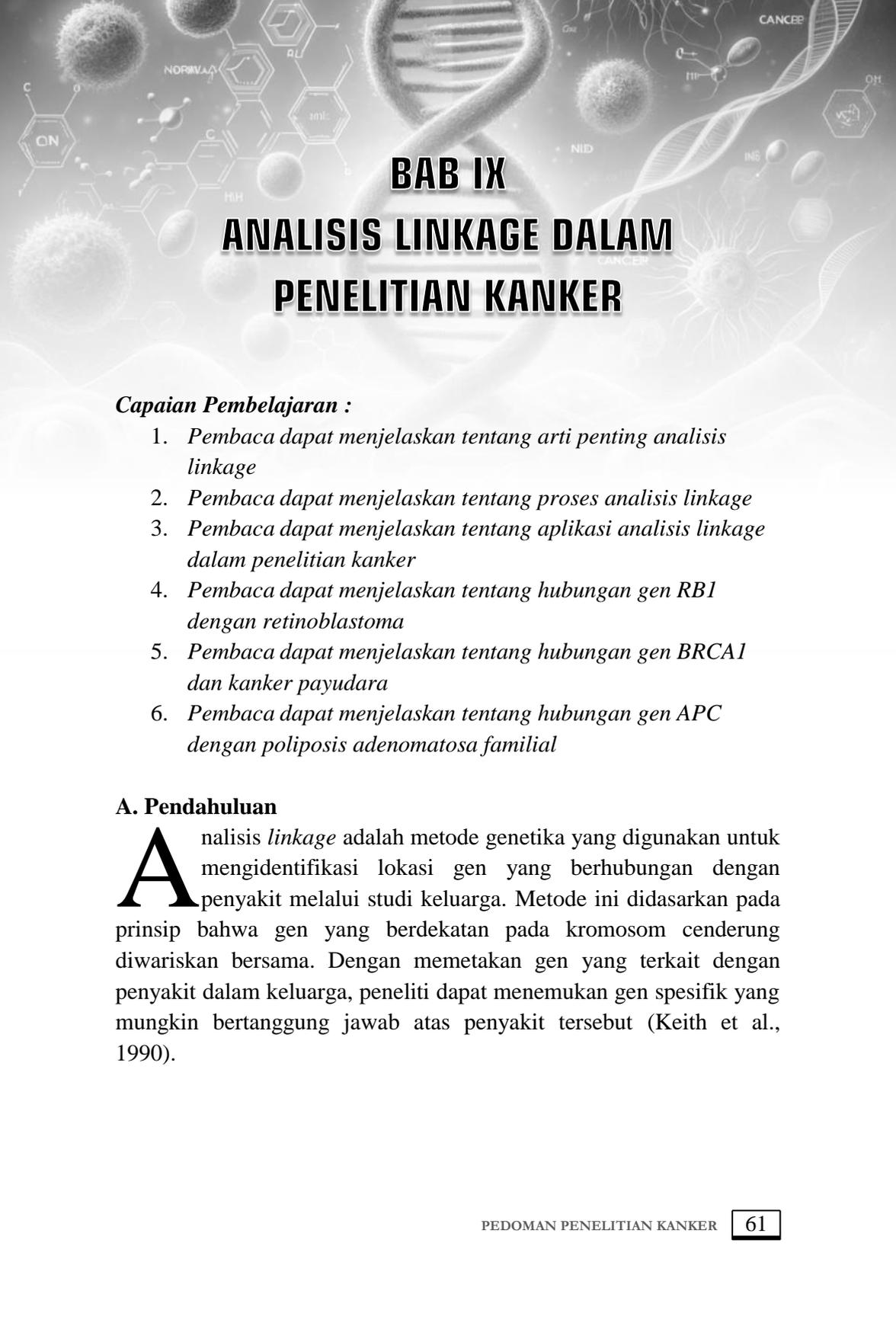
- d. Data genotipik dapat difasekan, dan genotipe yang tidak diketik diimputasikan menggunakan informasi dari populasi referensi yang sesuai dari repositori seperti 1000 *Genomes Project* atau TopMed.
- e. Tes asosiasi genetik dilakukan untuk setiap varian genetik, menggunakan model yang sesuai (misalnya, aditif, non-aditif, regresi linear atau logistik). Faktor pengganggu dikoreksi, termasuk strata populasi, dan pengujian ganda harus dikendalikan.
- f. Hasil dari beberapa kohort yang lebih kecil digabungkan menggunakan *pipeline* statistik standar.
- g. Hasil dapat direplikasi menggunakan replikasi internal atau eksternal dalam kohort independen. Untuk replikasi eksternal, kohort independen harus cocok secara leluhur dan tidak berbagi individu atau anggota keluarga dengan kohort penemuan.
- h. Analisis *in silico* dari studi asosiasi genome-wide (GWAS), menggunakan informasi dari sumber eksternal. Ini dapat mencakup pemetaan halus *in silico*, pemetaan SNP ke gen, pemetaan gen ke fungsi, analisis jalur, analisis korelasi genetik, randomisasi Mendel, dan prediksi risiko poligenik. Setelah GWAS, hipotesis fungsional dapat diuji menggunakan teknik eksperimental seperti CRISPR atau uji pelapor paralel besar-besaran, atau hasil dapat divalidasi dalam model sifat/penyakit manusia (tidak ditunjukkan) (Uffelmann et al., 2021).
 - o **Mekanisme Molekuler:** FGFR2 adalah reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam regulasi proliferasi sel dan diferensiasi. Polimorfisme SNP dapat mempengaruhi ekspresi atau fungsi FGFR2, meningkatkan proliferasi sel dan risiko kanker (Ingersoll et al., 2001).
 - o **Aplikasi Klinis:** Mengetahui individu dengan varian FGFR2 yang berisiko tinggi dapat membantu dalam penargetan skrining lebih awal dan pencegahan kanker payudara (Ingersoll et al., 2001).

3. Mutasi TP53 dan Prognosis Kanker

- **Studi Asosiasi:** Penelitian menunjukkan bahwa mutasi pada gen TP53, yang mengkode protein p53, terkait dengan prognosis yang lebih buruk pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal. Studi ini melibatkan analisis mutasi TP53 pada tumor pasien dan hubungannya dengan hasil klinis (Samuel et al., 2023).
- **Mekanisme Molekuler:** p53 adalah faktor transkripsi yang berfungsi sebagai penjaga genom, mengatur siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis. Mutasi pada TP53 dapat menyebabkan hilangnya fungsi p53, memungkinkan sel kanker untuk berkembang biak tanpa kontrol (Samuel et al., 2023).
- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi TP53 dapat digunakan untuk memprediksi prognosis dan menyesuaikan strategi pengobatan. Pasien dengan mutasi TP53 mungkin memerlukan terapi yang lebih agresif atau berbeda (Samuel et al., 2023).

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting uji klinis dalam penelitian kanker
2. Jelaskan tentang uji klinis eksperimental dalam penelitian kanker
3. Jelaskan tentang uji klinis observasional dalam penelitian kanker
4. Jelaskan tentang desain penelitian eksperimental dalam penelitian kanker



BAB IX

ANALISIS LINKAGE DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting analisis linkage*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang proses analisis linkage*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi analisis linkage dalam penelitian kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hubungan gen RB1 dengan retinoblastoma*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hubungan gen BRCA1 dan kanker payudara*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hubungan gen APC dengan poliposis adenomatosa familial*

A. Pendahuluan

Analisis *linkage* adalah metode genetika yang digunakan untuk mengidentifikasi lokasi gen yang berhubungan dengan penyakit melalui studi keluarga. Metode ini didasarkan pada prinsip bahwa gen yang berdekatan pada kromosom cenderung diwariskan bersama. Dengan memetakan gen yang terkait dengan penyakit dalam keluarga, peneliti dapat menemukan gen spesifik yang mungkin bertanggung jawab atas penyakit tersebut (Keith et al., 1990).

B. Proses Analisis Linkage

1. Pemilihan Keluarga Studi

- **Kriteria Seleksi:** Memilih keluarga dengan riwayat penyakit yang kuat di mana beberapa anggota keluarga memiliki penyakit yang sama.
- **Pedigree:** Membuat diagram silsilah keluarga (*pedigree*) untuk melacak pewarisan penyakit dan menentukan individu yang terpengaruh dan tidak terpengaruh dalam keluarga.

2. Pengumpulan Sampel DNA

- **Sampel Biologis:** Mengumpulkan sampel darah atau jaringan dari anggota keluarga yang terpengaruh dan tidak terpengaruh untuk ekstraksi DNA.

3. Marker Genetik

- **Penggunaan Marker:** Menggunakan marker genetik (misalnya, mikrosatelit atau SNP) yang tersebar di seluruh genom untuk menemukan daerah kromosom yang terkait dengan penyakit.
- **Genotyping:** Menentukan genotipe setiap marker pada semua anggota keluarga yang berpartisipasi dalam studi.

4. Analisis Data

- **Lod Score:** Menghitung *Logarithm of the Odds (lod score)* untuk menentukan apakah ada hubungan *linkage* antara marker genetik dan penyakit. Nilai *lod score* ≥ 3 dianggap sebagai bukti kuat *linkage*.
- **Identifikasi Lokasi:** Menentukan lokasi kromosom yang memiliki *lod score* tinggi, yang menunjukkan adanya gen yang berhubungan dengan penyakit di dekat marker tersebut.

C. Aplikasi Analisis Linkage dalam Penelitian Kanker

1. Gen RB1 dan Retinoblastoma

- **Studi Keluarga:** Retinoblastoma adalah kanker mata yang biasanya menyerang anak-anak. Studi keluarga yang memiliki banyak kasus retinoblastoma digunakan untuk melakukan analisis *linkage*.

- **Hasil:** Analisis linkage mengidentifikasi lokasi gen RB1 pada kromosom 13q14. Mutasi pada gen RB1 menyebabkan hilangnya fungsi protein pRb, yang berperan dalam mengontrol siklus sel (Yun et al., 2011).
 - **Mekanisme Molekuler:** Protein pRb menghambat transisi dari fase G1 ke S dalam siklus sel. Hilangnya fungsi pRb akibat mutasi RB1 menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, yang mengarah pada perkembangan retinoblastoma (Yun et al., 2011).
 - **Aplikasi Klinis:** Penemuan ini memungkinkan pengembangan tes genetik untuk mendeteksi mutasi RB1 pada anak-anak yang berisiko tinggi, memungkinkan intervensi dini dan pemantauan yang lebih baik.
2. **Gen BRCA1 dan Kanker Payudara/Ovarium Herediter**
- **Studi Keluarga:** Keluarga dengan riwayat kanker payudara dan ovarium yang kuat digunakan untuk analisis *linkage* guna mengidentifikasi gen predisposisi.
 - **Hasil:** Analisis *linkage* mengidentifikasi lokasi gen BRCA1 pada kromosom 17q21. Mutasi pada BRCA1 meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium (D. Shen et al., 2000).
 - **Mekanisme Molekuler:** BRCA1 terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA melalui rekombinasi homolog. Mutasi pada BRCA1 mengganggu proses perbaikan DNA, menyebabkan akumulasi kerusakan DNA dan peningkatan risiko kanker (D. Shen et al., 2000).
 - **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1 digunakan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi, memungkinkan strategi pencegahan seperti mastektomi profilaksis dan ooforektomi, serta pemantauan yang lebih intensif.
3. **Gen APC dan Poliposis Adenomatosa Familial (FAP)**
- **Studi Keluarga:** Keluarga dengan poliposis adenomatosa familial (FAP), suatu kondisi yang menyebabkan

pembentukan banyak polip di usus besar dan rektum, digunakan untuk analisis *linkage*.

- **Hasil:** Analisis *linkage* mengidentifikasi lokasi gen APC pada kromosom 5q21. Mutasi pada APC menyebabkan perkembangan polip yang dapat berkembang menjadi kanker kolorektal (Adam et al., n.d.).
- **Mekanisme Molekuler:** APC adalah regulator jalur Wnt, yang penting untuk pengaturan proliferasi sel. Mutasi pada APC menyebabkan aktivasi konstitutif jalur Wnt, yang mengarah pada proliferasi sel yang tidak terkendali dan pembentukan polip (Adam et al., n.d.).
- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi APC memungkinkan deteksi dini dan pengelolaan FAP melalui kolonoskopi rutin dan pengangkatan polip sebelum mereka menjadi kanker.

D. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting analisis *linkage*
2. Jelaskan tentang proses analisis *linkage*
3. Jelaskan tentang aplikasi analisis *linkage* dalam penelitian kanker
4. Jelaskan tentang hubungan gen RB1 dengan retinoblastoma
5. Jelaskan tentang hubungan gen BRCA1 dan kanker payudara
6. Jelaskan tentang hubungan gen APC dengan poliposis adenomatosa familial



BAB X

MUTASI GENETIK

DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting mutasi genetik dalam penelitian kanker*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang identifikasi mutasi genetik*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang analisis mutasi genetik*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi mutasi genetik dalam penelitian kanker*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi KRAS pada kanker kolorektal*
- 6. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi BRCA pada kanker payudara*
- 7. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi TP53 pada berbagai jenis kanker*

A. Pendahuluan

Mengidentifikasi dan menganalisis mutasi genetik pada sampel pasien kanker adalah langkah kritis untuk memahami mekanisme penyakit. Mutasi genetik dapat mengubah fungsi protein yang di kode oleh gen tersebut, mengganggu proses seluler normal, dan memicu perkembangan kanker. Dengan mempelajari mutasi ini, peneliti dapat mengungkap mekanisme molekuler di balik kanker dan mengembangkan terapi yang lebih efektif.

B. Proses Mengidentifikasi dan Menganalisis Mutasi Genetik

1. Pengumpulan Sampel

- **Jenis Sampel:** Sampel yang biasanya diambil dari pasien termasuk biopsi tumor, darah, atau cairan tubuh lainnya.
- **Persiapan Sampel:** Isolasi DNA dari sampel yang diambil untuk analisis lebih lanjut.

2. Sekuen DNA

- **Teknologi Sekuen:** Menggunakan teknologi seperti *Next-Generation Sequencing* (NGS) untuk menentukan urutan DNA secara keseluruhan atau spesifik pada gen target.
- **Identifikasi Mutasi:** Mencari perubahan dalam urutan DNA yang berbeda dari genom normal, termasuk mutasi titik, delesi, insersi, dan translokasi.

3. Analisis Bioinformatika

- **Interpretasi Data:** Menggunakan perangkat lunak bioinformatika untuk menganalisis data sekuen dan mengidentifikasi mutasi yang mungkin berkontribusi pada kanker.
- **Prioritisasi Mutasi:** Mengklasifikasikan mutasi berdasarkan potensi dampaknya pada fungsi protein dan relevansi klinis.

C. Aplikasi mutasi genetik dalam penelitian kanker

1. Mutasi EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC)

- **Studi:** Analisis mutasi pada gen EGFR pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil menunjukkan bahwa mutasi tertentu pada domain kinase EGFR dapat meningkatkan aktivitas kinase secara konstitutif (Hsu et al., 2018).
- **Mekanisme Molekuler:** Mutasi seperti L858R atau delesi *exon* 19 menyebabkan aktivasi berkelanjutan dari jalur sinyal EGFR, yang mengarah pada proliferasi sel yang tidak terkontrol (Hsu et al., 2018).

- **Aplikasi Klinis:** Terapi target seperti inhibitor tirosin kinase (TKIs) seperti gefitinib dan erlotinib dikembangkan untuk menghambat aktivitas EGFR yang bermutasi. Pasien dengan mutasi EGFR positif menunjukkan respons yang lebih baik terhadap TKIs dibandingkan dengan kemoterapi konvensional (Laitupa, 2019).

2. Mutasi KRAS pada Kanker Kolorektal

- **Studi:** Analisis genetik pada pasien kanker kolorektal menunjukkan bahwa mutasi pada gen KRAS, seperti G12D atau G13D, terkait dengan resistensi terhadap terapi anti-EGFR (Ni Nyoman et al., 2022).
- **Mekanisme Molekuler:** Mutasi pada KRAS menyebabkan aktivasi jalur sinyal RAS-MAPK secara konstitutif, yang mempromosikan proliferasi sel dan menghindari regulasi normal oleh EGFR (Ni Nyoman et al., 2022).
- **Aplikasi Klinis:** Mengetahui status mutasi KRAS membantu dalam pengambilan keputusan terapi. Pasien dengan mutasi KRAS tidak diharapkan untuk merespon terapi anti-EGFR seperti *cetuximab* atau panitumumab, sehingga alternatif terapi lain harus dipertimbangkan (Taniguchi et al., 2020).

3. Mutasi BRCA1 dan BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium

- **Studi:** Analisis genetik pada pasien dengan riwayat keluarga kuat kanker payudara atau ovarium sering mengidentifikasi mutasi germline pada BRCA1 atau BRCA2.
- **Mekanisme Molekuler:** BRCA1 dan BRCA2 berperan dalam perbaikan kerusakan DNA melalui rekombinasi homolog. Mutasi pada gen ini mengurangi kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak, meningkatkan akumulasi mutasi dan risiko kanker (Ponder et al., 2000).
- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 memungkinkan deteksi individu yang berisiko tinggi, yang dapat memilih untuk melakukan pencegahan seperti mastektomi profilaksis atau ooforektomi. Selain itu, terapi

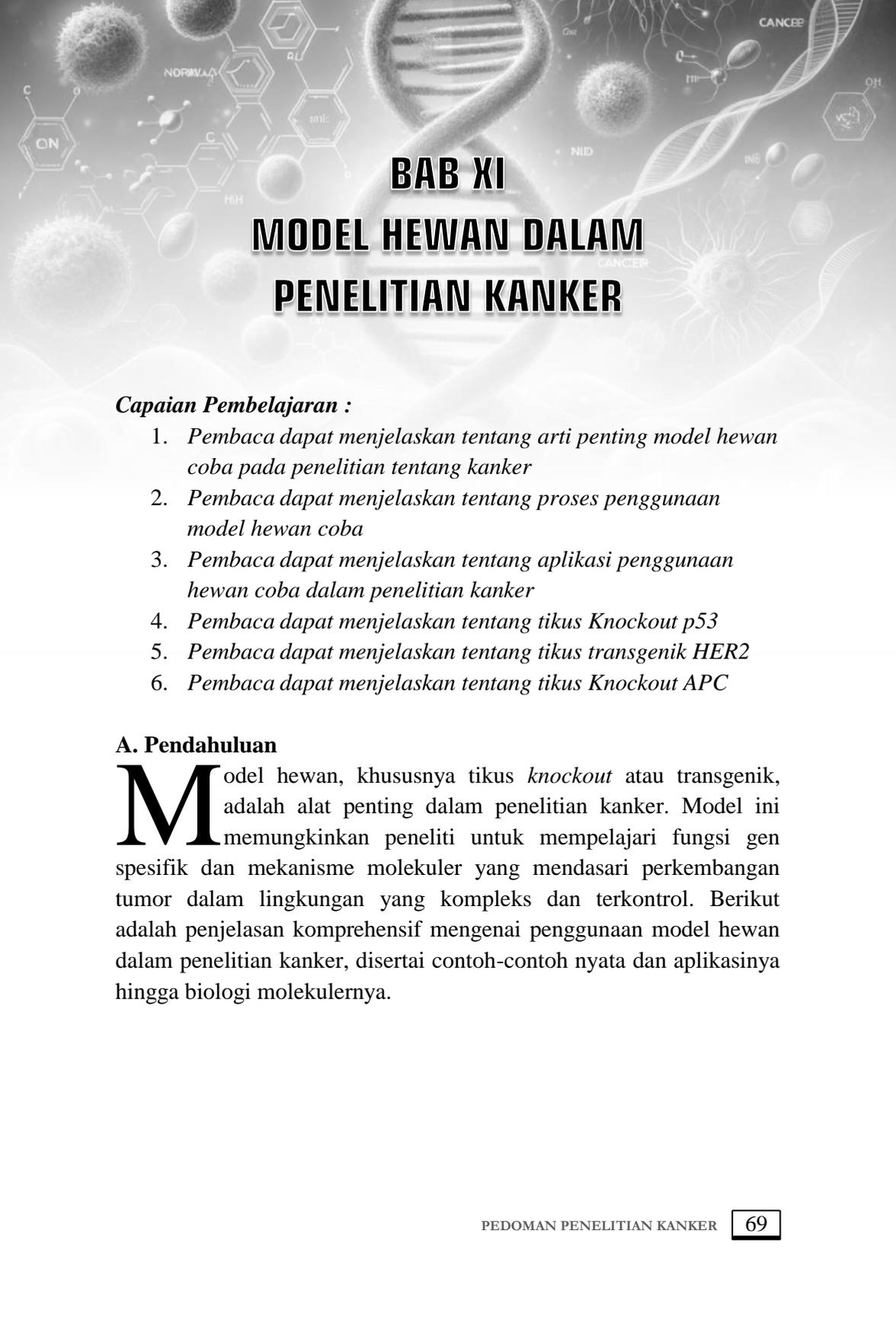
berbasis PARP inhibitor seperti olaparib menunjukkan efikasi yang baik pada pasien dengan mutasi BRCA (Goulooze et al., 2016).

4. Mutasi TP53 pada Berbagai Jenis Kanker

- **Studi:** Mutasi pada gen TP53 ditemukan pada lebih dari 50% kasus kanker manusia, termasuk kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal.
- **Mekanisme Molekuler:** p53 adalah faktor transkripsi yang mengatur siklus sel, apoptosis, dan perbaikan DNA. Mutasi pada TP53 sering kali mengarah pada hilangnya fungsi p53, memungkinkan sel dengan DNA yang rusak untuk terus berkembang biak (Samuel et al., 2023).
- **Aplikasi Klinis:** Status mutasi TP53 digunakan sebagai biomarker prognostik. Mutasi ini sering terkait dengan prognosis yang buruk dan resistensi terhadap beberapa terapi konvensional, sehingga memerlukan strategi pengobatan yang lebih agresif atau inovatif.

D. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting mutasi genetik dalam penelitian kanker
2. Jelaskan tentang identifikasi mutasi genetik
3. Jelaskan tentang analisis mutasi genetik
4. Jelaskan tentang aplikasi mutasi genetik dalam penelitian kanker
5. Jelaskan tentang mutasi KRAS pada kanker kolorektal
6. Jelaskan tentang mutasi BRCA pada kanker payudara
7. Jelaskan tentang mutasi TP53 pada berbagai jenis kanker



BAB XI

MODEL HEWAN DALAM PENELITIAN KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting model hewan coba pada penelitian tentang kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang proses penggunaan model hewan coba*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi penggunaan hewan coba dalam penelitian kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang tikus Knockout p53*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang tikus transgenik HER2*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang tikus Knockout APC*

A. Pendahuluan

Model hewan, khususnya tikus *knockout* atau transgenik, adalah alat penting dalam penelitian kanker. Model ini memungkinkan peneliti untuk mempelajari fungsi gen spesifik dan mekanisme molekuler yang mendasari perkembangan tumor dalam lingkungan yang kompleks dan terkontrol. Berikut adalah penjelasan komprehensif mengenai penggunaan model hewan dalam penelitian kanker, disertai contoh-contoh nyata dan aplikasinya hingga biologi molekulernya.

B. Proses Penggunaan Model Hewan

1. Pemilihan Gen Target

- **Knockout:** Menghapus atau menonaktifkan gen tertentu untuk mempelajari dampak kehilangan fungsi gen tersebut (Nishizono et al., 2021).
- **Transgenik:** Memasukkan gen baru atau overekspresi gen tertentu untuk mempelajari efek ekspresi gen tambahan atau berlebih (Santoni-Rugiu et al., 1996).

2. Teknik Pembuatan Model

- **CRISPR/Cas9:** Teknologi pengeditan gen yang memungkinkan pemotongan DNA pada lokasi spesifik untuk menghapus atau memperkenalkan mutasi (Nishizono et al., 2021).
- **Microinjection:** Memasukkan DNA transgenik ke dalam zigot untuk menghasilkan tikus transgenik (Santoni-Rugiu et al., 1996).

3. Evaluasi dan Analisis

- **Pengamatan Fenotipik:** Memantau perkembangan, kesehatan, dan karakteristik tumor pada tikus.
- **Analisis Molekuler:** Menggunakan teknik seperti PCR, *Western blot*, dan imunohistokimia untuk mempelajari perubahan ekspresi gen dan protein, serta jalur sinyal yang terlibat.

C. Aplikasi Penggunaan Hewan Coba dalam Penelitian Kanker

1. Tikus *Knockout* p53

- **Studi:** Tikus *knockout* p53 digunakan untuk mempelajari peran gen TP53 dalam perkembangan tumor. p53 adalah gen penekan tumor yang berfungsi dalam regulasi siklus sel, apoptosis, dan perbaikan DNA (Nishizono et al., 2021).
- **Mekanisme Molekuler:** Tikus yang kekurangan p53 menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap berbagai jenis kanker karena hilangnya kontrol terhadap proliferasi sel dan apoptosis. p53 berperan sebagai "penjaga genom" dan tanpa

fungsi p53, sel dengan kerusakan DNA dapat terus membelah dan membentuk tumor (Patra, 2018).

- **Aplikasi Klinis:** Model tikus knockout p53 membantu dalam memahami bagaimana mutasi TP53 berkontribusi terhadap perkembangan kanker pada manusia dan dalam pengujian obat yang dapat mengembalikan fungsi p53 atau menggantikan aktivitasnya (Patra, 2018).

2. Tikus Transgenik HER2

- **Studi:** Tikus transgenik yang mengekspresikan gen HER2 berlebih digunakan untuk mempelajari kanker payudara HER2-positif. HER2 adalah reseptor tirosin kinase yang berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi sel (Quaglino et al., 2008).
- **Mekanisme Molekuler:** Overekspresi HER2 menyebabkan aktivasi berkelanjutan dari jalur sinyal pertumbuhan seperti PI3K/AKT dan MAPK, yang mengarah pada proliferasi sel yang tidak terkendali dan perkembangan tumor (Quaglino et al., 2008).
- **Aplikasi Klinis:** Model tikus transgenik HER2 digunakan untuk menguji terapi target seperti Trastuzumab (*Herceptin*), yang mengikat HER2 dan menghambat jalur sinyal pertumbuhan, serta menginduksi respons imun terhadap sel tumor (Quaglino et al., 2008).

3. Tikus *Knockout* APC

- **Studi:** Tikus *knockout* APC digunakan untuk mempelajari poliposis adenomatosa familial (FAP) dan kanker kolorektal. APC adalah gen penekan tumor yang mengatur jalur Wnt (Karim & Huso, 2013).
- **Mekanisme Molekuler:** Kehilangan fungsi APC menyebabkan aktivasi konstitutif dari jalur Wnt, yang mengarah pada akumulasi beta-katenin di inti sel dan peningkatan ekspresi gen target Wnt, yang mempromosikan proliferasi sel dan pembentukan polip (Karim & Huso, 2013).
- **Aplikasi Klinis:** Model tikus *knockout* APC membantu dalam memahami mekanisme perkembangan polip dan dalam

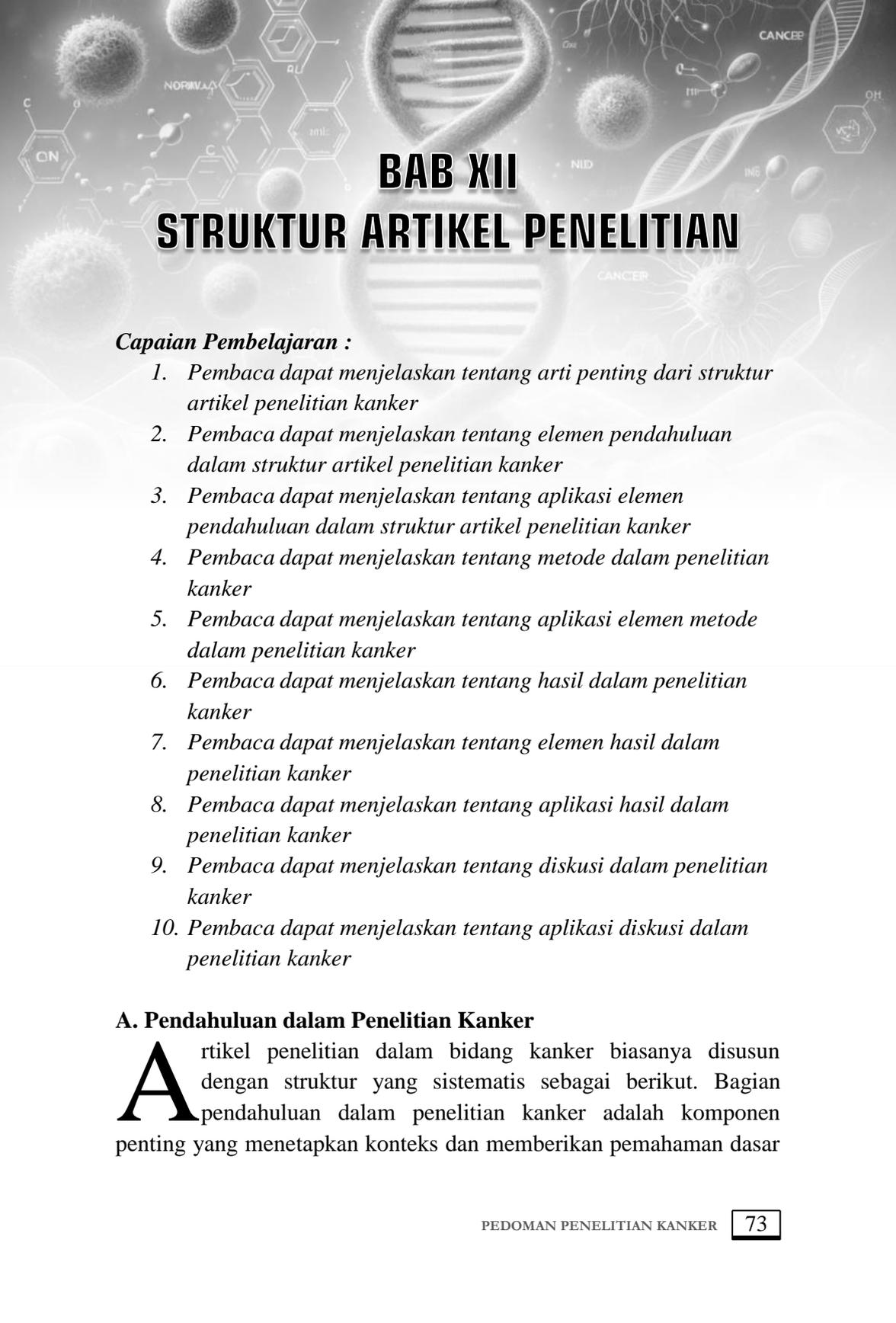
pengujian obat yang menargetkan jalur Wnt untuk menghambat pertumbuhan tumor (Karim & Huso, 2013).

4. Tikus Transgenik MYC

- **Studi:** Tikus transgenik yang mengekspresikan onkogen MYC digunakan untuk mempelajari berbagai jenis kanker, termasuk limfoma dan kanker payudara. MYC adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi banyak gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel (Santoni-Rugiu et al., 1996).
- **Mekanisme Molekuler:** Overekspresi MYC menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang mendorong proliferasi sel, metabolisme, dan angiogenesis, serta menekan gen yang mengatur apoptosis (Santoni-Rugiu et al., 1996).
- **Aplikasi Klinis:** Model tikus transgenik MYC digunakan untuk mempelajari jalur sinyal yang dikendalikan oleh MYC dan untuk menguji terapi yang menargetkan aktivitas MYC atau jalur hilirnya (Santoni-Rugiu et al., 1996).

D. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting model hewan coba pada penelitian tentang kanker
2. Jelaskan tentang proses penggunaan model hewan coba
3. Jelaskan tentang aplikasi penggunaan hewan coba dalam penelitian kanker
4. Jelaskan tentang tikus Knockout p53
5. Jelaskan tentang tikus transgenik HER2
6. Jelaskan tentang tikus Knockout APC



BAB XII

STRUKTUR ARTIKEL PENELITIAN

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting dari struktur artikel penelitian kanker*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang elemen pendahuluan dalam struktur artikel penelitian kanker*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi elemen pendahuluan dalam struktur artikel penelitian kanker*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan tentang metode dalam penelitian kanker*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi elemen metode dalam penelitian kanker*
- 6. Pembaca dapat menjelaskan tentang hasil dalam penelitian kanker*
- 7. Pembaca dapat menjelaskan tentang elemen hasil dalam penelitian kanker*
- 8. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi hasil dalam penelitian kanker*
- 9. Pembaca dapat menjelaskan tentang diskusi dalam penelitian kanker*
- 10. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi diskusi dalam penelitian kanker*

A. Pendahuluan dalam Penelitian Kanker

Artikel penelitian dalam bidang kanker biasanya disusun dengan struktur yang sistematis sebagai berikut. Bagian pendahuluan dalam penelitian kanker adalah komponen penting yang menetapkan konteks dan memberikan pemahaman dasar

tentang alasan dan tujuan penelitian, serta pertanyaan penelitian yang ingin dijawab. Pendahuluan harus menarik perhatian pembaca, memberikan latar belakang yang relevan, dan menjelaskan mengapa penelitian ini penting dan bagaimana itu akan berkontribusi pada pemahaman atau pengobatan kanker. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang elemen-elemen kunci dalam pendahuluan, disertai contoh nyata dan aplikasinya dalam penelitian hingga level biologi molekuler.

Elemen-elemen Pendahuluan

1. Latar Belakang

- **Deskripsi Masalah:** Mengidentifikasi dan menjelaskan masalah atau kondisi medis yang menjadi fokus penelitian.
- **Tinjauan Literatur:** Menyediakan tinjauan singkat tentang penelitian sebelumnya yang relevan dan apa yang sudah diketahui tentang topik tersebut.

2. Alasan Penelitian

- **Kesenjangan Pengetahuan:** Menyoroti apa yang masih belum diketahui atau dipahami dalam literatur yang ada.
- **Signifikansi:** Menjelaskan mengapa penelitian ini penting untuk dilakukan dan apa dampak potensialnya.

3. Tujuan Penelitian

- **Tujuan Spesifik:** Menyebutkan tujuan khusus dari penelitian ini.
- **Hipotesis:** Menyajikan hipotesis atau prediksi yang ingin diuji oleh penelitian.

4. Pertanyaan Penelitian

- **Pertanyaan Utama:** Merumuskan pertanyaan penelitian utama yang akan dijawab.
- **Sub-Pertanyaan:** Jika diperlukan, menyebutkan sub-pertanyaan atau masalah tambahan yang akan diselidiki.

B. Aplikasi elemen pendahuluan dalam Struktur Artikel Penelitian pada Kanker

1. Penelitian tentang Inhibitor EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) (Hsu et al., 2018)

- **Latar Belakang:** Kanker paru-paru non-sel kecil adalah penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Meskipun terapi inhibitor EGFR telah menunjukkan hasil yang baik, resistensi terhadap obat ini tetap menjadi tantangan utama.
- **Alasan Penelitian:** Resistensi terhadap inhibitor EGFR seperti gefitinib dan erlotinib biasanya berkembang dalam waktu 12 bulan, namun mekanisme molekuler yang mendasarinya belum sepenuhnya dipahami.
- **Tujuan Penelitian:** Untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi mekanisme molekuler yang menyebabkan resistensi terhadap inhibitor EGFR pada pasien NSCLC.
- **Pertanyaan Penelitian:** "Apa mutasi genetik dan perubahan jalur sinyal yang berkontribusi terhadap resistensi terhadap inhibitor EGFR pada pasien NSCLC?"

2. Penelitian tentang Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium (Ponder et al., 2000)

- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 telah diidentifikasi sebagai faktor risiko utama untuk kanker payudara dan ovarium. Deteksi dini mutasi ini dapat menyelamatkan banyak nyawa melalui pencegahan dan pengobatan dini.
- **Alasan Penelitian:** Meskipun tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 tersedia, belum ada pemahaman lengkap tentang dampak molekuler dari berbagai mutasi spesifik pada perkembangan kanker.
- **Tujuan Penelitian:** Untuk mengidentifikasi varian mutasi BRCA1/BRCA2 dan menganalisis dampak molekuler spesifik mereka pada mekanisme perbaikan DNA dan stabilitas genom.

- **Pertanyaan Penelitian:** "Bagaimana mutasi spesifik pada gen BRCA1/BRCA2 mempengaruhi mekanisme perbaikan DNA dan berkontribusi pada perkembangan kanker payudara dan ovarium?"
3. **Penelitian tentang Peran Jalur Wnt dalam Kanker Kolorektal** (Karim & Huso, 2013)
- **Latar Belakang:** Jalur sinyal Wnt berperan penting dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Aktivasi abnormal dari jalur ini sering dikaitkan dengan kanker kolorektal.
 - **Alasan Penelitian:** Perlu adanya pemahaman yang lebih mendalam tentang bagaimana jalur Wnt berinteraksi dengan faktor genetik dan lingkungan dalam kanker kolorektal.
 - **Tujuan Penelitian:** Untuk menyelidiki interaksi antara mutasi gen APC dan aktivasi jalur Wnt dalam perkembangan dan progresi kanker kolorektal.
 - **Pertanyaan Penelitian:** "Bagaimana mutasi pada gen APC mengarah pada aktivasi jalur Wnt dan bagaimana interaksi ini mempengaruhi perkembangan dan progresi kanker kolorektal?"

Bagian pendahuluan dalam penelitian kanker harus menyajikan latar belakang yang jelas dan komprehensif, menjelaskan alasan penelitian, menetapkan tujuan yang spesifik, dan merumuskan pertanyaan penelitian yang akan dijawab. Contoh-contoh nyata dari penelitian tentang inhibitor EGFR pada NSCLC, mutasi BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara dan ovarium, serta peran jalur Wnt dalam kanker kolorektal menunjukkan bagaimana introduction yang baik dapat memberikan dasar yang kuat untuk penelitian dan membantu mengarahkan fokus penelitian menuju penemuan yang signifikan dan aplikatif dalam biologi molekuler dan klinis.

C. Metode dalam Penelitian Kanker

Bagian Metode dalam penelitian kanker adalah elemen kunci yang menjelaskan rancangan penelitian, demografi subjek, dan metodologi yang digunakan untuk memastikan bahwa penelitian ini

dapat direplikasi dan hasilnya dapat diverifikasi. Penjelasan ini mencakup detail tentang bagaimana penelitian dirancang, siapa yang terlibat, alat dan teknik yang digunakan, serta prosedur yang diikuti. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang elemen-elemen utama dalam Metode, disertai contoh nyata dan aplikasinya dalam penelitian hingga level biologi molekulernya.

Elemen-elemen Metode

1. Rancangan Penelitian

- **Desain Studi:** Menjelaskan jenis penelitian (misalnya, uji klinis acak, studi kohort, studi kasus-kontrol) dan alasan memilih desain tersebut.
- **Pengaturan dan Lokasi:** Menjelaskan di mana penelitian dilakukan, termasuk laboratorium, klinik, atau rumah sakit.

2. Demografi Subjek

- **Kriteria Inklusi dan Eksklusi:** Menyebutkan kriteria yang digunakan untuk memasukkan atau mengecualikan subjek dari penelitian.
- **Jumlah dan Karakteristik Subjek:** Menyebutkan jumlah subjek yang terlibat, serta karakteristik demografi seperti usia, jenis kelamin, status kesehatan, dan faktor relevan lainnya.

3. Metodologi yang Digunakan

- **Pengumpulan Data:** Menjelaskan bagaimana data dikumpulkan, termasuk alat dan teknik yang digunakan (misalnya, sekuensing DNA, tes darah, pencitraan medis).
- **Prosedur Eksperimental:** Menyebutkan prosedur rinci yang diikuti dalam eksperimen, termasuk protokol laboratorium dan intervensi klinis.
- **Analisis Data:** Menjelaskan metode statistik dan alat analisis yang digunakan untuk menginterpretasikan data.

D. Aplikasi elemen metode dalam Penelitian Kanker

1. Penelitian tentang Inhibitor EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) (Hsu et al., 2018)

- **Desain Studi:** Uji klinis acak, *double-blind*, terkontrol plasebo.
- **Pengaturan dan Lokasi:** Penelitian dilakukan di beberapa pusat kanker utama di seluruh dunia.
- **Kriteria Inklusi dan Eksklusi:** Pasien dewasa dengan NSCLC stadium lanjut, dengan mutasi EGFR positif. Dikecualikan pasien yang memiliki riwayat penyakit lain yang bisa mengganggu hasil penelitian.
- **Jumlah dan Karakteristik Subjek:** 500 pasien dengan usia rata-rata 60 tahun, 50% laki-laki dan 50% perempuan.
- **Pengumpulan Data:** Pengumpulan sampel darah untuk analisis mutasi EGFR dan pencitraan CT *scan* untuk mengukur ukuran tumor.
- **Prosedur Eksperimental:** Pasien dibagi secara acak menjadi dua kelompok: satu menerima inhibitor EGFR (gefitinib), yang lain menerima plasebo. Dosis diberikan secara oral setiap hari.
- **Analisis Data:** Menggunakan uji Kaplan-Meier untuk kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) dan uji *log-rank* untuk membandingkan kelompok perlakuan.

2. Penelitian tentang Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium (Ponder et al., 2000)

- **Desain Studi:** Studi kohort prospektif.
- **Pengaturan dan Lokasi:** Rumah sakit onkologi dan klinik genetika di seluruh negara.
- **Kriteria Inklusi dan Eksklusi:** Wanita dewasa dengan riwayat keluarga kanker payudara atau ovarium, diuji positif untuk mutasi BRCA1 atau BRCA2.
- **Jumlah dan Karakteristik Subjek:** 2000 wanita dengan usia rata-rata 45 tahun, 100% perempuan.

- **Pengumpulan Data:** Pengumpulan sampel darah untuk analisis mutasi BRCA1/BRCA2 menggunakan sekuensing DNA.
 - **Prosedur Eksperimental:** Peserta diikuti selama 10 tahun untuk perkembangan kanker, dengan pemantauan rutin termasuk mammografi dan MRI.
 - **Analisis Data:** Menggunakan regresi Cox untuk menganalisis faktor risiko dan hubungan antara mutasi BRCA1/BRCA2 dan insidensi kanker.
3. **Penelitian tentang Peran Jalur Wnt dalam Kanker Kolorektal** (Ni Nyoman et al., 2022)
- **Desain Studi:** Studi eksperimental menggunakan model tikus transgenik.
 - **Pengaturan dan Lokasi:** Laboratorium biologi molekuler di universitas riset.
 - **Kriteria Inklusi dan Eksklusi:** Tikus transgenik yang mengekspresikan mutasi APC dengan kontrol tikus *wild-type*.
 - **Jumlah dan Karakteristik Subjek:** 100 tikus, setengahnya transgenik dan setengahnya *wild-type*, usia 6 bulan.
 - **Pengumpulan Data:** Pengumpulan jaringan kolon untuk analisis histologis dan molekuler.
 - **Prosedur Eksperimental:** Tikus diberi diet normal atau diet tinggi lemak untuk mengevaluasi interaksi antara diet dan aktivasi jalur Wnt. Jaringan dianalisis untuk ekspresi beta-katenin dan proliferasi sel.
 - **Analisis Data:** Menggunakan *immunohistochemistry* (IHC) untuk mendeteksi ekspresi protein dan analisis statistik ANOVA untuk membandingkan kelompok perlakuan.

Bagian Metode dalam penelitian kanker harus memberikan rincian lengkap tentang rancangan penelitian, demografi subjek, dan metodologi yang digunakan. Contoh-contoh nyata dari penelitian tentang inhibitor EGFR pada NSCLC, mutasi BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara dan ovarium, serta peran jalur Wnt dalam kanker kolorektal menunjukkan bagaimana metode yang terstruktur dengan

baik dapat membantu menjawab pertanyaan penelitian yang kompleks dan memberikan hasil yang dapat direplikasi dan diverifikasi. Penjelasan ini tidak hanya memastikan transparansi dan keandalan penelitian tetapi juga membantu peneliti lain dalam merancang studi serupa atau menerapkan hasil dalam konteks klinis.

E. Hasil dalam Penelitian Kanker

Bagian Hasil dalam penelitian kanker adalah tempat di mana data hasil penelitian disajikan secara rinci dan objektif. Bagian ini harus menyajikan temuan penelitian dengan jelas menggunakan grafik, gambar, atau tabel untuk membantu pembaca memahami hasil utama dan bagaimana data tersebut mendukung hipotesis atau menjawab pertanyaan penelitian. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang elemen-elemen utama dalam bagian Hasil, disertai contoh nyata dan aplikasinya dalam penelitian hingga biologi molekulernya.

Elemen-elemen Hasil

1. Deskripsi Hasil Utama

- **Data Kuantitatif:** Menyajikan hasil dalam bentuk angka, seperti persentase, *mean*, *median*, atau rasio.
- **Data Kualitatif:** Menyajikan hasil observasi atau pengamatan yang tidak dapat diukur secara numerik.

2. Penggunaan Grafik dan Gambar

- **Grafik:** *Bar chart*, *line graph*, *scatter plot*, atau *survival curve* untuk menyajikan data kuantitatif.
- **Gambar:** Foto histologi, mikrograf, atau pencitraan medis untuk menyajikan data kualitatif atau visual.

3. Tabel

- **Tabel Data:** Menyajikan data yang terorganisir dengan baik dalam bentuk tabel untuk memberikan ringkasan yang mudah dibaca dan dipahami.

4. Analisis Statistik

- **Signifikansi Statistik:** Menyajikan hasil uji statistik untuk menunjukkan apakah perbedaan atau hubungan yang ditemukan signifikan secara statistik.
- **Interval Kepercayaan:** Menyertakan interval kepercayaan untuk memberikan gambaran tentang ketidakpastian dalam estimasi.

F. Aplikasi Hasil dalam Penelitian Kanker

1. Penelitian tentang Inhibitor EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) (Hsu et al., 2018)

- **Deskripsi Hasil Utama:** "Pasien yang menerima gefitinib menunjukkan penurunan signifikan dalam ukuran tumor dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p < 0.01$)."
- **Grafik dan Gambar:**
 - **Kaplan-Meier Survival Curve:** Menunjukkan perbedaan kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) antara kelompok gefitinib dan kelompok plasebo.
 - **Bar Chart:** Menunjukkan rata-rata persentase pengurangan ukuran tumor pada kedua kelompok.
- **Tabel Data:** Tabel yang menunjukkan ukuran tumor sebelum dan sesudah pengobatan untuk setiap pasien, dengan perbedaan yang dihitung.
- **Analisis Statistik:** "Uji *log-rank* menunjukkan bahwa perbedaan PFS antara kedua kelompok signifikan secara statistik ($p = 0.002$)."

2. Penelitian tentang Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium (Ponder et al., 2000)

- **Deskripsi Hasil Utama:** "Wanita dengan mutasi BRCA1 menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara sebesar 60% dibandingkan dengan populasi umum (HR = 2.5, 95% CI: 1.8-3.4)."

- **Grafik dan Gambar:**
 - **Kaplan-Meier *Survival Curve*:** Menunjukkan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) pada wanita dengan dan tanpa mutasi BRCA1.
 - ***Forest Plot*:** Menunjukkan *hazard ratio* (HR) dan interval kepercayaan untuk risiko kanker pada berbagai subkelompok.
- **Tabel Data:** Tabel yang menunjukkan frekuensi mutasi BRCA1/BRCA2 dalam populasi studi dan insidensi kanker payudara dan ovarium.
- **Analisis Statistik:** "Regresi Cox digunakan untuk menghitung *hazard ratio* (HR) dan interval kepercayaan (CI), dengan hasil menunjukkan peningkatan risiko yang signifikan pada mutasi BRCA1 ($p < 0.001$)."

3. Penelitian tentang Peran Jalur Wnt dalam Kanker Kolorektal (Karim & Huso, 2013)

- **Deskripsi Hasil Utama:** "Tikus transgenik yang mengekspresikan mutasi APC menunjukkan peningkatan signifikan dalam jumlah polip usus dibandingkan dengan tikus *wild-type* ($p < 0.01$)."
- **Grafik dan Gambar:**
 - ***Bar Chart*:** Menunjukkan jumlah rata-rata polip pada tikus transgenik versus *wild-type*.
 - **Mikrograf:** Gambar histologi yang menunjukkan perbedaan struktur jaringan usus antara tikus transgenik dan *wild-type*.
- **Tabel Data:** Tabel yang merangkum data kuantitatif jumlah polip dan ukuran polip pada setiap kelompok tikus.
- **Analisis Statistik:** "Analisis ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam jumlah polip antara kelompok tikus transgenik dan *wild-type* ($p < 0.01$)."

Bagian Hasil dalam penelitian kanker harus menyajikan data hasil penelitian dengan cara yang jelas dan terorganisir, menggunakan grafik, gambar, atau tabel untuk merajut cerita penelitian. Contoh-

contoh nyata dari penelitian tentang inhibitor EGFR pada NSCLC, mutasi BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara dan ovarium, serta peran jalur Wnt dalam kanker kolorektal menunjukkan bagaimana hasil penelitian disajikan dengan cara yang memungkinkan pembaca untuk memahami temuan utama dan melihat bagaimana data tersebut mendukung kesimpulan penelitian. Penggunaan analisis statistik yang tepat juga penting untuk menunjukkan signifikansi temuan dan memberikan kepercayaan pada hasil yang disajikan.

G. Diskusi dalam Penelitian Kanker

Bagian Diskusi dalam penelitian kanker adalah tempat untuk menginterpretasikan hasil penelitian, menempatkan temuan dalam konteks penelitian terkini, dan membahas kontribusi serta keterbatasan penelitian. Bagian ini harus memberikan wawasan yang mendalam tentang makna temuan, bagaimana temuan tersebut dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, implikasi klinis, dan area untuk penelitian di masa depan. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang elemen-elemen utama dalam bagian Diskusi, disertai contoh nyata dan aplikasinya dalam penelitian hingga biologi molekulernya.

Elemen-elemen Diskusi

1. Interpretasi Hasil Penelitian

- **Makna Temuan:** Menguraikan apa yang ditemukan dalam penelitian dan apa artinya dalam konteks yang lebih luas.
- **Korelasi dengan Hipotesis:** Menjelaskan apakah temuan mendukung atau menolak hipotesis awal penelitian.

2. Perbandingan dengan Penelitian Terkini

- **Konteks Penelitian:** Menempatkan hasil dalam konteks penelitian lain yang relevan dan menunjukkan bagaimana temuan ini memperluas atau menantang pemahaman yang ada.
- **Referensi Studi Sebelumnya:** Mengutip penelitian lain yang sejalan atau berbeda dengan temuan saat ini.

3. Implikasi Klinis

- **Aplikasi Potensial:** Membahas bagaimana temuan ini dapat diterapkan dalam praktik klinis atau pengembangan terapi baru.
- **Manfaat bagi Pasien:** Menjelaskan bagaimana hasil penelitian dapat meningkatkan diagnosis, pengobatan, atau pencegahan kanker.

4. Keterbatasan Penelitian

- **Keterbatasan Metodologis:** Menyebutkan keterbatasan dalam desain penelitian, ukuran sampel, atau metodologi yang dapat mempengaruhi validitas temuan.
- **Saran untuk Penelitian Masa Depan:** Menyediakan rekomendasi untuk penelitian selanjutnya untuk mengatasi keterbatasan yang ada atau mengeksplorasi area baru.

H. Aplikasi Diskusi dalam Penelitian Kanker

1. Penelitian tentang Inhibitor EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) (Laitupa, 2019)

- **Interpretasi Hasil:** "Hasil menunjukkan bahwa gefitinib secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR dibandingkan dengan plasebo."
- **Konteks Penelitian:** "Temuan ini konsisten dengan studi sebelumnya oleh Mok et al. (2009) yang juga menunjukkan manfaat signifikan gefitinib pada populasi yang sama. Namun, penelitian ini memperluas temuan dengan memasukkan populasi yang lebih beragam."
- **Implikasi Klinis:** "Hasil ini mendukung penggunaan gefitinib sebagai terapi lini pertama untuk pasien NSCLC dengan mutasi EGFR. Ini dapat mengarahkan pada pengembangan panduan klinis baru dan meningkatkan harapan hidup pasien."
- **Keterbatasan Penelitian:** "Salah satu keterbatasan utama penelitian ini adalah ukuran sampel yang terbatas dan fokus pada populasi tertentu. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk

mengkonfirmasi temuan ini dalam populasi yang lebih luas dan lebih beragam."

2. Penelitian tentang Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium (Ponder et al., 2000)

- **Interpretasi Hasil:** "Studi ini menemukan bahwa mutasi BRCA1/BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium, dengan HR masing-masing 2.5 dan 3.1."
- **Konteks Penelitian:** "Hasil ini mendukung temuan oleh Antoniou et al. (2003) yang menunjukkan peningkatan risiko kanker pada individu dengan mutasi BRCA1/BRCA2. Studi ini menambahkan pemahaman dengan analisis varian spesifik yang menunjukkan dampak molekuler mutasi tertentu."
- **Implikasi Klinis:** "Deteksi mutasi BRCA1/BRCA2 dapat digunakan untuk strategi pencegahan yang lebih efektif, seperti mastektomi profilaksis atau ooforektomi pada individu yang berisiko tinggi. Ini juga mendukung penggunaan PARP inhibitor sebagai terapi target pada pasien dengan mutasi ini."
- **Keterbatasan Penelitian:** "Keterbatasan penelitian ini termasuk potensi bias seleksi dan ketergantungan pada data retrospektif. Penelitian prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini."

3. Penelitian tentang Peran Jalur Wnt dalam Kanker Kolorektal (Karim & Huso, 2013)

- **Interpretasi Hasil:** "Studi ini menunjukkan bahwa tikus transgenik dengan mutasi APC memiliki peningkatan signifikan dalam jumlah dan ukuran polip dibandingkan dengan tikus *wild-type*."
- **Konteks Penelitian:** "Temuan ini konsisten dengan penelitian oleh Korinek et al. (1997) yang menunjukkan peran kunci jalur Wnt dalam perkembangan kanker kolorektal. Studi ini memperluas pemahaman dengan menunjukkan efek diet tinggi lemak pada aktivasi jalur Wnt dan pembentukan polip."

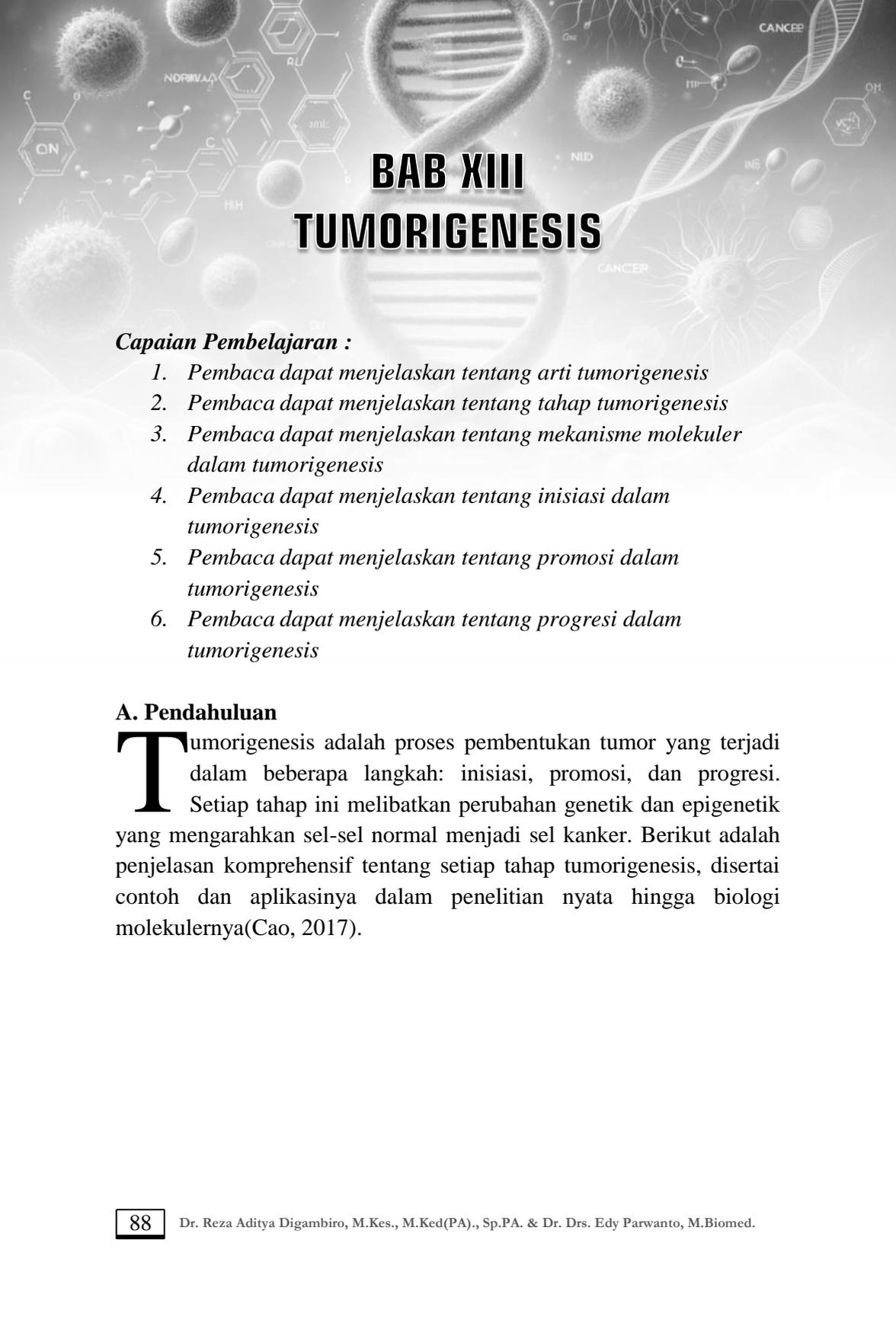
- **Implikasi Klinis:** "Intervensi diet atau terapi yang menargetkan jalur Wnt dapat dikembangkan sebagai strategi pencegahan atau pengobatan baru untuk kanker kolorektal. Ini juga menggarisbawahi pentingnya pemantauan diet pada individu dengan risiko genetik tinggi."
- **Keterbatasan Penelitian:** "Keterbatasan termasuk penggunaan model hewan yang mungkin tidak sepenuhnya mencerminkan kondisi manusia. Studi klinis pada manusia diperlukan untuk memvalidasi temuan ini."

Bagian Diskusi dalam penelitian kanker harus menginterpretasikan hasil, menempatkan temuan dalam konteks penelitian terkini, dan membahas kontribusi serta keterbatasan penelitian. Contoh-contoh nyata dari penelitian tentang inhibitor EGFR pada NSCLC, mutasi BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara dan ovarium, serta peran jalur Wnt dalam kanker kolorektal menunjukkan bagaimana diskusi yang komprehensif dapat memberikan wawasan mendalam tentang makna temuan, implikasi klinis, dan arah untuk penelitian masa depan. Bagian ini tidak hanya membantu mengklarifikasi pentingnya hasil penelitian tetapi juga memberikan panduan untuk langkah-langkah selanjutnya dalam penelitian dan pengembangan terapi kanker.

I. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti penting dari struktur artikel penelitian kanker
2. Jelaskan tentang elemen pendahuluan dalam struktur artikel penelitian kanker
3. Jelaskan tentang aplikasi elemen pendahuluan dalam struktur artikel penelitian kanker
4. Jelaskan tentang metode dalam penelitian kanker
5. Jelaskan tentang aplikasi elemen metode dalam penelitian kanker
6. Jelaskan tentang hasil dalam penelitian kanker
7. Jelaskan tentang elemen hasil dalam penelitian kanker

8. Jelaskan tentang aplikasi hasil dalam penelitian kanker
9. Jelaskan tentang diskusi dalam penelitian kanker
10. Jelaskan tentang aplikasi diskusi dalam penelitian kanker



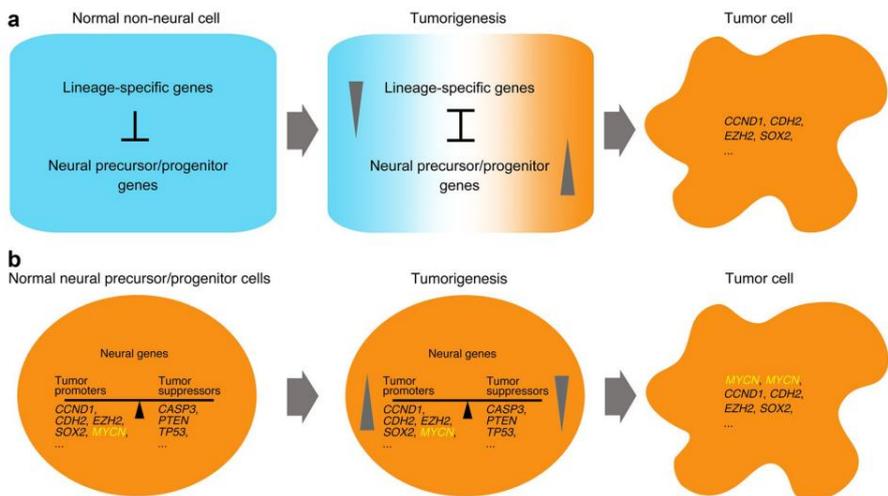
BAB XIII TUMORIGENESIS

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti tumorigenesis*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang tahap tumorigenesis*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme molekuler dalam tumorigenesis*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang inisiasi dalam tumorigenesis*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang promosi dalam tumorigenesis*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang progresi dalam tumorigenesis*

A. Pendahuluan

Tumorigenesis adalah proses pembentukan tumor yang terjadi dalam beberapa langkah: inisiasi, promosi, dan progresi. Setiap tahap ini melibatkan perubahan genetik dan epigenetik yang mengarahkan sel-sel normal menjadi sel kanker. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang setiap tahap tumorigenesis, disertai contoh dan aplikasinya dalam penelitian nyata hingga biologi molekulernya(Cao, 2017).



Gambar 16. Model yang Menggambarkan Perkembangan Kanker pada Sel Progenitor Non-Neural dan Neural : a.Tumorigenesis pada Sel Non-Neural: Sel somatik non-neural normal mengekspresikan gen spesifik garis keturunan atau jaringan tanpa ekspresi signifikan dari gen spesifik neural. Beberapa perubahan sel internal/eksternal kadangkadangkang dapat mengaktifkan atau meningkatkan ekspresi faktor spesifik neural, yang dapat mengaktifkan jalur sinyal yang diperlukan untuk spesifikasi/pengembangan neural. Aktivasi faktor neural ini disertai dengan penekanan gen spesifik garis keturunan atau jaringan, sehingga kehilangan identitas sel atau garis keturunan. Dikarenakan lingkungan internal/eksternal atau mekanisme regulasi dalam situasi ini tidak sempurna untuk spesifikasi/pengembangan neural normal, sel mengalami proliferasi tidak terkendali, migrasi, dan bahkan diferensiasi neuron yang tidak lengkap, yang tidak terjadi selama spesifikasi/pengembangan neural normal; b.Tumorigenesis dalam Sistem Saraf: Tumor di sistem saraf berasal dari sel progenitor neural, yang memiliki sinyal promosi dan penghambatan untuk proliferasi, migrasi, diferensiasi, dll., untuk menjaga perkembangan neural normal dalam keseimbangan. Ketika keseimbangan ini terganggu, misalnya, oleh amplifikasi MYCN, tumorigenesis dapat terjadi (Cao, 2017).

B. Tahap dalam tumorigenesis

Tahap 1: Inisiasi

Inisiasi adalah tahap pertama dalam proses tumorigenesis di mana sel normal mengalami perubahan genetik yang irreversibel akibat paparan agen karsinogenik. Perubahan ini biasanya melibatkan mutasi DNA yang mengubah fungsi gen tertentu, seperti gen onkogen atau gen penekan tumor (Cao, 2017).

Contoh dan Aplikasi dalam Penelitian Nyata:

- **Mutasi pada Gen p53:** Paparan agen karsinogenik seperti asap rokok dapat menyebabkan mutasi pada gen p53. p53 adalah protein penekan tumor yang berfungsi mengatur siklus sel dan apoptosis. Mutasi pada p53 menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel, memungkinkan sel yang rusak untuk terus membelah (Gibbons et al., 2014).
- **Penelitian:** Studi pada tikus yang dipaparkan pada *benzopyrene* (karsinogen dalam asap rokok) menunjukkan bahwa mutasi pada gen p53 adalah salah satu langkah awal dalam pembentukan kanker paru-paru. Penggunaan model tikus ini membantu mengidentifikasi jalur molekuler yang terlibat dalam inisiasi kanker akibat paparan karsinogen (Sen et al., 2012).

Tahap 2: Promosi

Promosi adalah tahap di mana sel yang telah mengalami inisiasi mengalami proliferasi yang dipicu oleh faktor-faktor promotor. Faktor promotor ini tidak bersifat karsinogenik sendiri tetapi mendorong proliferasi sel inisiasi. Pada tahap ini, sel-sel prakanker mulai berkembang biak secara tidak terkendali (Cao, 2017).

Contoh dan Aplikasi dalam Penelitian Nyata:

- **Faktor Promotor Seperti Hormon:** Hormon estrogen dapat bertindak sebagai faktor promotor dalam kanker payudara. Pada wanita dengan mutasi BRCA1/BRCA2, peningkatan kadar estrogen dapat mempercepat proliferasi sel yang telah mengalami inisiasi genetik (Ponder et al., 2000).

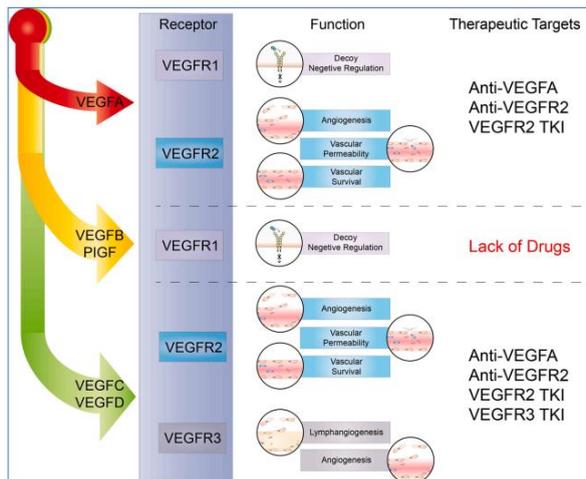
- **Penelitian:** Studi epidemiologi menunjukkan bahwa penggunaan terapi hormon pada wanita pasca-menopause yang memiliki mutasi BRCA1/BRCA2 meningkatkan risiko kanker payudara. Penelitian *in vitro* pada kultur sel payudara yang diekspos estrogen menunjukkan peningkatan proliferasi sel dengan mutasi BRCA1/BRCA2 (Ponder et al., 2000).

Tahap 3: Progresi

Progresi adalah tahap akhir di mana sel-sel prakanker mengalami perubahan lebih lanjut yang menyebabkan mereka menjadi kanker ganas. Tahap ini melibatkan akumulasi perubahan genetik dan epigenetik tambahan yang meningkatkan sifat-sifat kanker seperti invasivitas dan kemampuan metastasis (Cao, 2017).

Contoh dan Aplikasi dalam Penelitian Nyata:

- **Angiogenesis dan Metastasis:** Perubahan pada gen yang mengatur angiogenesis seperti VEGF (*vascular endothelial growth factor*) memungkinkan sel kanker untuk membentuk pembuluh darah baru, menyediakan nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor dan kemampuan untuk menyebar (metastasis) (Yang & Cao, 2022).



Gambar 17. VEGF: Reseptor, Fungsi, dan Target (Yang & Cao, 2022).

- **Penelitian:** Penelitian pada model tikus transgenik yang overekspresi VEGF menunjukkan peningkatan angiogenesis dan metastasis pada tumor kolorektal. Inhibitor VEGF seperti bevacizumab telah dikembangkan dan digunakan dalam terapi kanker kolorektal untuk menghambat pertumbuhan pembuluh darah baru dan metastasis (Chiron et al., 2014).

C. Mekanisme Molekuler dalam Tumorigenesis

1. Inisiasi: Perubahan Genetik

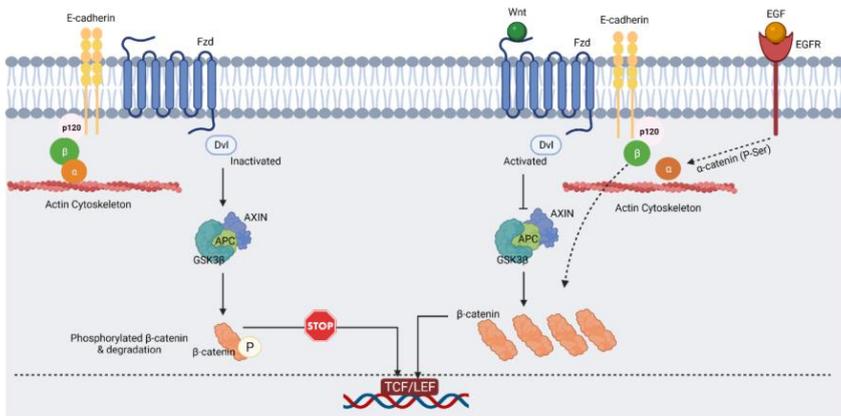
- **Mutasi Onkogen:** Aktivasi onkogen seperti KRAS melalui mutasi titik dapat mengubah sel normal menjadi sel yang memiliki potensi untuk menjadi kanker. KRAS adalah gen yang terlibat dalam jalur sinyal pertumbuhan sel (Jang et al., 2009).
- **Mutasi Gen Penekan Tumor:** Hilangnya fungsi gen penekan tumor seperti TP53 melalui mutasi menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel dan apoptosis (Zhang et al., 2021).

2. Promosi: Perubahan Epigenetik dan Lingkungan Mikro

- **Metilasi DNA:** Hipermetilasi pada promotor gen penekan tumor seperti CDKN2A dapat menonaktifkan ekspresi gen tersebut, mendorong proliferasi sel (Laud et al., 2006).
- **Faktor Lingkungan:** Paparan hormon atau agen pro-inflamasi dapat merangsang proliferasi sel-sel yang telah mengalami inisiasi.

3. Progresi: Akumulasi Perubahan Genetik dan Epigenetik

- **Instabilitas Genom:** Akumulasi mutasi yang mengganggu jalur perbaikan DNA menyebabkan instabilitas genom yang semakin mempercepat perubahan genetik.
- **Perubahan dalam Jalur Sinyal:** Aktivasi konstitutif jalur sinyal seperti Wnt, PI3K/AKT, atau *Notch* meningkatkan sifat-sifat agresif sel kanker, seperti kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitarnya dan bermetastasis (Behrooz et al., 2022; Z. Wang et al., 2022).

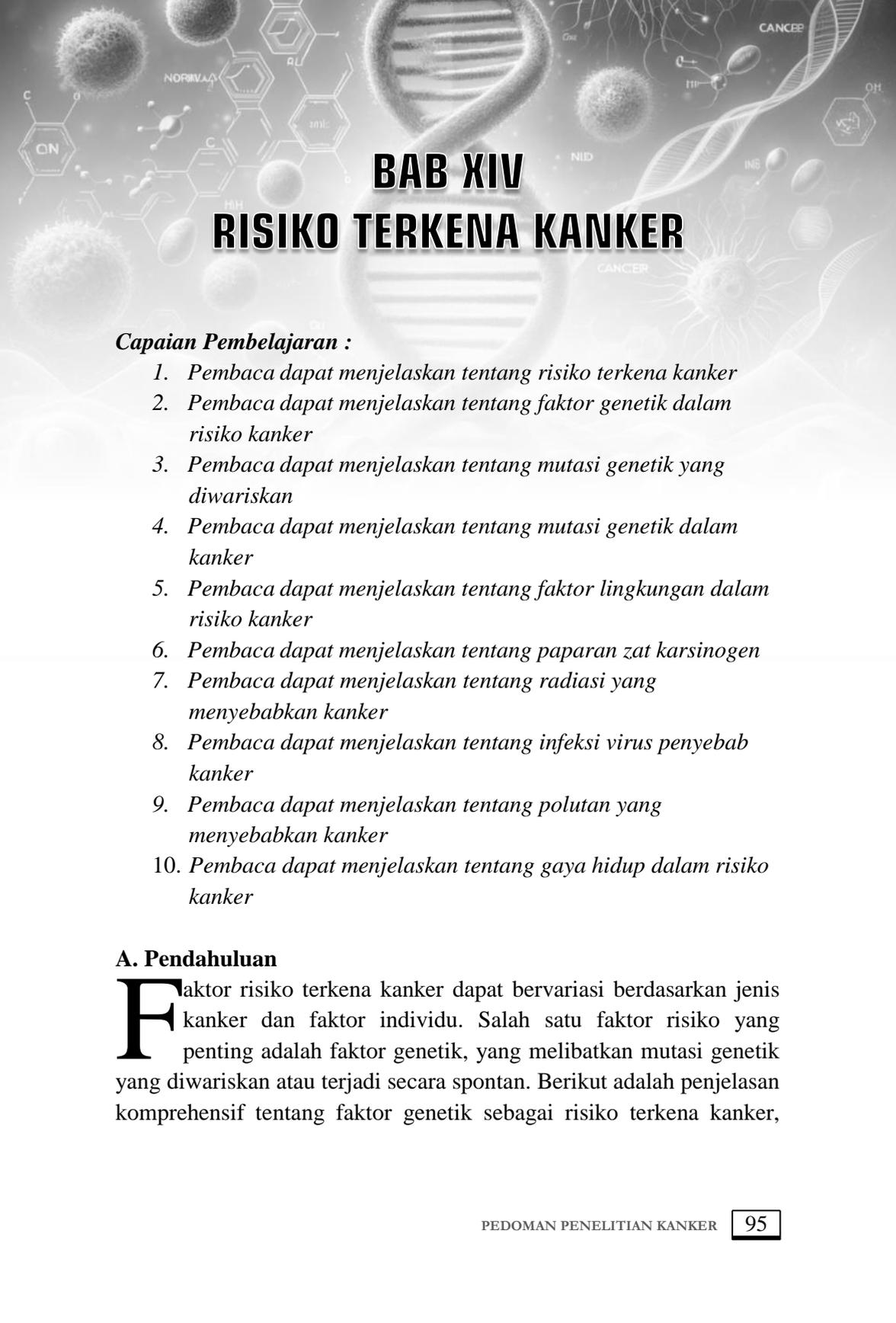


Gambar 18. Dengan tidak adanya ligan Wnt (di sebelah kiri), GSK3 β yang diaktifkan dapat memfosforilasi β -catenin, yang mengarah pada degradasinya oleh proteasom. Akibatnya, β -catenin tetap berada dalam kompleks cadherin/ β -catenin/ α -catenin yang terikat pada sitoskeleton . ; Dengan adanya ligan Wnt (di sebelah kanan), GSK3 β yang tidak aktif tidak dapat memfosforilasi β -catenin, yang mengakibatkan β -catenin bebas dan akumulasinya di nukleus. Pensinyalan EGF melalui EGFR, ERK1/2, dan CK2 mengarah pada fosforilasi α -catenin dan meningkatkan transaktivasi β -catenin. ; Singkatan: EGF, *epidermal growth factor*; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; ERK1/2, *extracellular signal-regulated protein kinase*; CK2, casein kinase 2 (Behrooz et al., 2022).

Tumorigenesis adalah proses multi-tahap yang melibatkan inisiasi, promosi, dan progresi, masing-masing ditandai oleh perubahan genetik dan epigenetik yang spesifik. Contoh-contoh nyata dari mutasi p53 dalam kanker paru-paru, peran estrogen dalam kanker payudara dengan mutasi BRCA, dan overekspresi VEGF dalam kanker kolorektal menunjukkan bagaimana proses ini berlangsung dan bagaimana penelitian pada model hewan dan kultur sel dapat mengungkap mekanisme molekuler yang mendasari perkembangan kanker. Memahami sejarah alam penyakit ini penting untuk pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan terapi yang lebih efektif.

D. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti tumorigenesis
2. Jelaskan tentang tahap tumorigenesis
3. Jelaskan tentang mekanisme molekuler dalam tumorigenesis
4. Jelaskan tentang inisiasi dalam tumorigenesis
5. Jelaskan tentang promosi dalam tumorigenesis
6. Jelaskan tentang progresi dalam tumorigenesis



BAB XIV

RISIKO TERKENA KANKER

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang risiko terkena kanker*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang faktor genetik dalam risiko kanker*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi genetik yang diwariskan*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi genetik dalam kanker*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang faktor lingkungan dalam risiko kanker*
- 6. Pembaca dapat menjelaskan tentang paparan zat karsinogen*
- 7. Pembaca dapat menjelaskan tentang radiasi yang menyebabkan kanker*
- 8. Pembaca dapat menjelaskan tentang infeksi virus penyebab kanker*
- 9. Pembaca dapat menjelaskan tentang polutan yang menyebabkan kanker*
- 10. Pembaca dapat menjelaskan tentang gaya hidup dalam risiko kanker*

A. Pendahuluan

Faktor risiko terkena kanker dapat bervariasi berdasarkan jenis kanker dan faktor individu. Salah satu faktor risiko yang penting adalah faktor genetik, yang melibatkan mutasi genetik yang diwariskan atau terjadi secara spontan. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang faktor genetik sebagai risiko terkena kanker,

disertai contoh nyata dan aplikasinya dalam penelitian hingga biologi molekulernya.

B. Faktor Genetik dalam Risiko Kanker

Faktor genetik memainkan peran penting dalam risiko terkena kanker. Mutasi genetik dapat diwariskan dari orang tua atau terjadi secara spontan selama kehidupan seseorang. Mutasi ini dapat memengaruhi gen yang terlibat dalam pengaturan siklus sel, perbaikan DNA, dan fungsi-fungsi seluler lainnya yang penting untuk mencegah perkembangan kanker.

C. Mutasi Genetik yang Diwariskan

1. Mutasi BRCA1 dan BRCA2

- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium. Gen ini terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA melalui rekombinasi homolog.
- **Mekanisme Molekuler:** Mutasi pada BRCA1 atau BRCA2 mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak, menyebabkan akumulasi mutasi yang dapat mengarah pada kanker.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Studi pada populasi menunjukkan bahwa wanita dengan mutasi BRCA1 memiliki risiko 60-80% untuk mengembangkan kanker payudara dan 40-60% untuk kanker ovarium selama hidup mereka (D. Shen et al., 2000).
 - **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 digunakan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi. Intervensi seperti mastektomi profilaksis dan ooforektomi profilaksis dapat dilakukan untuk mengurangi risiko kanker pada individu dengan mutasi ini (Ponder et al., 2000).

2. Mutasi APC

- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen APC menyebabkan poliposis adenomatosa familial (FAP), suatu kondisi yang ditandai dengan pembentukan banyak polip di usus besar dan rektum, yang dapat berkembang menjadi kanker kolorektal.
- **Mekanisme Molekuler:** APC adalah regulator jalur Wnt yang penting. Mutasi pada APC menyebabkan aktivasi jalur Wnt secara konstitutif, meningkatkan proliferasi sel dan pembentukan polip (Adam et al., n.d.).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus *knockout* APC digunakan untuk mempelajari perkembangan polip dan kanker kolorektal. Tikus ini menunjukkan peningkatan jumlah dan ukuran polip, mirip dengan kondisi pada manusia (Adam et al., n.d.).
 - **Aplikasi Klinis:** Deteksi mutasi APC melalui tes genetik memungkinkan identifikasi individu dengan FAP. Pemantauan rutin dan pengangkatan polip secara endoskopi dapat mencegah perkembangan kanker kolorektal (Adam et al., n.d.).

D. Mutasi Genetik yang Terjadi Secara Spontan dalam Kanker

1. Mutasi TP53

- **Latar Belakang:** TP53 adalah salah satu gen penekan tumor yang paling sering bermutasi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal. Protein p53 berfungsi sebagai "penjaga genom," mengatur siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis.
- **Mekanisme Molekuler:** Mutasi pada TP53 menyebabkan hilangnya fungsi p53, memungkinkan sel yang rusak untuk terus membelah dan mengakumulasi mutasi tambahan yang dapat mengarah pada kanker.

- **Penelitian Nyata:**
 - **Analisis Tumor:** Studi menunjukkan bahwa lebih dari 50% kasus kanker manusia memiliki mutasi pada TP53. Analisis molekuler pada sampel tumor sering menemukan mutasi ini, terutama pada hotspot seperti kodon 175, 248, dan 273 (Samuel et al., 2023).
 - **Aplikasi Klinis:** Mutasi TP53 digunakan sebagai biomarker prognostik. Kehadiran mutasi ini sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan dapat memengaruhi keputusan terapeutik. Misalnya, terapi yang lebih agresif mungkin diperlukan untuk pasien dengan mutasi TP53 (Samuel et al., 2023).
2. **Mutasi EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC)**
- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen EGFR ditemukan pada sekitar 10-15% pasien NSCLC di Eropa dan Amerika Utara, dan hingga 50% di Asia. Mutasi ini sering terjadi pada domain kinase EGFR, yang meningkatkan aktivitas tirosin kinase (Hsu et al., 2018).
 - **Mekanisme Molekuler:** Mutasi pada EGFR, seperti L858R dan delesi exon 19, menyebabkan aktivasi berkelanjutan dari jalur sinyal EGFR, yang mempromosikan proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker (Zhang et al., 2021).
 - **Penelitian Nyata:**
 - **Uji Klinis:** Studi klinis menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi EGFR merespon lebih baik terhadap inhibitor tirosin kinase (TKIs) seperti gefitinib dan erlotinib dibandingkan dengan kemoterapi konvensional (Laitupa, 2019).
 - **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi EGFR digunakan untuk menentukan terapi yang paling efektif untuk pasien NSCLC. Pasien dengan mutasi EGFR positif sering diobati dengan TKIs, yang telah terbukti

meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi (Hsu et al., 2018).

Faktor genetik memainkan peran penting dalam risiko terkena kanker, baik melalui mutasi yang diwariskan maupun yang terjadi secara spontan. Contoh-contoh seperti mutasi BRCA1/BRCA2 yang meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium, mutasi APC yang menyebabkan FAP dan kanker kolorektal, serta mutasi TP53 dan EGFR yang memengaruhi berbagai jenis kanker menunjukkan bagaimana perubahan genetik ini dapat diidentifikasi dan digunakan dalam praktik klinis. Penelitian pada model hewan dan analisis molekuler pada sampel tumor manusia membantu mengungkap mekanisme di balik perubahan genetik ini, yang pada gilirannya dapat mengarah pada strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang lebih efektif.

E. Faktor Lingkungan dalam Risiko Kanker

Faktor lingkungan memainkan peran penting dalam risiko terkena kanker melalui paparan zat karsinogen, radiasi, dan faktor lingkungan lainnya. Paparan ini dapat menyebabkan perubahan genetik dan epigenetik yang memicu proses tumorigenesis. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang berbagai faktor lingkungan yang berkontribusi terhadap risiko kanker, disertai contoh dan aplikasinya dalam penelitian nyata hingga biologi molekuler.

F. Paparan Zat Karsinogen

Zat karsinogen adalah agen kimia, fisika, atau biologis yang dapat menyebabkan kanker. Zat-zat ini dapat menyebabkan mutasi genetik yang merusak DNA dan mengganggu fungsi seluler normal (Sen et al., 2012).

1. Asap Rokok

- **Latar Belakang:** Asap rokok mengandung banyak zat karsinogen, termasuk tar, *benzopyrene*, dan nitrosamin.
- **Mekanisme Molekuler:** *Benzopyrene* diubah dalam tubuh menjadi *benzopyrene diol epoxide*, yang kemudian mengikat

DNA dan membentuk aduk DNA. Ini menyebabkan mutasi pada gen p53 dan gen penekan tumor lainnya.

- **Penelitian Nyata:**
 - **Epidemiologi:** Studi menunjukkan bahwa merokok adalah penyebab utama kanker paru-paru, dengan risiko meningkat proporsional dengan jumlah dan durasi merokok.
 - **Model Hewan:** Tikus yang dipaparkan pada asap rokok menunjukkan peningkatan insidensi kanker paru-paru, mengonfirmasi efek karsinogenik dari komponen dalam asap rokok.
 - **Aplikasi Klinis:** Upaya pencegahan melalui kampanye anti-merokok dan kebijakan pengendalian tembakau telah mengurangi insidensi kanker paru-paru di beberapa negara.

2. Asbestos

- **Latar Belakang:** Asbestos adalah serat mineral yang digunakan dalam bahan bangunan dan industri. Paparan asbestos dikaitkan dengan mesothelioma dan kanker paru-paru.
- **Mekanisme Molekuler:** Serat asbestos dapat dihirup dan menetap di paru-paru, menyebabkan peradangan kronis dan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*). Ini mengakibatkan kerusakan DNA dan mutasi genetik (Santos et al., 2022).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Kohort:** Penelitian pada pekerja yang terpapar asbestos menunjukkan peningkatan risiko mesothelioma dan kanker paru-paru.
 - **Model Hewan:** Tikus yang dipaparkan pada serat asbestos menunjukkan peningkatan insidensi mesothelioma, membantu memahami mekanisme patogenik asbestos.

- **Aplikasi Klinis:** Pengaturan ketat penggunaan asbestos dan perlindungan pekerja telah diterapkan untuk mengurangi risiko kanker terkait asbestos.

G. Radiasi

Radiasi dapat menyebabkan kerusakan DNA langsung atau melalui pembentukan ROS yang merusak DNA dan komponen seluler lainnya.

1. Radiasi Ultraviolet (UV)

- **Latar Belakang:** Radiasi UV dari matahari adalah faktor risiko utama untuk kanker kulit, termasuk melanoma, karsinoma sel basal, dan karsinoma sel skuamosa.
- **Mekanisme Molekuler:** UVB menyebabkan pembentukan dimer pirimidin dalam DNA, mengakibatkan mutasi seperti C>T transisi pada gen p53.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Epidemiologi:** Studi menunjukkan korelasi kuat antara paparan UV dan insidensi kanker kulit.
 - **Model Hewan:** Tikus *hairless* yang dipaparkan pada UV menunjukkan peningkatan insidensi kanker kulit, mirip dengan pengamatan pada manusia (Armstrong & Krickler, 2001).
 - **Aplikasi Klinis:** Kampanye pencegahan kanker kulit menekankan penggunaan tabir surya dan penghindaran paparan sinar matahari berlebih untuk mengurangi risiko kanker kulit.

2. Radiasi Pengion (*Ionizing Radiation*)

- **Latar Belakang:** Paparan radiasi pengion, seperti sinar X dan gamma, dari sumber alamiah atau buatan manusia (misalnya, radioterapi, uji senjata nuklir) dapat menyebabkan kanker.
- **Mekanisme Molekuler:** Radiasi pengion menyebabkan kerusakan DNA seperti putusnya untai ganda (*double-strand*

breaks), yang jika tidak diperbaiki dengan benar dapat menyebabkan mutasi dan aneuploidi (Rahman et al., 2018).

○ **Penelitian Nyata:**

- **Studi Epidemiologi:** Studi pada penyintas bom atom di Hiroshima dan Nagasaki menunjukkan peningkatan insidensi leukemia dan kanker tiroid (Otani et al., 2022).
- **Model Hewan:** Tikus yang dipaparkan pada radiasi pengion menunjukkan peningkatan insidensi berbagai jenis kanker, membantu memahami efek dosis dan waktu paparan.
- **Aplikasi Klinis:** Pedoman keselamatan radiasi telah diterapkan untuk melindungi pekerja medis dan publik dari paparan radiasi yang berlebihan.

H. Faktor Lingkungan Lainnya

1. Infeksi Virus

- **Human Papillomavirus (HPV):** HPV adalah faktor risiko utama untuk kanker serviks, anogenital, dan orofaringeal.
- **Mekanisme Molekuler:** Onkoprotein E6 dan E7 dari HPV tipe 16 dan 18 menginaktifkan p53 dan Rb, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali (Boulet et al., 2007).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Deteksi DNA HPV dalam lesi kanker serviks menunjukkan hubungan kuat antara infeksi HPV dan kanker serviks.
 - **Model Hewan:** Tikus transgenik yang mengekspresikan onkoprotein HPV menunjukkan perkembangan lesi prakanser dan kanker, mendukung peran HPV dalam onkogenesis.
 - **Aplikasi Klinis:** Vaksinasi HPV telah terbukti mengurangi insidensi kanker serviks di populasi yang divaksinasi.

2. Polusi Udara

- **Latar Belakang:** Paparan polutan udara seperti partikulat halus (PM_{2.5}) dan bahan kimia beracun lainnya dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru-paru (C. Liu et al., 2023).
- **Mekanisme Molekuler:** Polutan udara dapat menyebabkan peradangan kronis dan stres oksidatif, yang mengarah pada kerusakan DNA dan mutasi genetik.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Penelitian menunjukkan korelasi antara polusi udara tinggi dan peningkatan insidensi kanker paru-paru.
 - **Model Hewan:** Tikus yang dipaparkan pada polutan udara menunjukkan peningkatan insidensi kanker paru-paru, mendukung pengamatan epidemiologi pada manusia (C. Liu et al., 2023).
 - **Aplikasi Klinis:** Kebijakan pengendalian polusi udara dan peningkatan kualitas udara telah diterapkan untuk mengurangi risiko kanker terkait polusi.

Faktor lingkungan seperti paparan zat karsinogen, radiasi, dan faktor lainnya memainkan peran penting dalam risiko terkena kanker melalui mekanisme molekuler yang kompleks. Contoh-contoh seperti asap rokok yang menyebabkan kanker paru-paru melalui mutasi p53, radiasi UV yang menyebabkan kanker kulit melalui pembentukan dimer pirimidin, dan HPV yang menyebabkan kanker serviks melalui inaktivasi p53 dan Rb menunjukkan bagaimana faktor lingkungan ini berkontribusi pada tumorigenesis. Penelitian epidemiologi, studi pada model hewan, dan aplikasi klinis dari penemuan ini telah membantu mengembangkan strategi pencegahan dan kebijakan kesehatan untuk mengurangi risiko kanker terkait faktor lingkungan.

I. Faktor Gaya Hidup dalam Risiko Kanker

Faktor gaya hidup seperti diet, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol memiliki dampak signifikan terhadap risiko terkena kanker. Faktor-faktor ini dapat mempengaruhi risiko kanker melalui berbagai mekanisme biologis, termasuk perubahan dalam metabolisme, peradangan, dan regulasi hormon. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang bagaimana faktor-faktor gaya hidup ini mempengaruhi risiko kanker, disertai contoh dan aplikasinya dalam penelitian nyata hingga biologi molekulernya (Choi & Hua, 2021).

Diet

Diet dapat mempengaruhi risiko kanker melalui asupan nutrisi, senyawa bioaktif, dan komponen lain dalam makanan yang dapat mempengaruhi kesehatan seluler dan metabolisme.

1. Diet Tinggi Lemak dan Daging Merah

- **Latar Belakang:** Diet tinggi lemak dan daging merah telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal dan prostat (Choi & Hua, 2021).
- **Mekanisme Molekuler:** Konsumsi daging merah dan lemak hewani dapat meningkatkan produksi asam empedu sekunder dan senyawa N-nitroso, yang bersifat karsinogenik. Ini dapat menyebabkan kerusakan DNA dan meningkatkan proliferasi sel epitel kolon (Loh et al., 2011).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Kohort:** Penelitian seperti *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* menunjukkan bahwa diet tinggi daging merah dan olahan meningkatkan risiko kanker kolorektal (Loh et al., 2011).
 - **Model Hewan:** Tikus yang diberi diet tinggi lemak menunjukkan peningkatan insidensi tumor usus besar, mendukung peran diet dalam kanker kolorektal (Loh et al., 2011).

- **Aplikasi Klinis:** Pedoman diet sehat menganjurkan pengurangan konsumsi daging merah dan lemak jenuh untuk menurunkan risiko kanker.

2. Diet Tinggi Serat

- **Latar Belakang:** Diet tinggi serat, terutama dari buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian, dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kolorektal.
- **Mekanisme Molekuler:** Serat diet meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek (seperti butirir) melalui fermentasi oleh mikrobiota usus. Butirir memiliki efek anti-inflamasi dan dapat menginduksi apoptosis pada sel prakanser (Gheorghe et al., 2022).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Penelitian menunjukkan bahwa asupan serat tinggi terkait dengan penurunan risiko kanker kolorektal.
 - **Model Hewan:** Tikus yang diberi diet tinggi serat menunjukkan penurunan jumlah dan ukuran polip usus besar (Gheorghe et al., 2022).
 - **Aplikasi Klinis:** Rekomendasi untuk meningkatkan asupan serat diet menjadi bagian dari pedoman pencegahan kanker.

Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik dapat mengurangi risiko kanker melalui mekanisme yang melibatkan penurunan inflamasi, regulasi hormon, dan peningkatan fungsi kekebalan tubuh.

1. Aktivitas Fisik dan Kanker Payudara

- **Latar Belakang:** Aktivitas fisik secara teratur dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara pada wanita.
- **Mekanisme Molekuler:** Aktivitas fisik dapat menurunkan kadar estrogen dan insulin dalam darah, yang keduanya

berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi sel kanker payudara.

- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Kohort:** Penelitian seperti *Women's Health Initiative* menunjukkan bahwa wanita yang melakukan aktivitas fisik secara teratur memiliki risiko lebih rendah terkena kanker payudara (Prentice & Anderson, 2008).
 - **Model Hewan:** Tikus yang diinduksi kanker payudara dan diberi program latihan fisik menunjukkan penurunan pertumbuhan tumor (Prentice & Anderson, 2008).
 - **Aplikasi Klinis:** Anjuran untuk memasukkan aktivitas fisik sebagai bagian dari gaya hidup sehat untuk mengurangi risiko kanker payudara.

Merokok

Merokok adalah salah satu faktor risiko utama untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru, mulut, tenggorokan, dan kandung kemih.

1. Merokok dan Kanker Paru-Paru

- **Latar Belakang:** Asap rokok mengandung banyak zat karsinogen yang dapat merusak DNA dan menyebabkan mutasi genetik.
- **Mekanisme Molekuler:** *Benzopyrene* diubah dalam tubuh menjadi bentuk reaktif yang mengikat DNA, membentuk aduk DNA yang menyebabkan mutasi, terutama pada gen p53 (Sen et al., 2012).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Studi seperti *British Doctors Study* menunjukkan hubungan kuat antara merokok dan risiko kanker paru-paru.
 - **Model Hewan:** Tikus yang dipaparkan pada asap rokok menunjukkan peningkatan insidensi kanker paru-paru, mendukung pengamatan pada manusia.

- **Aplikasi Klinis:** Kampanye anti-merokok dan kebijakan pengendalian tembakau telah mengurangi insidensi kanker paru-paru di banyak negara.

Konsumsi Alkohol

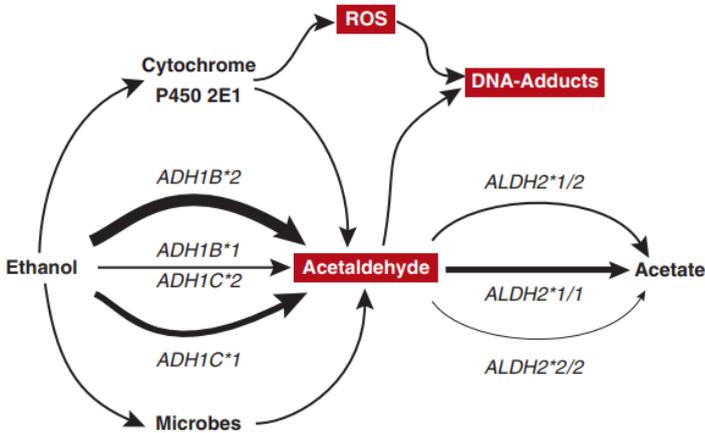
Konsumsi alkohol berlebihan dikaitkan dengan peningkatan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker mulut, tenggorokan, esofagus, hati, dan payudara.

1. Alkohol dan Kanker Hati

- **Latar Belakang:** Konsumsi alkohol yang berat dapat menyebabkan sirosis hati dan meningkatkan risiko kanker hati.
- **Mekanisme Molekuler:** Alkohol diubah menjadi asetaldehida, senyawa toksik yang menyebabkan kerusakan DNA dan protein. Alkohol juga meningkatkan stres oksidatif dan peradangan kronis di hati (Seitz & Becker, 2007).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi alkohol berat berkaitan dengan peningkatan risiko kanker hati (Seitz & Becker, 2007).
 - **Model Hewan:** Tikus yang diberi etanol dalam jangka panjang menunjukkan peningkatan insidensi tumor hati.
 - **Aplikasi Klinis:** Pedoman kesehatan masyarakat menganjurkan pengurangan konsumsi alkohol untuk menurunkan risiko kanker hati dan kanker lainnya.

Faktor gaya hidup seperti diet, aktivitas fisik, merokok, dan konsumsi alkohol memiliki dampak signifikan terhadap risiko kanker melalui berbagai mekanisme biologis. Contoh-contoh seperti diet tinggi lemak yang meningkatkan risiko kanker kolorektal, aktivitas fisik yang mengurangi risiko kanker payudara, merokok yang menyebabkan kanker paru-paru, dan konsumsi alkohol yang meningkatkan risiko kanker hati menunjukkan bagaimana faktor-faktor ini mempengaruhi kesehatan seluler dan molekuler. Penelitian epidemiologi, studi pada model hewan, dan aplikasi klinis dari temuan

ini telah membantu mengembangkan pedoman gaya hidup sehat untuk mengurangi risiko kanker.

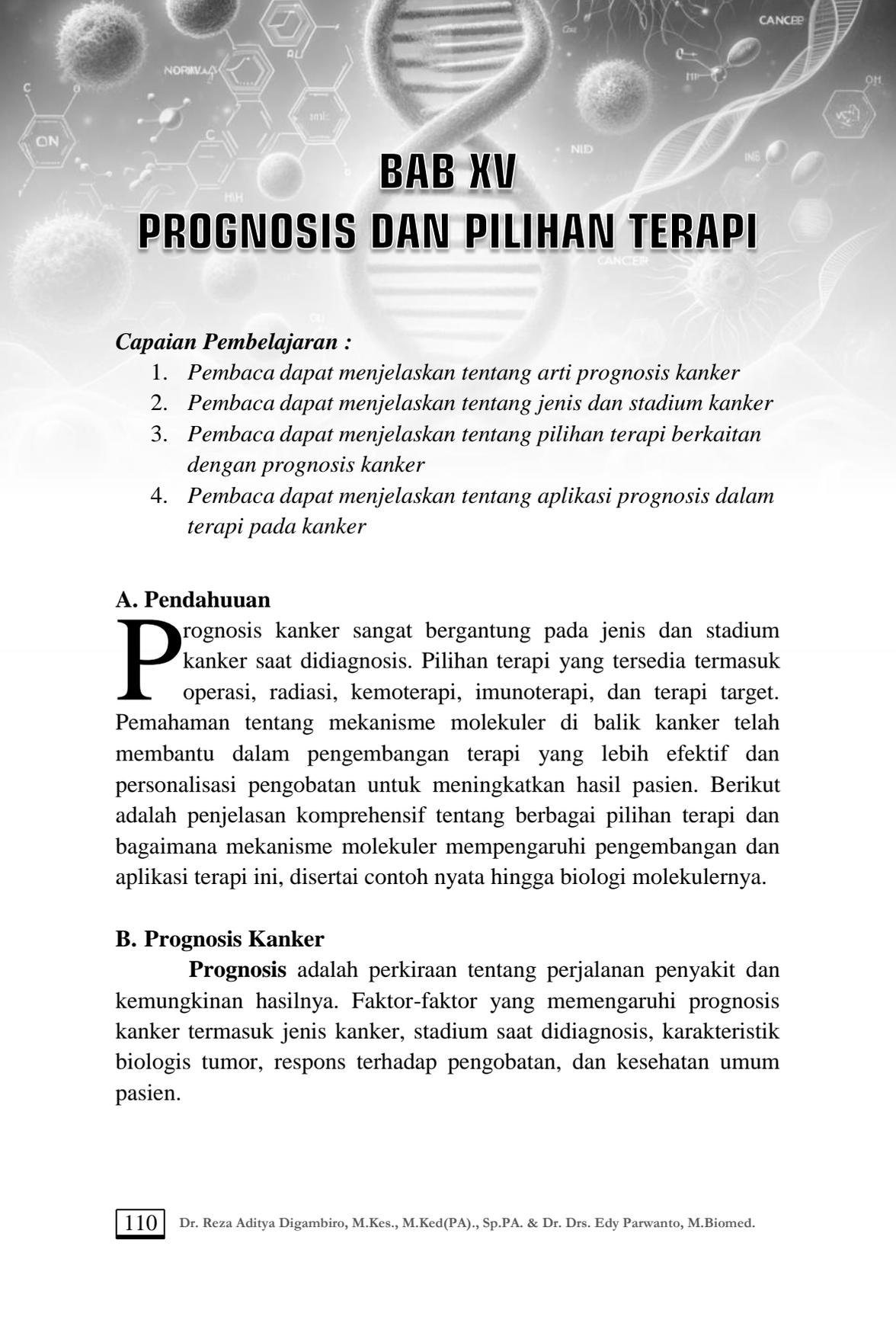


Gambar 19. Jalur Metabolisme Etanol dan Perannya dalam Karsinogenesis: Etanol dioksidasi menjadi asetaldehida melalui aksi berbagai enzim alkohol dehidrogenase (ADH) (misalnya, enzim yang dikodekan oleh gen ADH1B dan ADH1C), melalui enzim mikrosomal sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), dan oleh mikroba yang hidup di saluran pencernaan manusia (misalnya, di mulut dan usus besar). Kontribusi relatif dari jalur-jalur ini dan perbedaan aktivitas antara enzim yang dikodekan oleh alel ADH1B dan ADH1C yang berbeda digambarkan oleh ketebalan panah. ;Asetaldehida dioksidasi menjadi asetat terutama oleh enzim aldehid dehidrogenase 2 (ALDH2). Sekali lagi, ketebalan panah menunjukkan laju oksidasi asetaldehida pada orang yang membawa dua alel ALDH21 yang aktif, satu alel ALDH21 yang aktif dan satu alel ALDH22 yang tidak aktif, atau dua alel ALDH22 yang tidak aktif, masing-masing. Zat penyebab kanker (karsinogen) yang dihasilkan selama berbagai jalur metabolisme alkohol disorot. Ini termasuk asetaldehida; senyawa reaktif yang mengandung oksigen (*reactive oxygen species* [ROS]) yang dihasilkan oleh CYP2E1; dan aduk yang terbentuk dari interaksi asetaldehida atau ROS dengan DNA (Seitz & Becker, 2007).

J. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang risiko terkena kanker
2. Jelaskan tentang faktor genetik dalam risiko kanker

3. Jelaskan tentang mutasi genetik yang diwariskan
4. Jelaskan tentang mutasi genetik dalam kanker
5. Jelaskan tentang faktor lingkungan dalam risiko kanker
6. Jelaskan tentang paparan zat karsinogen
7. Jelaskan tentang radiasi yang menyebabkan kanker
8. Jelaskan tentang infeksi virus penyebab kanker
9. Jelaskan tentang polutan yang menyebabkan kanker
10. Jelaskan tentang gaya hidup dalam risiko kanker



BAB XV

PROGNOSIS DAN PILIHAN TERAPI

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti prognosis kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang jenis dan stadium kanker*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang pilihan terapi berkaitan dengan prognosis kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi prognosis dalam terapi pada kanker*

A. Pendahuuan

Prognosis kanker sangat bergantung pada jenis dan stadium kanker saat didiagnosis. Pilihan terapi yang tersedia termasuk operasi, radiasi, kemoterapi, imunoterapi, dan terapi target. Pemahaman tentang mekanisme molekuler di balik kanker telah membantu dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan personalisasi pengobatan untuk meningkatkan hasil pasien. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang berbagai pilihan terapi dan bagaimana mekanisme molekuler mempengaruhi pengembangan dan aplikasi terapi ini, disertai contoh nyata hingga biologi molekulernya.

B. Prognosis Kanker

Prognosis adalah perkiraan tentang perjalanan penyakit dan kemungkinan hasilnya. Faktor-faktor yang memengaruhi prognosis kanker termasuk jenis kanker, stadium saat didiagnosis, karakteristik biologis tumor, respons terhadap pengobatan, dan kesehatan umum pasien.

1. Jenis dan Stadium Kanker

- **Jenis Kanker:** Beberapa jenis kanker, seperti kanker pankreas, memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kanker yang lebih mudah diobati seperti kanker tiroid.
- **Stadium Kanker:** Stadium kanker saat didiagnosis sangat penting. Kanker yang didiagnosis pada stadium awal (misalnya, stadium I) umumnya memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan kanker yang didiagnosis pada stadium lanjut (misalnya, stadium IV).

Pilihan Terapi

1. Operasi

- **Tujuan:** Mengangkat tumor dari tubuh pasien. Operasi sering kali menjadi pilihan pertama untuk kanker yang terlokalisasi.
- **Contoh:** Mastektomi untuk kanker payudara atau prostatektomi untuk kanker prostat.
- **Aplikasi Molekuler:** Identifikasi margin bebas tumor selama operasi dapat dibantu dengan teknik pencitraan molekuler untuk memastikan pengangkatan tumor yang lengkap.

2. Radiasi

- **Tujuan:** Menggunakan radiasi berenergi tinggi untuk membunuh sel kanker atau mengurangi ukuran tumor.
- **Contoh:** Radioterapi digunakan untuk mengobati berbagai kanker termasuk kanker kepala dan leher, payudara, dan prostat.
- **Mekanisme Molekuler:** Radiasi menyebabkan kerusakan DNA dalam sel kanker, yang mengarah pada apoptosis atau kematian sel. Penelitian tentang radiosensitivitas genetik dapat membantu mengidentifikasi pasien yang lebih mungkin merespons terapi radiasi.

3. Kemoterapi

- **Tujuan:** Menggunakan obat-obatan untuk membunuh sel kanker atau menghentikan pertumbuhannya.

- **Contoh:** Regimen kemoterapi berbasis cisplatin digunakan untuk mengobati kanker testis dan ovarium.
- **Mekanisme Molekuler:** Obat kemoterapi seperti *doxorubicin* mengganggu sintesis DNA dan RNA, sementara agen lain seperti *paclitaxel* mengganggu mikrotubulus selama mitosis. Penelitian tentang mekanisme resistensi obat, seperti mutasi pada gen p53 atau MDR1, dapat membantu mengembangkan strategi untuk mengatasi resistensi kemoterapi (Le et al., 2023).

4. Imunoterapi

- **Tujuan:** Meningkatkan atau memulihkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker.
- **Contoh:** Inhibitor *checkpoint* seperti pembrolizumab (*Keytruda*) yang menghambat PD-1 pada sel T, digunakan untuk mengobati melanoma dan kanker paru-paru (Kwok et al., 2016).
- **Mekanisme Molekuler:** Imunoterapi seperti pembrolizumab bekerja dengan menghambat interaksi antara PD-1 pada sel T dan PD-L1 pada sel tumor, sehingga mengaktifkan sel T untuk menyerang sel kanker. Penelitian tentang biomarker seperti ekspresi PD-L1 membantu dalam memilih pasien yang lebih mungkin merespons imunoterapi (Kwok et al., 2016).

5. Terapi Target

- **Tujuan:** Menggunakan obat-obatan yang secara spesifik menargetkan molekul atau jalur tertentu yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker.
- **Contoh:** Trastuzumab (Herceptin) untuk kanker payudara HER2-positif atau imatinib (Gleevec) untuk leukemia mieloid kronis (CML) (Dean, 2015).
- **Mekanisme Molekuler:**
 - **Trastuzumab:** Mengikat protein HER2 pada permukaan sel kanker payudara HER2-positif, menghambat proliferasi sel dan menandai sel untuk dihancurkan oleh sistem kekebalan (Dean, 2015).

- **Imatinib:** Menghambat BCR-ABL, sebuah tirosin kinase yang dihasilkan oleh translocation t(9;22) pada CML, yang menghambat proliferasi sel leukemia (Iqbal & Iqbal, 2014; Machado et al., 2011).

C. Aplikasi Prognosis dan Pilihan Terapi pada Kanker

1. Penelitian tentang Pembrolizumab (*Keytruda*) pada Kanker Paru-Paru

- **Studi:** Uji klinis menunjukkan bahwa pembrolizumab memperpanjang kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil yang ekspresinya tinggi pada PD-L1 (Kwok et al., 2016).
- **Mekanisme Molekuler:** Pembrolizumab menghambat PD-1 pada sel T, meningkatkan aktivitas imun terhadap sel tumor.
- **Aplikasi Klinis:** Pembrolizumab menjadi terapi standar untuk pasien dengan ekspresi PD-L1 tinggi, dan tes biomarker PD-L1 digunakan untuk memilih pasien yang cocok untuk terapi ini (Kwok et al., 2016).

2. Penelitian tentang Trastuzumab (*Herceptin*) pada Kanker Payudara HER2-Positif

- **Studi:** Uji klinis menunjukkan bahwa trastuzumab, dikombinasikan dengan kemoterapi, secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif (Dean, 2015).
- **Mekanisme Molekuler:** Trastuzumab mengikat dan menghambat aktivitas HER2, mengurangi proliferasi sel kanker.
- **Aplikasi Klinis:** Trastuzumab digunakan sebagai terapi standar untuk kanker payudara HER2-positif, dan tes HER2 digunakan untuk memilih pasien yang cocok untuk terapi ini (Dean, 2015).

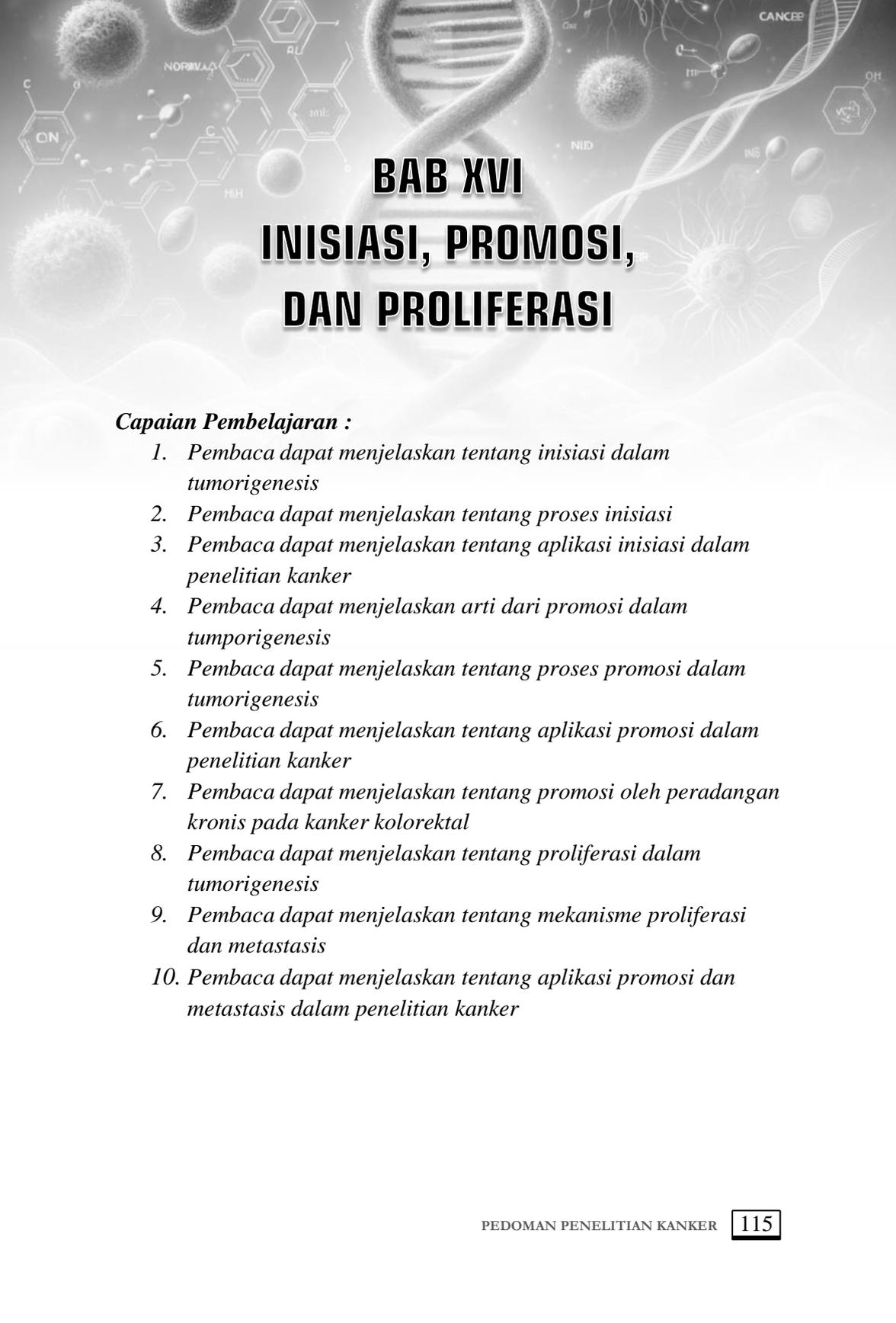
3. Penelitian tentang Imatinib (*Gleevec*) pada Leukemia Mieloid Kronis (CML)

- **Studi:** Uji klinis menunjukkan bahwa imatinib secara dramatis meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien dengan CML.
- **Mekanisme Molekuler:** Imatinib menghambat aktivitas tirosin kinase BCR-ABL, yang dihasilkan oleh *translocation* t(9;22) pada CML (Iqbal & Iqbal, 2014; Machado et al., 2011).
- **Aplikasi Klinis:** Imatinib menjadi terapi standar untuk CML, dan tes genetik untuk deteksi BCR-ABL digunakan untuk diagnosis dan pemantauan terapi.

Prognosis dan pilihan terapi kanker sangat bergantung pada jenis dan stadium kanker saat didiagnosis. Pemahaman tentang mekanisme molekuler di balik kanker telah memungkinkan pengembangan terapi yang lebih efektif dan personalisasi pengobatan. Contoh nyata seperti penggunaan pembrolizumab pada kanker paru-paru, trastuzumab pada kanker payudara HER2-positif, dan imatinib pada CML menunjukkan bagaimana penelitian molekuler dapat diterjemahkan ke dalam praktik klinis untuk meningkatkan hasil pasien. Penelitian yang berkelanjutan tentang mekanisme molekuler kanker akan terus memandu pengembangan terapi baru dan strategi pengobatan yang lebih baik.

D. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti prognosis kanker
2. Jelaskan tentang jenis dan stadium kanker
3. Jelaskan tentang pilihan terapi berkaitan dengan prognosis kanker
4. Jelaskan tentang aplikasi prognosis dalam terapi pada kanker



BAB XVI

INISIASI, PROMOSI, DAN PROLIFERASI

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang inisiasi dalam tumorigenesis*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang proses inisiasi*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi inisiasi dalam penelitian kanker*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan arti dari promosi dalam tumorigenesis*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang proses promosi dalam tumorigenesis*
- 6. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi promosi dalam penelitian kanker*
- 7. Pembaca dapat menjelaskan tentang promosi oleh peradangan kronis pada kanker kolorektal*
- 8. Pembaca dapat menjelaskan tentang proliferasi dalam tumorigenesis*
- 9. Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme proliferasi dan metastasis*
- 10. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi promosi dan metastasis dalam penelitian kanker*

A. Inisiasi dalam Tumorigenesis

Inisiasi adalah tahap awal dalam proses tumorigenesis, di mana sel normal mengalami mutasi genetik yang mengubahnya menjadi sel prakanker. Tahap ini melibatkan perubahan permanen pada DNA yang terjadi akibat paparan agen karsinogenik. Perubahan ini sering kali tidak cukup untuk menghasilkan kanker, tetapi menyiapkan sel untuk tahap selanjutnya dalam proses tumorigenesis.

B. Proses Inisiasi

1. Paparan Karsinogen

- **Karsinogen Kimia:** Bahan kimia seperti *benzopyrene* dalam asap rokok, aflatoksin dalam makanan yang terkontaminasi, dan senyawa N-nitroso dalam daging olahan (Loh et al., 2011).
- **Radiasi Pengion:** Radiasi dari sinar X, radiasi gamma, dan bahan radioaktif (Rahman et al., 2018).
- **Virus Onkogenik:** Virus seperti *Human Papillomavirus* (HPV) dan Hepatitis B Virus (HBV) (Boulet et al., 2007; Idres et al., 2022).

2. Perubahan Genetik

- **Mutasi Titik:** Perubahan satu basa dalam DNA yang dapat mengaktifkan onkogen atau menonaktifkan gen penekan tumor.
- **Delesi dan Insersi:** Kehilangan atau penambahan basa dalam DNA yang dapat menyebabkan perubahan fungsi gen.
- **Rekombinasi Genomik:** Translokasi kromosom yang dapat menghasilkan gen fusi dengan aktivitas onkogenik.

3. Perbaikan DNA dan Apoptosis

- **Kegagalan Perbaikan DNA:** Jika sistem perbaikan DNA gagal memperbaiki kerusakan, mutasi dapat menjadi permanen.

- **Kegagalan Apoptosis:** Sel-sel dengan kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki harus menjalani apoptosis. Kegagalan dalam proses ini dapat mengarah pada akumulasi sel-sel yang berpotensi menjadi kanker.

C. Aplikasi Inisiasi dalam Penelitian Kanker

1. Inisiasi oleh *Benzopyrene* dalam Asap Rokok

- **Mekanisme Molekuler:** *Benzopyrene* adalah prokarsinogen yang diaktifkan oleh enzim dalam tubuh menjadi *benzopyrene diol epoxide*. Metabolit ini dapat mengikat DNA dan membentuk aduk DNA, yang menyebabkan mutasi pada gen penting seperti p53 (Sen et al., 2012).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus yang dipaparkan pada *benzopyrene* menunjukkan mutasi p53 dan perkembangan kanker paru-paru.
 - **Studi Epidemiologi:** Penelitian menunjukkan bahwa perokok memiliki risiko jauh lebih tinggi untuk mengembangkan kanker paru-paru dibandingkan dengan non-perokok. Mutasi pada gen p53 sering ditemukan pada kanker paru-paru perokok (Gibbons et al., 2014).
- **Aplikasi Klinis:** Program pencegahan merokok dan kebijakan pengendalian tembakau dirancang untuk mengurangi paparan *benzopyrene* dan mengurangi insidensi kanker paru-paru.

2. Inisiasi oleh Aflatoksin dalam Makanan Terkontaminasi

- **Mekanisme Molekuler:** Aflatoksin B1 adalah karsinogen kuat yang dihasilkan oleh jamur *Aspergillus*. Aflatoksin diaktifkan di hati menjadi epoksida reaktif yang mengikat DNA dan menyebabkan mutasi pada gen p53, terutama mutasi G>T pada kodon 249 (Deng & Yun, n.d.).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus yang diberi aflatoksin menunjukkan perkembangan kanker hati dengan mutasi

p53 yang serupa dengan yang ditemukan pada manusia (Deng & Yun, n.d.).

- **Studi Epidemiologi:** Insidensi tinggi kanker hati di daerah yang terkena kontaminasi aflatoksin, seperti sub-Sahara Afrika dan Asia Tenggara, menunjukkan hubungan kuat antara paparan aflatoksin dan kanker hati (Deng & Yun, n.d.).
- **Aplikasi Klinis:** Program pengendalian kualitas pangan dan pemantauan aflatoksin dalam makanan telah dikembangkan untuk mengurangi risiko paparan dan insidensi kanker hati.

3. Inisiasi oleh Virus HPV

- **Mekanisme Molekuler:** *Human Papillomavirus* (HPV) tipe 16 dan 18 menginfeksi sel epitel dan mengekspresikan onkoprotein E6 dan E7. E6 mengikat dan menginaktivasi p53, sedangkan E7 menginaktivasi Rb, menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel dan mempromosikan akumulasi mutasi (Boulet et al., 2007).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus transgenik yang mengekspresikan onkoprotein E6 dan E7 menunjukkan perkembangan lesi prakanser dan kanker serviks (Boulet et al., 2007).
 - **Studi Epidemiologi:** HPV terdeteksi pada sebagian besar kanker serviks, dan vaksinasi HPV telah terbukti mengurangi insidensi lesi prakanser dan kanker serviks.
- **Aplikasi Klinis:** Vaksinasi HPV dan program skrining kanker serviks secara signifikan mengurangi insidensi kanker serviks dengan mencegah infeksi HPV dan deteksi dini lesi prakanser.

Tahap inisiasi dalam tumorigenesis melibatkan mutasi genetik yang mengubah sel normal menjadi sel prakanker. Paparan agen karsinogenik seperti *benzopyrene*, aflatoksin, dan virus onkogenik seperti HPV dapat menyebabkan mutasi ini melalui berbagai mekanisme molekuler. Penelitian nyata pada model hewan dan studi epidemiologi telah mengungkap bagaimana agen-agen ini berkontribusi pada inisiasi kanker dan telah mendorong

pengembangan strategi pencegahan seperti pengendalian paparan karsinogen dan vaksinasi. Memahami tahap inisiasi ini adalah langkah penting dalam mengembangkan intervensi yang dapat mencegah perkembangan kanker.

D. Promosi dalam Tumorigenesis

Promosi adalah tahap dalam proses tumorigenesis di mana sel prakanker berkembang biak dan mengalami perubahan lebih lanjut akibat faktor-faktor promosi. Tahap ini melibatkan proliferasi sel yang telah mengalami inisiasi, yang didorong oleh faktor-faktor lingkungan atau internal seperti hormon, bahan kimia, atau kondisi peradangan kronis. Tidak seperti inisiasi, promosi tidak menyebabkan mutasi genetik baru, tetapi mempercepat proliferasi sel yang telah bermutasi, meningkatkan peluang untuk akumulasi mutasi tambahan dan progresi menuju kanker.

E. Proses Promosi dalam Tumorigenesis

1. Faktor Promosi

- **Hormon:** Estrogen dan androgen dapat berperan sebagai promotor pada beberapa jenis kanker, seperti kanker payudara dan prostat (W. J. Liu et al., 2020).
- **Bahan Kimia:** Beberapa bahan kimia non-karsinogenik dapat bertindak sebagai promotor dengan mendorong proliferasi sel.
- **Peradangan Kronis:** Kondisi peradangan kronis dapat menghasilkan mediator inflamasi yang mendorong proliferasi sel dan perubahan epigenetik.

2. Perubahan Epigenetik

- **Modifikasi Histon:** *Acetylation* dan *deacetylation histon* dapat mengubah ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA (Verdone et al., 2006).
- **Metilasi DNA:** Hipermetilasi atau hipometilasi promotor gen tertentu dapat mengaktifkan atau menonaktifkan ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi sel (Martin & Zhang, 2005).

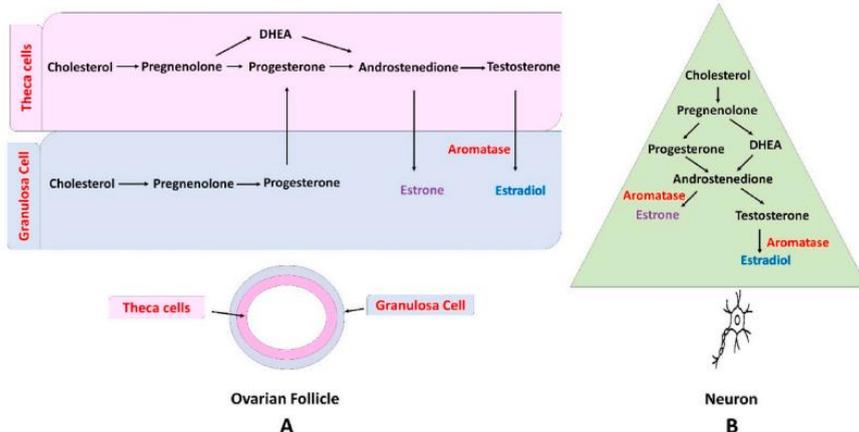
3. Proliferasi dan Klonal Ekspansi

- **Proliferasi Sel Prakanker:** Sel-sel prakanker yang telah mengalami inisiasi mulai berkembang biak dengan cepat di bawah pengaruh faktor promosi.
- 4. **Klonal Ekspansi:** Sel prakanker yang mengalami keuntungan pertumbuhan mengalami ekspansi klonal, memperbesar populasi sel yang berpotensi menjadi kanker (Kidman et al., n.d.).

F. Contoh dan Aplikasi dalam Penelitian Nyata

1. Promosi oleh Estrogen pada Kanker Payudara

- **Mekanisme Molekuler:** Estrogen berikatan dengan reseptor estrogen (ER) pada sel payudara, mengaktifkan jalur sinyal yang mendorong proliferasi sel. Aktivasi ER menginduksi ekspresi gen yang terlibat dalam siklus sel dan pertumbuhan sel.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Wanita yang terpapar estrogen endogen tinggi (misalnya, melalui terapi hormon pasca-menopause) memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara (Al-Shami et al., 2023).
 - **Model Hewan:** Tikus yang diberi estrogen menunjukkan peningkatan insidensi kanker payudara, mendukung peran estrogen sebagai promotor (Al-Shami et al., 2023).
- **Aplikasi Klinis:** Penggunaan inhibitor aromatase dan anti-estrogen, seperti *tamoxifen* dalam pengobatan kanker payudara ER-positif untuk menghambat efek promosi estrogen.



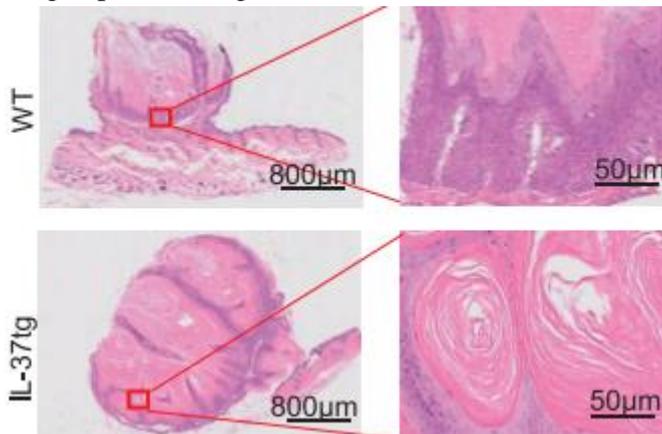
Gambar 20. Jalur Sintesis Estrogen di Ovarium dan Otak - (A) Sintesis Estrogen di Ovarium Sintesis estrogen dimulai dengan produksi pregnenolon dari kolesterol, yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 *side-chain cleavage* (P450_{sc}). Pregnenolon diubah menjadi progesteron oleh enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase (3 β -HSD) di sel theca dan granulos. Progesteron diubah menjadi androgen oleh enzim sitokrom P450 17 α -hidroksilase (P450_{17 α}) dan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase (17 β -HSD) di sel theca sepanjang fase folikular. Transformasi E2 (estradiol) ditingkatkan oleh enzim aromatase (P450_{Arom}) di sel granulosa. (B) **Sintesis Estrogen di Otak** Neuron mengekspresikan semua enzim yang diperlukan untuk produksi estrogen sehingga dapat menciptakan estrogen otak (Al-Shami et al., 2023).

2. Promosi oleh Bahan Kimia pada Karsinogenesis Kulit

- **Mekanisme Molekuler:** TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) adalah bahan kimia yang tidak bersifat karsinogenik sendiri tetapi dapat bertindak sebagai promotor. TPA mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel kulit (Zhu et al., 2017).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus yang diinduksi dengan DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) sebagai inisiator dan TPA sebagai promotor menunjukkan perkembangan

papilloma kulit yang berprogresi menjadi karsinoma (Al-Asady et al., 2020).

- **Studi in Vitro:** Sel-sel kulit yang diperlakukan dengan TPA menunjukkan peningkatan ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi sel dan inflamasi (Zeng et al., 2023).
- **Aplikasi Klinis:** Penelitian tentang bahan kimia promosi membantu dalam pengembangan agen anti-promosi untuk mencegah perkembangan kanker.



Gambar 21. Hematoksilin dan eosin (H&E) dari tumor tikus pada 32 minggu setelah pemberian DMBA/TPA (Zeng et al., 2023).

Promosi oleh Peradangan Kronis pada Kanker Kolorektal

- **Mekanisme Molekuler:** Peradangan kronis di usus, seperti pada penyakit radang usus (IBD), menghasilkan mediator inflamasi, seperti TNF- α dan IL-6 yang mendorong proliferasi sel epitel usus (Ansari et al., 2021).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Epidemiologi:** Pasien dengan IBD memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi umum (Shah & Itzkowitz, 2022).

- **Model Hewan:** Tikus dengan kolitis kimia yang diinduksi menunjukkan peningkatan insidensi kanker kolorektal, mendukung peran peradangan sebagai promotor (Ansari et al., 2021).
- **Aplikasi Klinis:** Penggunaan agen anti-inflamasi dan strategi pengelolaan IBD untuk mengurangi risiko perkembangan kanker kolorektal.

Promosi adalah tahap dalam tumorigenesis di mana sel prakanker berkembang biak dan mengalami perubahan lebih lanjut akibat faktor-faktor promosi, seperti hormon, bahan kimia, dan peradangan kronis. Contoh nyata, seperti peran estrogen dalam kanker payudara, TPA dalam karsinogenesis kulit, dan peradangan kronis dalam kanker kolorektal menunjukkan bagaimana faktor-faktor ini mendorong proliferasi sel prakanker melalui berbagai mekanisme molekuler. Penelitian pada model hewan dan studi epidemiologi telah mengungkap peran penting faktor promosi ini, sementara aplikasi klinis, seperti penggunaan inhibitor hormon dan agen anti-inflamasi telah dikembangkan untuk mengurangi risiko kanker terkait faktor promosi. Memahami tahap promosi ini adalah langkah penting dalam mengembangkan strategi pencegahan dan terapi yang efektif.

G. Proliferasi dalam Tumorigenesis

Proliferasi adalah tahap akhir dalam proses tumorigenesis di mana sel kanker tumbuh dengan cepat dan memiliki kemampuan untuk menyebar ke jaringan lain (metastasis). Proses ini melibatkan beberapa mekanisme molekuler yang memungkinkan sel kanker untuk menghindari mekanisme kontrol pertumbuhan normal, menginvasi jaringan sekitarnya, dan menyebar melalui sistem limfatik atau peredaran darah ke lokasi lain di tubuh.

H. Mekanisme Proliferasi dan Metastasis

1. Pertumbuhan Tak Terkendali

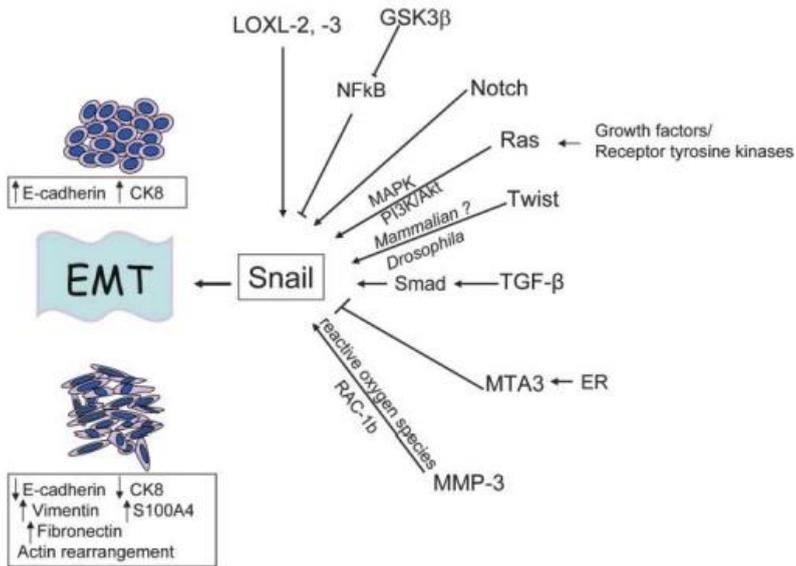
- **Aktivasi Onkogen:** Gen-gen yang mempromosikan pertumbuhan sel, seperti MYC, RAS, dan HER2, diaktifkan melalui mutasi atau amplifikasi genetik, yang mendorong proliferasi sel kanker (Lehman et al., 1991).
- **Inaktivasi Gen Penekan Tumor:** Gen-gen yang menekan pertumbuhan sel, seperti p53, RB1, dan PTEN, dinonaktifkan oleh mutasi atau delesi, memungkinkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Lehman et al., 1991).

2. Angiogenesis

- **Produksi VEGF:** Sel kanker menghasilkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru untuk memasok nutrisi dan oksigen yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor (Yang & Cao, 2022).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Preklinis:** Model tikus dengan tumor menunjukkan bahwa inhibisi VEGF dengan bevacizumab menghambat angiogenesis dan pertumbuhan tumor (Chiron et al., 2014; Taniguchi et al., 2020).
 - **Aplikasi Klinis:** Bevacizumab (Avastin) digunakan dalam pengobatan kanker kolorektal, payudara, dan paru-paru untuk menghambat angiogenesis (Chiron et al., 2014; Taniguchi et al., 2020).

3. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)

- **Perubahan Fenotip:** Sel kanker epitel mengalami EMT, yang memungkinkan mereka kehilangan sifat adhesi seluler dan memperoleh sifat migrasi dan invasi (Manfioletti & Fedele, 2023).



Gambar 22. Peran Sentral Snail dalam Transisi Epitelial-ke-Mesenkimal : *Snail* berada di pusat dari berbagai jalur yang mengarah ke transisi epitelial-ke-mesenkimal (EMT). Sebagai faktor transkripsi yang mengandung *zinc finger*, *Snail* menekan ekspresi E-cadherin dan memediasi transisi EMT pada sel tikus dan manusia. Sebaliknya, berbagai jalur transduksi sinyal mengatur ekspresi *Snail* (Peinado et al., 2005).

- **Mekanisme Molekuler:** EMT diatur oleh faktor transkripsi seperti *Snail*, *Slug*, dan *Twist*, yang menekan ekspresi E-cadherin dan meningkatkan ekspresi molekul mesenkimal seperti N-cadherin (Manfioletti & Fedele, 2023).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus transgenik yang mengekspresikan *Snail* menunjukkan peningkatan metastasis paru-paru dalam model kanker payudara (Peinado et al., 2005).
 - **Aplikasi Klinis:** Penelitian tentang inhibitor EMT sedang berlangsung untuk mengembangkan terapi yang dapat mencegah metastasis (Manfioletti & Fedele, 2023).

4. Invasif dan Metastasis

- **Invasi Lokal:** Sel kanker menginvasi jaringan sekitarnya dengan memproduksi enzim proteolitik seperti MMPs (*matrix metalloproteinases*) yang mendegradasi matriks ekstraseluler (Quintero-Fabián et al., 2019).
- **Intravasasi dan Ekstravasasi:** Sel kanker masuk ke dalam pembuluh darah atau limfatik (intravasasi), bergerak melalui sirkulasi, dan kemudian keluar ke jaringan baru (ekstravasasi) (Quintero-Fabián et al., 2019).
- **Kolonisasi:** Sel kanker yang mencapai lokasi baru harus dapat bertahan dan berkembang biak untuk membentuk metastasis sekunder (Quintero-Fabián et al., 2019).

I. Aplikasi Promosi dan metastasis dalam Penelitian Kanker

1. Kanker Payudara dan HER2

- **Mekanisme Molekuler:** Amplifikasi dan overekspresi gen HER2 (ERBB2) terjadi pada sekitar 20% kanker payudara, yang mengarah pada aktivasi jalur sinyal pertumbuhan seperti PI3K/AKT dan MAPK (Z. Wang et al., 2022).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Klinis:** Trastuzumab (*Herceptin*), antibodi monoklonal yang menargetkan HER2, telah terbukti efektif dalam mengurangi pertumbuhan tumor dan metastasis pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif (Dean, 2015).
 - **Aplikasi Klinis:** Trastuzumab digunakan sebagai terapi standar untuk pasien dengan kanker payudara HER2-positif, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan kemoterapi (Dean, 2015).

2. Kanker Kolorektal dan VEGF

- **Mekanisme Molekuler:** Kanker kolorektal sering menunjukkan peningkatan ekspresi VEGF, yang merangsang angiogenesis dan memungkinkan tumor tumbuh dan metastasis.

- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Klinis:** Bevacizumab (Avastin), antibodi yang mengikat VEGF, menghambat angiogenesis dan telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi pada pasien dengan kanker kolorektal metastatik (Chiron et al., 2014).
 - **Aplikasi Klinis:** Bevacizumab digunakan dalam pengobatan kanker kolorektal, baik sendiri maupun dalam kombinasi dengan kemoterapi, untuk menghambat pertumbuhan dan penyebaran tumor (Chiron et al., 2014).

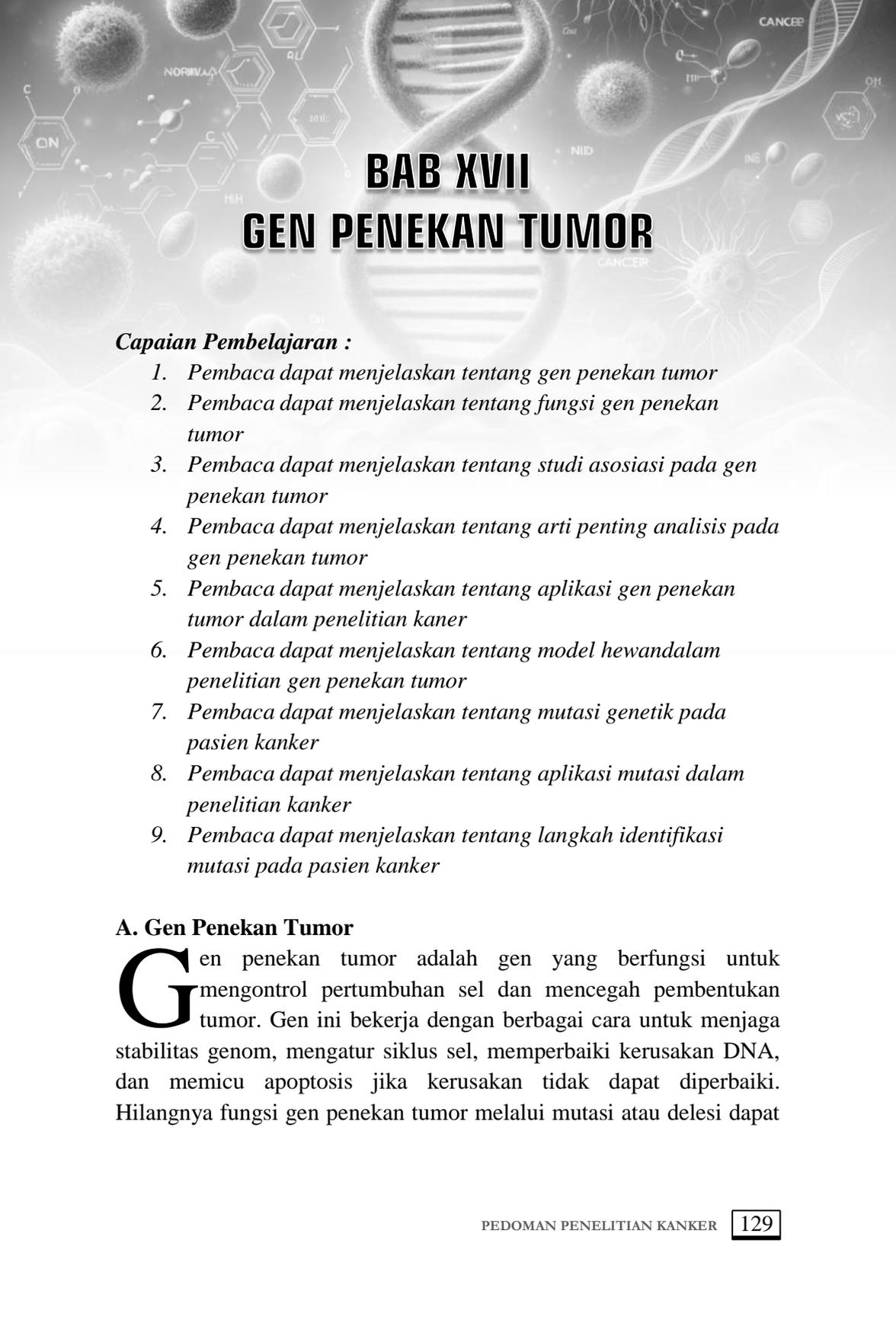
3. Kanker Paru-Paru dan EMT

- **Mekanisme Molekuler:** EMT memainkan peran penting dalam metastasis kanker paru-paru, dengan peningkatan ekspresi faktor transkripsi EMT seperti *Snail* dan *Twist* (Manfioletti & Fedele, 2023).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Model Hewan:** Tikus yang diinduksi dengan overekspresi *Snail* menunjukkan peningkatan invasi dan metastasis kanker paru-paru (Peinado et al., 2005).
 - **Aplikasi Klinis:** Penelitian tentang inhibitor EMT dan terapi yang menargetkan jalur EMT sedang berlangsung untuk mengembangkan strategi pencegahan metastasis (Manfioletti & Fedele, 2023).

Proliferasi adalah tahap akhir dalam tumorigenesis di mana sel kanker tumbuh dan menyebar ke jaringan lain. Proses ini melibatkan aktivasi onkogen, inaktivasi gen penekan tumor, angiogenesis, EMT, dan mekanisme invasi dan metastasis. Contoh nyata seperti penggunaan trastuzumab pada kanker payudara HER2-positif, bevacizumab pada kanker kolorektal, dan penelitian tentang EMT pada kanker paru-paru menunjukkan bagaimana pemahaman tentang mekanisme molekuler di balik proliferasi dan metastasis dapat diterjemahkan ke dalam strategi terapi yang efektif. Penelitian terus berlanjut untuk mengembangkan terapi baru yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran kanker, meningkatkan hasil klinis bagi pasien.

J. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang inisiasi dalam tumorigenesis
2. Jelaskan tentang proses inisiasi
3. Jelaskan tentang aplikasi inisiasi dalam penelitian kanker
4. Jelaskan arti dari promosi dalam tumorigenesis
5. Jelaskan tentang proses promosi dalam tumorigenesis
6. Jelaskan tentang aplikasi promosi dalam penelitian kanker
7. Jelaskan tentang promosi oleh peradangan kronis pada kanker kolorektal
8. Jelaskan tentang proliferasi dalam tumorigenesis
9. Jelaskan tentang mekanisme proliferasi dan metastasis
10. Jelaskan tentang aplikasi promosi dan metastasis dalam penelitian kanker



BAB XVII

GEN PENEKAN TUMOR

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang gen penekan tumor*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang fungsi gen penekan tumor*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang studi asosiasi pada gen penekan tumor*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting analisis pada gen penekan tumor*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi gen penekan tumor dalam penelitian kanker*
- 6. Pembaca dapat menjelaskan tentang model hewan dalam penelitian gen penekan tumor*
- 7. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi genetik pada pasien kanker*
- 8. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi mutasi dalam penelitian kanker*
- 9. Pembaca dapat menjelaskan tentang langkah identifikasi mutasi pada pasien kanker*

A. Gen Penekan Tumor

Gen penekan tumor adalah gen yang berfungsi untuk mengontrol pertumbuhan sel dan mencegah pembentukan tumor. Gen ini bekerja dengan berbagai cara untuk menjaga stabilitas genom, mengatur siklus sel, memperbaiki kerusakan DNA, dan memicu apoptosis jika kerusakan tidak dapat diperbaiki. Hilangnya fungsi gen penekan tumor melalui mutasi atau delesi dapat

menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan perkembangan kanker.

B. Fungsi Gen Penekan Tumor

1. Kontrol Siklus Sel

- **RB1 (Retinoblastoma Protein):** RB1 menghambat transisi dari fase G1 ke S dalam siklus sel dengan mengikat dan menginaktivasi faktor transkripsi E2F. Hilangnya fungsi RB1 memungkinkan sel memasuki fase S tanpa kontrol yang tepat, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol (Yun et al., 2011).

2. Perbaikan DNA

- **BRCA1/BRCA2 (Breast Cancer 1/2):** BRCA1 dan BRCA2 terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA melalui rekombinasi homolog. Mutasi pada gen ini mengurangi kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak, meningkatkan risiko akumulasi mutasi dan kanker payudara serta ovarium (Ponder et al., 2000).

3. Induksi Apoptosis

- **TP53 (Tumor Protein p53):** p53 mengatur respon sel terhadap kerusakan DNA dengan menghentikan siklus sel dan memicu apoptosis jika kerusakan tidak dapat diperbaiki. Mutasi pada TP53 sering ditemukan pada berbagai jenis kanker dan terkait dengan prognosis yang buruk (Samuel et al., 2023).

C. Studi asosiasi dan analisis linkage pada gen penekan tumor

Studi asosiasi dan analisis *linkage* adalah metode penting dalam penelitian gen penekan tumor untuk mengidentifikasi hubungan antara gen tertentu dan risiko kanker. Studi ini melibatkan analisis genetik pada populasi atau keluarga untuk menemukan gen atau varian genetik yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker (Keith et al., 1990).

1. Studi Asosiasi

- **Tujuan:** Mengidentifikasi varian genetik yang umum dalam populasi yang berhubungan dengan risiko kanker.
- **Metode:** Menggunakan teknik seperti *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) untuk memeriksa polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) di seluruh genom pada individu dengan dan tanpa kanker .
- **Contoh Penelitian:**
 - **Studi BRCA1/BRCA2:** GWAS pada populasi Eropa dan Ashkenazi menunjukkan bahwa mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium (Uffelmann et al., 2021).
 - **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 digunakan untuk skrining individu yang berisiko tinggi, memungkinkan intervensi dini seperti mastektomi profilaksis atau ooforektomi untuk mengurangi risiko kanker (Ponder et al., 2000).

2. Analisis Linkage

- **Tujuan:** Mengidentifikasi lokasi gen yang terkait dengan penyakit melalui analisis pola pewarisan dalam keluarga.
- **Metode:** Melibatkan analisis genetik pada keluarga besar dengan banyak anggota yang terkena kanker untuk menemukan marker genetik yang co-segregasi dengan penyakit.
- **Contoh Penelitian:**
 - **Studi RB1 pada Retinoblastoma:** Analisis linkage pada keluarga dengan riwayat retinoblastoma mengidentifikasi lokasi gen RB1 pada kromosom 13q14. Mutasi pada RB1 menyebabkan hilangnya fungsi protein pRb, yang penting dalam regulasi siklus sel (Yun et al., 2011).
 - **Aplikasi Klinis:** Skrining genetik untuk mutasi RB1 memungkinkan deteksi dini retinoblastoma pada anak-anak yang berisiko tinggi, memungkinkan intervensi dan pengobatan yang tepat waktu (Yun et al., 2011).

D. Aplikasi gen penekan tumor dalam Penelitian Kanker

1. Penelitian TP53 pada Berbagai Jenis Kanker

- **Studi Asosiasi:** Analisis data GWAS menunjukkan bahwa mutasi pada TP53 adalah salah satu perubahan genetik yang paling umum pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal (Uffelmann et al., 2021).
- **Analisis Linkage:** Studi keluarga menunjukkan bahwa sindrom Li-Fraumeni, yang ditandai oleh predisposisi tinggi terhadap berbagai kanker, disebabkan oleh mutasi germline pada TP53 (Keith et al., 1990).
- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi TP53 digunakan untuk mendiagnosis sindrom Li-Fraumeni dan mengidentifikasi individu yang memerlukan pengawasan kanker yang intensif (Rocca et al., 2022).

2. Penelitian BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium

- **Studi Asosiasi:** GWAS mengidentifikasi bahwa mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium pada populasi tertentu (Uffelmann et al., 2021).
- **Analisis Linkage:** Studi pada keluarga dengan riwayat kanker payudara dan ovarium yang kuat menunjukkan pola pewarisan autosomal dominan untuk mutasi BRCA1/BRCA2 (Ponder et al., 2000).
- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 memungkinkan deteksi dini dan intervensi pencegahan, serta panduan untuk terapi target seperti penggunaan PARP inhibitor pada pasien dengan mutasi ini (Ponder et al., 2000).

3. Penelitian APC pada Poliposis Adenomatosa Familial (FAP)

- **Studi Asosiasi:** Analisis GWAS pada populasi dengan FAP menunjukkan bahwa mutasi pada gen APC meningkatkan risiko pembentukan polip di usus besar dan rektum (Adam et al., n.d.).

- **Analisis *Linkage***: Studi pada keluarga dengan riwayat FAP menunjukkan bahwa mutasi pada APC diwariskan secara autosomal dominan dan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal (Adam et al., n.d.).
- **Aplikasi Klinis**: Tes genetik untuk mutasi APC memungkinkan deteksi dini FAP dan pengawasan endoskopi rutin untuk menghilangkan polip sebelum berkembang menjadi kanker (Adam et al., n.d.).

Gen penekan tumor berperan penting dalam mengontrol pertumbuhan sel dan mencegah pembentukan tumor. Studi asosiasi dan analisis linkage adalah metode penting untuk mengidentifikasi hubungan antara gen penekan tumor dan risiko kanker. Contoh nyata seperti penelitian pada TP53, BRCA1/BRCA2, dan APC menunjukkan bagaimana pemahaman tentang gen penekan tumor dapat diterapkan dalam klinis untuk deteksi dini, pencegahan, dan pengobatan kanker. Penelitian terus berlanjut untuk mengidentifikasi lebih banyak gen penekan tumor dan memahami mekanisme molekuler mereka, yang pada gilirannya dapat meningkatkan strategi pencegahan dan terapi kanker.

E. Model Hewan dalam Penelitian Gen Penekan Tumor

Model hewan, terutama tikus *knockout*, adalah alat penting dalam penelitian gen penekan tumor. Tikus *knockout* adalah tikus yang telah dimodifikasi secara genetik untuk menghapus atau "menonaktifkan" gen tertentu. Dengan mempelajari tikus ini, peneliti dapat memahami fungsi gen penekan tumor dan bagaimana hilangnya gen tersebut dapat menyebabkan kanker (Nishizono et al., 2021; Patra, 2018).

Penggunaan Tikus Knockout

1. Proses Pembuatan Tikus *Knockout*

- **Rekayasa Genetik**: Gen target yang ingin dinonaktifkan dimodifikasi melalui teknik rekayasa genetik seperti

CRISPR/Cas9 atau rekombinasi homolog (Nishizono et al., 2021).

- **Penghapusan Gen:** Sel punca embrionik tikus dimodifikasi untuk menghapus gen penekan tumor tertentu. Sel punca ini kemudian diimplantasikan ke dalam blastokista tikus, yang menghasilkan tikus chimera.
- **Pembiakan:** Tikus chimera dikawinkan untuk menghasilkan keturunan yang sepenuhnya memiliki gen *knockout*.

2. Analisis Fenotipik

- **Observasi Tumorigenesis:** Tikus *knockout* diamati untuk perkembangan tumor dan perubahan fenotip lainnya yang terkait dengan hilangnya gen penekan tumor.
- **Studi Biologi Molekuler:** Analisis ekspresi gen, jalur sinyal, dan respons seluler dilakukan untuk memahami dampak molekuler dari hilangnya gen penekan tumor.

Tikus Knockout dan Aplikasinya

1. Tikus Knockout TP53

- **Fungsi TP53:** Gen TP53 mengkode protein p53, yang berfungsi sebagai "penjaga genom" dengan mengatur siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Fenotip Tikus Knockout:** Tikus knockout TP53 menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap berbagai jenis kanker, termasuk limfoma, osteosarkoma, dan kanker paru-paru (Patra, 2018).
 - **Analisis Molekuler:** Tikus ini menunjukkan hilangnya kontrol siklus sel dan peningkatan instabilitas genom, yang mengarah pada akumulasi mutasi dan perkembangan tumor (Patra, 2018).
 - **Aplikasi Klinis:** Penelitian ini membantu memahami peran p53 dalam mencegah kanker dan mengembangkan terapi yang dapat mengembalikan fungsi p53 atau meniru aktivitasnya. Misalnya, obat yang mengaktifkan kembali

p53 yang bermutasi sedang dikembangkan sebagai strategi terapi baru (Patra, 2018).

2. Tikus *Knockout* BRCA1/BRCA2

- **Fungsi BRCA1/BRCA2:** Gen BRCA1 dan BRCA2 terlibat dalam perbaikan DNA melalui rekombinasi homolog. Mutasi pada gen ini meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium (Ponder et al., 2000; D. Shen et al., 2000).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Fenotip Tikus *Knockout*:** Tikus *knockout* BRCA1 atau BRCA2 menunjukkan defisiensi dalam perbaikan DNA dan peningkatan insidensi tumor, terutama pada jaringan kelenjar susu (Drost & Jonkers, 2009).
 - **Analisis Molekuler:** Tikus ini menunjukkan akumulasi kerusakan DNA, aktivasi respons kerusakan DNA, dan kegagalan dalam pemeliharaan stabilitas genom.
 - **Aplikasi Klinis:** Penelitian ini membantu memahami bagaimana mutasi BRCA1/BRCA2 menyebabkan kanker dan mendukung pengembangan inhibitor PARP sebagai terapi untuk kanker dengan defisiensi BRCA. Inhibitor PARP, seperti olaparib, mengeksploitasi kelemahan dalam perbaikan DNA untuk membunuh sel kanker (Ponder et al., 2000).

3. Tikus *Knockout* PTEN

- **Fungsi PTEN:** Gen PTEN mengkode fosfatase yang mengatur jalur sinyal PI3K/AKT, yang penting untuk mengontrol pertumbuhan sel dan apoptosis (Z. Wang et al., 2022).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Fenotip Tikus *Knockout*:** Tikus *knockout* PTEN menunjukkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan perkembangan tumor pada berbagai jaringan, termasuk otak (glioblastoma), prostat, dan endometrium (Behrooz et al., 2022).
 - **Analisis Molekuler:** Hilangnya PTEN menyebabkan aktivasi jalur PI3K/AKT, yang mengarah pada

peningkatan proliferasi sel, penurunan apoptosis, dan peningkatan angiogenesis (Z. Wang et al., 2022).

- **Aplikasi Klinis:** Penelitian ini mendukung pengembangan inhibitor PI3K/AKT sebagai terapi target untuk kanker dengan mutasi atau kehilangan PTEN. Contoh obat yang sedang dikembangkan termasuk PI3K inhibitor seperti idelalisib dan AKT inhibitor seperti ipatasertib (Z. Wang et al., 2022).

Penggunaan tikus *knockout* dalam penelitian gen penekan tumor memungkinkan peneliti untuk memahami fungsi gen ini dalam mencegah kanker dan dampak hilangnya fungsi mereka pada perkembangan tumor. Contoh-contoh seperti tikus *knockout* TP53, BRCA1/BRCA2, dan PTEN menunjukkan bagaimana model hewan ini digunakan untuk mempelajari mekanisme molekuler kanker dan mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif. Penelitian ini berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik tentang biologi kanker dan penerapan penemuan ini dalam klinis untuk pencegahan dan pengobatan kanker.

F. Mutasi Genetik pada Pasien Kanker

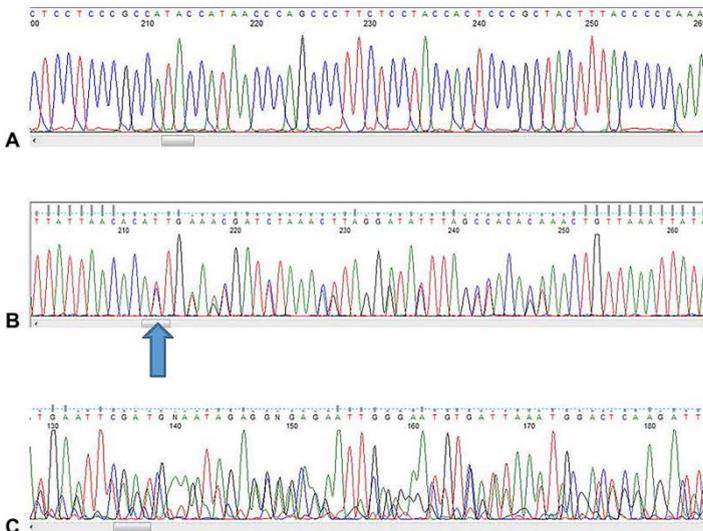
Mengidentifikasi mutasi pada gen penekan tumor pada pasien kanker adalah langkah penting untuk memahami mekanisme di balik perkembangan kanker dan untuk mengembangkan strategi diagnosis dan terapi yang lebih efektif. Gen penekan tumor berfungsi mengendalikan pertumbuhan sel dan menjaga integritas genom. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan hilangnya fungsi pengendalian pertumbuhan sel, yang mengarah pada proliferasi sel yang tidak terkendali dan perkembangan kanker.

Metode Identifikasi Mutasi

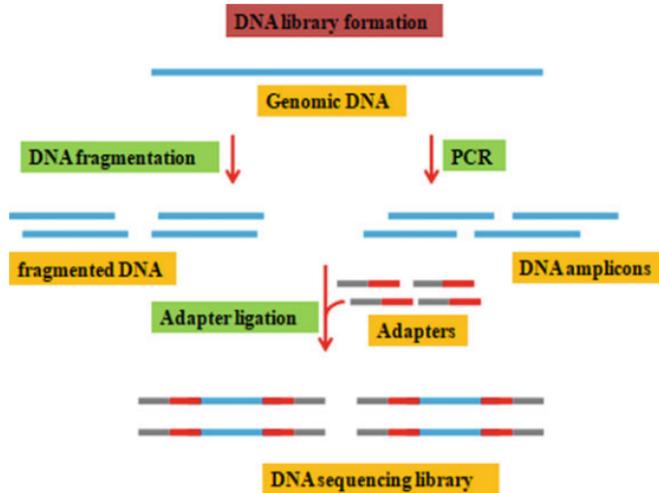
1. Sekuensing DNA

- **Sekuensing Sanger:** Metode tradisional untuk mengidentifikasi mutasi genetik dengan membaca urutan DNA (Crossley et al., 2020) .

- **Next-Generation Sequencing (NGS):** Teknologi sekuensing berkapasitas tinggi yang memungkinkan identifikasi mutasi di seluruh genom atau eksom dengan efisiensi tinggi (Prasad et al., 2021).
- **Whole Genome Sequencing (WGS):** Sekuensing seluruh genom pasien untuk mengidentifikasi mutasi di semua gen (Klein et al., 2014).
- **Whole Exome Sequencing (WES):** Sekuensing semua eksom, bagian genom yang mengkode protein, untuk mengidentifikasi mutasi pada gen yang berfungsi (Klein et al., 2014).



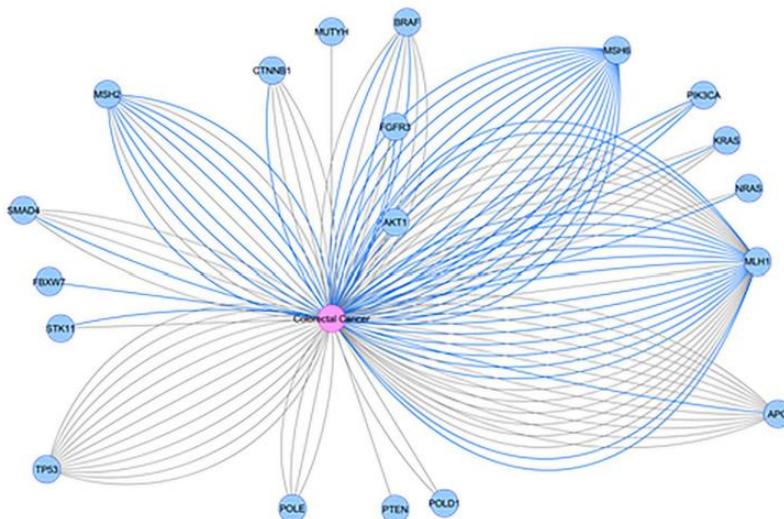
Gambar 23. Contoh Sekuensing Sanger. A. Urutan asam nukleat yang baik (*porcine circovirus 2*). B. Infeksi ganda ditunjukkan oleh puncak yang tumpang tindih, contoh ditunjukkan oleh panah (virus bronkitis infeksius). C. Latar belakang yang tinggi (virus influenza unggas)(Crossley et al., 2020)



Gambar 24. Proses NGS untuk sekuensi DNA. (Prasad et al., 2021)

2. Analisis Bioinformatika

- **Pipeline Analisis:** Menggunakan perangkat lunak untuk menganalisis data sekuensi dan mengidentifikasi varian genetik yang relevan (Dotolo et al., 2021).



Gambar 25. Contoh *Pipeline* analisis untuk gen – penyakit. (Dotolo et al., 2021)

- **Database Mutasi:** Membandingkan varian yang ditemukan dengan database mutasi seperti COSMIC (*Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer*) untuk menentukan relevansi klinis (Tate et al., 2019).

Gene
TP53

Overview

This section gives an overview of TP53, along with links to any related data and resources.

[Census gene](#) [Curated gene](#) [Mouse gene](#) [Hallmark gene](#)

COSMIC gene TP53 (COGS01)

Genomic coordinates 17:7669609..7676594 (negative strand)

Synonyms CCDS11118.1, P04637, ENSG00000141510

COSMIC-3D There are **154** structures for **TP53**. View them in [COSMIC-3D](#).

Number of samples 158263 unique samples
40027 unique samples with mutations

Alternative transcripts TP53_ENST00000545858, TP53_ENST00000269305, TP53_ENST00000455263, TP53_ENST00000414315, TP53_ENST00000413465, TP53_ENST00000420246

Sequences You can see various sequences for this gene:
[cDNA \(ENST00000269305\)](#)
[Protein \(TP53\)](#)
[Transcript and protein aligned \(ENST00000269305+TP53\)](#)

Gene fusions TP53 is involved in 1 fusion, with the following gene:
[NTRK1_ENST00000392302 \(1 mutation in 38 samples\)](#)

Drug sensitivity data Mutations in TP53 are associated with altered sensitivity to the following 7 drugs:
[5-Fluorouracil](#), [Dabrafenib](#), [\(S\)-7-Oxozeanol](#)
[Show all](#)
See [all drug sensitivity data](#) for TP53.

Gambar 26. Contoh COSMIC (Tate et al., 2019)

G. Aplikasi Mutasi dalam Penelitian Kanker

1. Mutasi TP53 pada Berbagai Jenis Kanker

- **Latar Belakang:** TP53 adalah salah satu gen penekan tumor yang paling sering bermutasi pada kanker. Protein p53 berfungsi dalam pengaturan siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis (Tate et al., 2019).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Pasien:** Analisis data dari proyek seperti *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* menunjukkan bahwa lebih dari 50% kanker manusia memiliki mutasi pada TP53. Mutasi ini sering ditemukan pada kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal (Tate et al., 2019).

- **Mekanisme Molekuler:** Mutasi pada TP53 mengganggu fungsi normal p53, yang memungkinkan sel-sel dengan kerusakan DNA untuk terus membelah dan berkembang menjadi tumor (Samuel et al., 2023).
- **Aplikasi Klinis:** Deteksi mutasi TP53 digunakan sebagai biomarker prognostik. Mutasi ini sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan respons yang rendah terhadap terapi tertentu, seperti terapi radiasi dan beberapa agen kemoterapi. Terapi yang menargetkan p53 atau jalur hilirnya sedang dikembangkan untuk mengatasi resistensi terapi (Laud et al., 2006).

2. Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium

- **Latar Belakang:** BRCA1 dan BRCA2 adalah gen penekan tumor yang terlibat dalam perbaikan DNA. Mutasi pada gen ini secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium (Drost & Jonkers, 2009; Ponder et al., 2000).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Pasien:** Analisis genetik pada populasi tertentu, seperti populasi Ashkenazi, menunjukkan prevalensi tinggi mutasi BRCA1 dan BRCA2. Mutasi ini terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara dan ovarium (Ponder et al., 2000).
 - **Mekanisme Molekuler:** Mutasi pada BRCA1/BRCA2 mengganggu perbaikan rekombinasi homolog DNA, menyebabkan akumulasi kerusakan DNA dan peningkatan risiko kanker (Ponder et al., 2000; D. Shen et al., 2000).
 - **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 digunakan untuk skrining individu yang berisiko tinggi. Terapi berbasis inhibitor PARP, seperti olaparib, telah dikembangkan untuk mengobati kanker dengan defisiensi BRCA, mengeksploitasi kelemahan dalam perbaikan DNA untuk membunuh sel kanker (Drost & Jonkers, 2009; Ponder et al., 2000).

3. Mutasi PTEN pada Kanker Prostat dan Glioblastoma

- **Latar Belakang:** PTEN adalah gen penekan tumor yang mengkode fosfatase yang mengatur jalur sinyal PI3K/AKT. Mutasi pada PTEN sering ditemukan pada kanker prostat dan glioblastoma (Behrooz et al., 2022).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Studi Pasien:** Analisis genom pada pasien dengan kanker prostat dan glioblastoma menunjukkan mutasi dan delesi PTEN yang sering terjadi. Hilangnya PTEN menyebabkan aktivasi jalur PI3K/AKT, yang mendorong pertumbuhan sel dan resistensi terhadap apoptosis (Behrooz et al., 2022).
 - **Mekanisme Molekuler:** Hilangnya fungsi PTEN menyebabkan aktivasi jalur sinyal yang mendukung proliferasi sel kanker dan ketahanan terhadap kemoterapi dan terapi radiasi (Behrooz et al., 2022).
 - **Aplikasi Klinis:** Penelitian tentang inhibitor PI3K/AKT sedang berlangsung untuk mengembangkan terapi yang menargetkan jalur ini. Contoh obat yang sedang diuji klinis termasuk PI3K inhibitor (seperti idelalisib) dan AKT inhibitor (seperti ipatasertib) (Sirico et al., 2023).

H. Langkah Identifikasi Mutasi pada Pasien Kanker

1. Pengambilan Sampel

- **Biopsi Tumor:** Mengambil sampel jaringan tumor dari pasien untuk analisis genetik.
- **Sampel Darah:** Menggunakan darah untuk analisis DNA bebas sel (cfDNA) sebagai metode non-invasif untuk mendeteksi mutasi (Volik et al., 2016).

2. Ekstraksi DNA

- **Isolasi DNA:** Mengekstrak DNA dari sampel tumor atau darah menggunakan teknik laboratorium standar (Sykes & Rankin, n.d.).

3. Sekuensing dan Analisis

- **Sekuensing:** Menggunakan teknologi NGS atau metode sekuensing lain untuk mengidentifikasi mutasi pada gen penekan tumor (Prasad et al., 2021).
- **Analisis Bioinformatika:** Menganalisis data sekuensing untuk menemukan varian genetik yang signifikan dan menentukan relevansi klinis.

4. Validasi dan Interpretasi

- **Validasi Mutasi:** Mengkonfirmasi mutasi menggunakan metode tambahan seperti sekuensing Sanger (Crossley et al., 2020).
- **Interpretasi Klinis:** Menggunakan informasi dari database mutasi dan literatur ilmiah untuk menentukan dampak mutasi dan implikasi klinisnya.

Mengidentifikasi mutasi pada gen penekan tumor pada pasien kanker adalah langkah penting dalam memahami mekanisme molekuler kanker dan mengembangkan strategi pengobatan yang efektif. Contoh nyata seperti mutasi TP53 pada berbagai jenis kanker, mutasi BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara dan ovarium, serta mutasi PTEN pada kanker prostat dan glioblastoma menunjukkan bagaimana identifikasi mutasi ini dapat diterjemahkan ke dalam aplikasi klinis untuk diagnosis, prognosis, dan terapi yang lebih baik. Teknologi sekuensing dan analisis bioinformatika terus berkembang, memungkinkan deteksi mutasi dengan lebih akurat dan cepat, yang pada gilirannya akan meningkatkan manajemen dan hasil pasien kanker.

I. Clinical Trials terhadap Inhibitor Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)

Inhibitor Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) adalah kelas obat yang menargetkan enzim PARP, yang berperan penting dalam perbaikan kerusakan DNA. Inhibitor PARP telah menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan pada pasien dengan mutasi gen penekan tumor seperti BRCA1 dan BRCA2. Mutasi pada gen ini

menyebabkan defisiensi dalam perbaikan DNA rekombinasi homolog, dan inhibitor PARP mengeksploitasi kelemahan ini untuk membunuh sel kanker. Uji klinis memainkan peran kunci dalam menguji efektivitas dan keamanan inhibitor PARP pada pasien dengan kanker yang memiliki mutasi gen penekan tumor (MACHADO et al., 2020).

Mekanisme Kerja Inhibitor PARP

1. Peran PARP dalam Perbaikan DNA

- **Perbaikan Kerusakan DNA:** PARP1 dan PARP2 terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA *single-strand breaks* (SSBs) melalui base excision repair.
- **Aktivitas Enzim:** PARP mengkatalisis penambahan rantai ADP-ribosa pada protein target, yang merekrut protein perbaikan DNA lainnya untuk memperbaiki kerusakan (MACHADO et al., 2020).

2. Inhibisi PARP

- **Blokade Enzim:** Inhibitor PARP menghambat aktivitas PARP, menyebabkan akumulasi SSBs.
- **Krisis Replikasi:** Akumulasi SSBs menyebabkan *double-strand breaks* (DSBs) selama replikasi DNA, yang memerlukan perbaikan melalui rekombinasi homolog.
- **Ketergantungan pada BRCA:** Sel dengan defisiensi BRCA1/BRCA2 tidak dapat memperbaiki DSBs secara efektif, yang mengarah pada akumulasi kerusakan DNA, instabilitas genom, dan kematian sel (MACHADO et al., 2020).

J. Aplikasi PARP dalam Penelitian Nyata

1. Olaparib (*Lynparza*) pada Kanker Ovarium

- **Studi SOLO-1** (Disilvestro et al., 2022)
 - **Desain:** Uji klinis fase 3 yang mengevaluasi efektivitas olaparib sebagai terapi pemeliharaan pada pasien dengan kanker ovarium lanjut yang memiliki mutasi BRCA1/BRCA2.

- **Hasil:** Olaparib secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) dibandingkan dengan plasebo. Median PFS pada kelompok olaparib adalah 56 bulan, dibandingkan dengan 13,8 bulan pada kelompok plasebo.
- **Mekanisme Molekuler:** Olaparib menghambat aktivitas PARP, menyebabkan kematian sel pada sel kanker dengan defisiensi BRCA1/BRCA2 yang tidak dapat memperbaiki DSBs.
- **Aplikasi Klinis:** Olaparib disetujui sebagai terapi pemeliharaan untuk pasien dengan kanker ovarium lanjut yang memiliki mutasi BRCA, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan terapi lainnya.

2. Rucaparib (Rubraca) pada Kanker Prostat (Abida et al., 2023)

o Studi TRITON2

- **Desain:** Uji klinis fase 2 yang menilai efektivitas rucaparib pada pasien dengan kanker prostat metastatik yang resistan terhadap kastrasi (mCRPC) dengan mutasi pada gen perbaikan DNA termasuk BRCA1, BRCA2, dan ATM.
- **Hasil:** Rucaparib menunjukkan tingkat respons keseluruhan (ORR) yang signifikan pada pasien dengan mutasi BRCA1/BRCA2, dengan sebagian besar pasien menunjukkan pengurangan ukuran tumor dan penurunan kadar PSA (*Prostate-Specific Antigen*).
- **Mekanisme Molekuler:** Rucaparib menghambat aktivitas PARP, yang mengarah pada akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel pada sel kanker dengan defisiensi perbaikan DNA.
- **Aplikasi Klinis:** Rucaparib disetujui untuk pengobatan pasien dengan mCRPC yang memiliki mutasi BRCA1/BRCA2 setelah kegagalan terapi hormonal dan kemoterapi berbasis platinum.

3. Niraparib (Zejula) pada Kanker Payudara (Potter et al., 2015)

o Studi BRAVO

- **Desain:** Uji klinis fase 3 yang mengevaluasi efektivitas niraparib pada pasien dengan kanker payudara HER2-negatif yang memiliki mutasi germline BRCA1/BRCA2.
- **Hasil:** Niraparib menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup bebas progresi dibandingkan dengan terapi standar. Median PFS pada kelompok niraparib adalah 9,3 bulan, dibandingkan dengan 3,8 bulan pada kelompok kontrol.
- **Mekanisme Molekuler:** Niraparib menghambat PARP, menyebabkan akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel pada sel kanker dengan defisiensi BRCA1/BRCA2.
- **Aplikasi Klinis:** Niraparib digunakan sebagai terapi untuk pasien dengan kanker payudara HER2-negatif dan mutasi BRCA, serta sebagai terapi pemeliharaan pada pasien dengan kanker ovarium yang memiliki mutasi BRCA.

K. Langkah-langkah dalam Uji Klinis Inhibitor PARP

(MACHADO et al., 2020)

1. Desain Studi

- o **Pemilihan Pasien:** Menyertakan pasien dengan mutasi gen penekan tumor yang relevan (seperti BRCA1/BRCA2).
- o **Kelompok Perlakuan:** Pasien dibagi menjadi kelompok yang menerima inhibitor PARP dan kelompok kontrol yang menerima plasebo atau terapi standar.

2. Pengumpulan Data

- o **Pengukuran Efikasi:** Mengukur kelangsungan hidup bebas progresi (PFS), tingkat respons keseluruhan (ORR), dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS).
- o **Pengukuran Keamanan:** Mencatat efek samping dan toksisitas untuk menentukan profil keamanan obat.

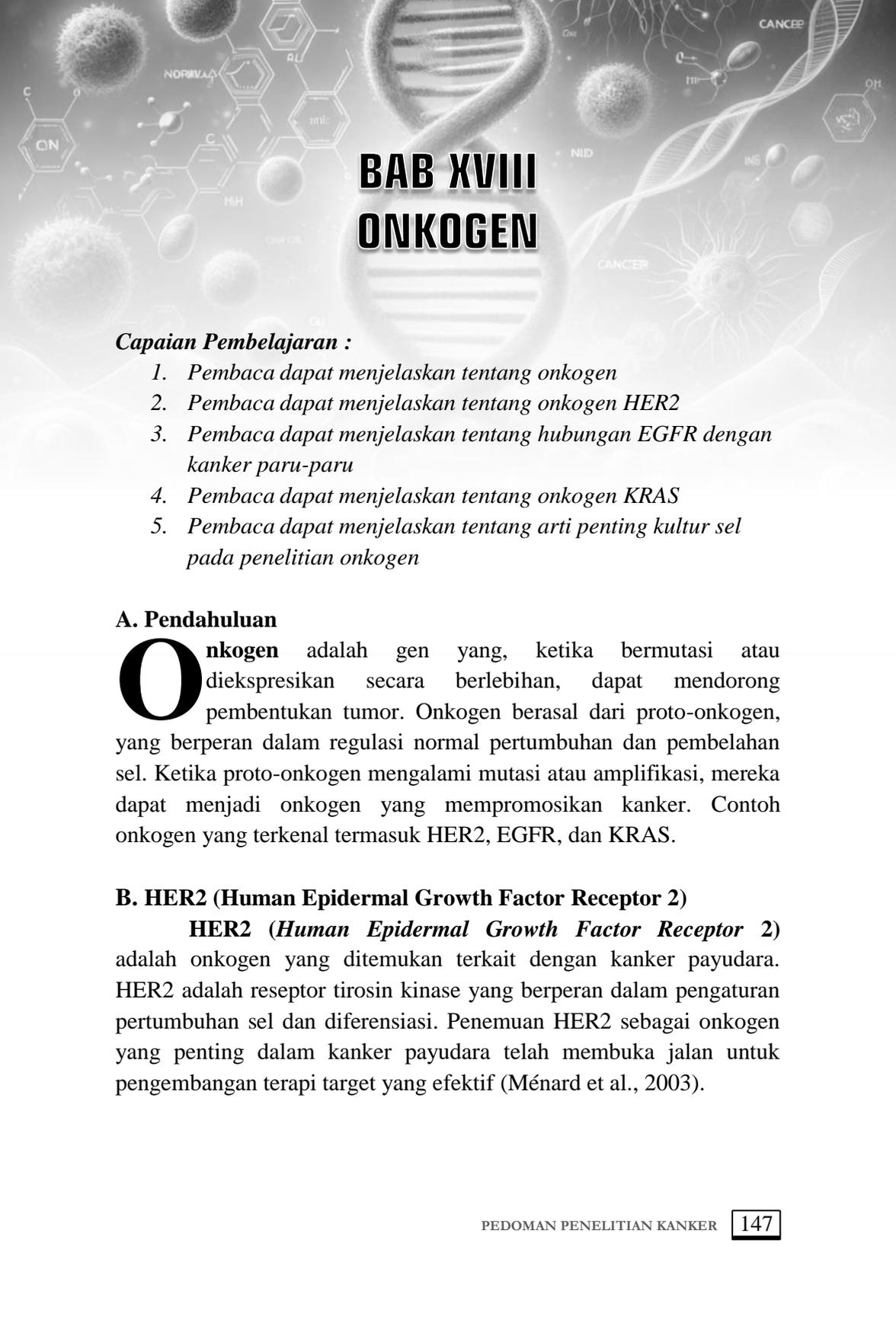
3. Analisis dan Interpretasi

- **Analisis Statistik:** Menggunakan metode statistik untuk membandingkan hasil antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.
- **Interpretasi Klinis:** Menentukan efektivitas dan keamanan inhibitor PARP berdasarkan data yang dikumpulkan.

Uji klinis yang menguji efektivitas inhibitor PARP pada pasien dengan mutasi gen penekan tumor telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan kelangsungan hidup dan respons tumor. Contoh nyata seperti penggunaan olaparib pada kanker ovarium, rucaparib pada kanker prostat, dan niraparib pada kanker payudara menunjukkan bagaimana pemahaman tentang mekanisme molekuler perbaikan DNA dapat diterjemahkan ke dalam terapi yang efektif. Inhibitor PARP telah menjadi bagian penting dari strategi terapi yang dipersonalisasi untuk pasien dengan defisiensi gen penekan tumor, dan penelitian terus berlanjut untuk mengeksplorasi penggunaannya dalam jenis kanker lainnya.

L. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang gen penekan tumor
2. Jelaskan tentang fungsi gen penekan tumor
3. Jelaskan tentang studi asosiasi pada gen penekan tumor
4. Jelaskan tentang arti penting analisis pada gen penekan tumor
5. Jelaskan tentang aplikasi gen penekan tumor dalam penelitian kanker
6. Jelaskan tentang model hewandalam penelitian gen penekan tumor
7. Jelaskan tentang mutasi genetik pada pasien kanker
8. Jelaskan tentang aplikasi mutasi dalam penelitian kanker
9. Jelaskan tentang langkah identifikasi mutasi pada pasien kanker



BAB XVIII ONKOGEN

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang onkogen*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang onkogen HER2*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hubungan EGFR dengan kanker paru-paru*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang onkogen KRAS*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang arti penting kultur sel pada penelitian onkogen*

A. Pendahuluan

Onkogen adalah gen yang, ketika bermutasi atau diekspresikan secara berlebihan, dapat mendorong pembentukan tumor. Onkogen berasal dari proto-onkogen, yang berperan dalam regulasi normal pertumbuhan dan pembelahan sel. Ketika proto-onkogen mengalami mutasi atau amplifikasi, mereka dapat menjadi onkogen yang mempromosikan kanker. Contoh onkogen yang terkenal termasuk HER2, EGFR, dan KRAS.

B. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) adalah onkogen yang ditemukan terkait dengan kanker payudara. HER2 adalah reseptor tirosin kinase yang berperan dalam pengaturan pertumbuhan sel dan diferensiasi. Penemuan HER2 sebagai onkogen yang penting dalam kanker payudara telah membuka jalan untuk pengembangan terapi target yang efektif (Ménard et al., 2003).

1. Penemuan HER2

- **Latar Belakang:** HER2 diidentifikasi sebagai bagian dari keluarga reseptor EGFR yang terlibat dalam jalur sinyal pertumbuhan sel.
- **Penemuan Klinis:** Penelitian pada tahun 1980-an menunjukkan bahwa amplifikasi dan overekspresi HER2 terjadi pada sekitar 20-30% kanker payudara dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk.

2. Mekanisme Molekuler HER2

- **Aktivasi Jalur Sinyal:** HER2 mengaktifkan jalur sinyal seperti PI3K/AKT dan MAPK yang mendorong proliferasi sel, menghambat apoptosis, dan meningkatkan motilitas sel.
- **Dimerisasi:** HER2 dapat membentuk dimer dengan anggota lain dari keluarga EGFR, yang memperkuat sinyal pertumbuhan.

3. Penelitian Nyata dan Aplikasi Klinis

- **Trastuzumab (*Herceptin*):** Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan HER2. Uji klinis menunjukkan bahwa trastuzumab, ketika dikombinasikan dengan kemoterapi, secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup keseluruhan pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif.
 - **Studi Klinis:** Uji klinis seperti studi HERA (*Herceptin Adjuvant*) menunjukkan bahwa trastuzumab mengurangi risiko kambuh sebesar 50% pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif.
 - **Mekanisme Molekuler:** Trastuzumab mengikat domain ekstraseluler HER2, menghambat dimerisasi dan aktivasi reseptor, serta menandai sel kanker untuk dihancurkan oleh sistem kekebalan.
 - **Aplikasi Klinis:** Trastuzumab kini menjadi standar terapi untuk pasien dengan kanker payudara HER2-positif, baik sebagai terapi adjuvan maupun dalam pengobatan metastasis.

C. EGFR dan Kanker Paru-Paru

EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) adalah onkogen yang sering bermutasi atau diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) (Hsu et al., 2018; Jang et al., 2009) .

1. Penemuan EGFR

- **Latar Belakang:** EGFR adalah reseptor tirosin kinase yang mengatur proliferasi sel, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Mutasi yang mengaktifkan EGFR pertama kali ditemukan pada pasien dengan NSCLC yang merespons inhibitor tirosin kinase (TKI).

2. Mekanisme Molekuler EGFR

- **Mutasi yang Mengaktifkan:** Mutasi pada domain kinase EGFR, seperti L858R dan delesi exon 19, menyebabkan aktivasi konstitutif dari jalur sinyal EGFR tanpa perlu ligan.
- **Jalur Sinyal:** Aktivasi EGFR mengarah pada pengaktifan jalur PI3K/AKT dan RAS/RAF/MAPK, yang mendorong proliferasi sel dan menghambat apoptosis.

3. Penelitian Nyata dan Aplikasi Klinis

- **Gefitinib dan Erlotinib:** Gefitinib (Iressa) dan erlotinib (Tarceva) adalah inhibitor tirosin kinase yang menargetkan EGFR. Uji klinis menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi EGFR pada NSCLC memiliki respons yang lebih baik terhadap TKI dibandingkan dengan kemoterapi konvensional.
 - **Studi Klinis:** Studi IPASS menunjukkan bahwa gefitinib meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi dibandingkan dengan kemoterapi pada pasien Asia dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR.
 - **Mekanisme Molekuler:** Gefitinib dan erlotinib menghambat aktivitas tirosin kinase EGFR, menghalangi jalur sinyal yang mendorong pertumbuhan sel kanker.
 - **Aplikasi Klinis:** Inhibitor EGFR digunakan sebagai lini pertama pengobatan untuk pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR, mengubah pendekatan terapi dari

kemoterapi non-spesifik menjadi terapi yang lebih ditargetkan.

D. KRAS

KRAS adalah onkogen yang sering bermutasi dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal, paru-paru, dan pankreas. KRAS mengkode protein GTPase yang terlibat dalam jalur sinyal RAS/MAPK (Jang et al., 2009; Ni Nyoman et al., 2022; Zhang et al., 2021).

1. Penemuan KRAS

- **Latar Belakang:** Mutasi pada KRAS ditemukan dalam berbagai jenis kanker, sering kali terkait dengan resistensi terhadap terapi tertentu dan prognosis yang buruk.

2. Mekanisme Molekuler KRAS

- **Mutasi yang Mengaktifkan:** Mutasi pada kodon 12, 13, dan 61 KRAS menyebabkan aktivasi konstitutif dari protein KRAS, yang terus mengaktifkan jalur sinyal tanpa memerlukan stimulasi eksternal.
- **Jalur Sinyal:** Aktivasi konstitutif KRAS mengaktifkan jalur RAF/MEK/ERK dan PI3K/AKT, yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker.

3. Penelitian Nyata dan Aplikasi Klinis

- **Resistensi Terapi:** Mutasi KRAS sering dikaitkan dengan resistensi terhadap inhibitor EGFR pada kanker kolorektal, membuat mutasi ini menjadi penanda penting untuk menentukan pendekatan terapi.
 - **Studi Klinis:** Studi pada pasien dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa mutasi KRAS dikaitkan dengan tidak adanya respons terhadap terapi anti-EGFR seperti cetuximab dan panitumumab.
 - **Mekanisme Molekuler:** Mutasi KRAS menyebabkan jalur sinyal tetap aktif meskipun EGFR dihambat, yang mengakibatkan resistensi terhadap terapi.

- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi KRAS digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang tidak akan merespons terapi anti-EGFR, mengarahkan mereka ke pilihan terapi lain yang lebih efektif, seperti kemoterapi konvensional atau inhibitor MEK/ERK yang sedang dikembangkan.

Penemuan onkogen, seperti HER2, EGFR, dan KRAS telah mengubah pemahaman kita tentang biologi kanker dan membuka jalan untuk pengembangan terapi yang lebih spesifik dan efektif. Mekanisme molekuler dari onkogen ini menunjukkan bagaimana mutasi atau ekspresi berlebihan dapat mendorong tumorigenesis. Penelitian nyata dan aplikasi klinis, seperti penggunaan trastuzumab untuk kanker payudara HER2-positif, inhibitor EGFR untuk NSCLC, dan tes genetik untuk mutasi KRAS, menunjukkan bagaimana temuan ini diterjemahkan ke dalam terapi yang meningkatkan hasil klinis bagi pasien kanker. Penelitian berkelanjutan pada onkogen dan jalur sinyal yang terlibat akan terus memberikan wawasan baru dan memperbaiki pendekatan terapi untuk berbagai jenis kanker.

E. Kultur Sel dan Model Hewan pada penelitian tentang onkogen

Penelitian tentang onkogen melibatkan penggunaan kultur sel dan model hewan, seperti tikus transgenik, untuk memahami mekanisme molekuler bagaimana onkogen mendorong perkembangan kanker. Kultur sel memungkinkan analisis *in vitro* dari fungsi onkogen, sedangkan tikus transgenik memberikan model *in vivo* yang lebih kompleks untuk mempelajari interaksi antara onkogen dan *mikroenvironment* dalam tubuh.

Kultur sel adalah metode laboratorium yang digunakan untuk menumbuhkan sel dalam kondisi terkontrol. Sel-sel ini dapat dimodifikasi secara genetik untuk mengekspresikan atau menghapus onkogen tertentu, memungkinkan peneliti untuk mempelajari efek molekuler dan seluler dari onkogen tersebut (Sykes & Rankin, n.d.).

1. Transfeksi dan Transformasi

- **Transfeksi:** Mengintroduksi DNA yang mengkode onkogen ke dalam sel kultur menggunakan vektor plasmid atau virus.
- **Transformasi:** Sel yang ditransfeksi dengan onkogen dapat mengalami transformasi onkogenik, di mana mereka memperoleh sifat-sifat seperti pertumbuhan tak terkendali, kehilangan inhibisi kontak, dan kemampuan untuk tumbuh tanpa bergantung pada substrat.

2. Analisis Fenotipik dan Molekuler

- **Proliferasi Sel:** Menganalisis laju pertumbuhan sel dan kemampuan sel untuk membentuk koloni.
- **Migrasi dan Invasivitas:** Menggunakan uji migrasi (misalnya, wound healing assay) dan uji invasi (misalnya, *Matrigel invasion assay*) untuk mempelajari kemampuan sel kanker untuk bermigrasi dan menginvasi jaringan.
- **Jalur Sinyal:** Menggunakan teknik seperti *Western blot*, qRT-PCR, dan *immunofluorescence* untuk menganalisis ekspresi protein dan aktivitas jalur sinyal yang diatur oleh onkogen.

3. Contoh Penelitian dengan Kultur Sel

- **Onkogen RAS:** Sel kultur yang ditransfeksi dengan onkogen KRAS menunjukkan peningkatan proliferasi, migrasi, dan invasi. Analisis molekuler menunjukkan aktivasi konstitutif dari jalur sinyal MAPK dan PI3K/AKT.
- **Onkogen MYC:** Sel yang mengekspresikan MYC menunjukkan peningkatan laju pertumbuhan dan kemampuan untuk menghindari apoptosis. Studi menunjukkan bahwa MYC mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam siklus sel dan metabolisme.

Model hewan, terutama tikus transgenik, digunakan untuk mempelajari efek *in vivo* dari onkogen. Tikus transgenik dibuat dengan mengintroduksi onkogen ke dalam genom mereka, memungkinkan peneliti untuk mempelajari perkembangan tumor dan interaksi antara sel kanker dan *mikroenvironment* dalam konteks

organisme yang utuh (Quaglino et al., 2008; Santoni-Rugiu et al., 1996).

1. Pembuatan Tikus Transgenik

- **Microinjection DNA:** DNA yang mengandung onkogen diinjeksikan ke dalam pronukleus zigot, yang kemudian diimplantasikan ke dalam rahim tikus betina.
- **Konstruksi Knock-in:** Menggunakan rekombinasi homolog atau teknologi CRISPR/Cas9 untuk memasukkan onkogen ke dalam lokasi spesifik dalam genom tikus.

2. Analisis In Vivo

- **Pengembangan Tumor:** Mengamati waktu munculnya tumor, lokalisasi, dan karakteristik histologis tumor pada tikus transgenik.
- **Respons Terhadap Terapi:** Menggunakan tikus transgenik untuk menguji efektivitas terapi target yang menargetkan onkogen atau jalur sinyal yang diaktifkan oleh onkogen.
- **Studi Interaksi Mikroenvironment:** Mempelajari interaksi antara sel kanker dan mikroenvironment, termasuk angiogenesis, respon imun, dan metastasis.

3. Contoh Penelitian dengan Tikus Transgenik

- **Onkogen HER2 pada Kanker Payudara:**
 - **Model:** Tikus transgenik yang mengekspresikan HER2 di bawah kontrol promotor spesifik kelenjar susu menunjukkan perkembangan tumor payudara yang mirip dengan kanker payudara HER2-positif pada manusia.
 - **Penelitian:** Studi menggunakan model ini untuk mengevaluasi efektivitas trastuzumab (*Herceptin*) dan mekanisme resistensi terhadap terapi HER2.
 - **Aplikasi:** Model ini membantu dalam memahami bagaimana HER2 mempromosikan tumorigenesis dan dalam mengembangkan serta menguji terapi baru yang menargetkan HER2.

- **Onkogen KRAS pada Kanker Paru-Paru:**
 - **Model:** Tikus *knock-in* yang mengekspresikan mutasi KRAS G12D di bawah kontrol promotor spesifik paru-paru menunjukkan perkembangan adenokarsinoma paru-paru.
 - **Penelitian:** Menggunakan model ini untuk mempelajari jalur sinyal yang diaktifkan oleh KRAS dan untuk menguji inhibitor MEK dan PI3K sebagai terapi potensial.
 - **Aplikasi:** Model ini digunakan untuk memahami bagaimana mutasi KRAS mengarah pada kanker paru-paru dan untuk mengembangkan terapi yang menargetkan jalur hilir KRAS.

Menggunakan kultur sel dan model hewan, seperti tikus transgenik, adalah pendekatan penting dalam penelitian onkogen. Kultur sel memungkinkan analisis molekuler dan fenotipik onkogen secara *in vitro*, sementara tikus transgenik menyediakan model *in vivo* yang relevan untuk mempelajari perkembangan tumor dan interaksi mikroenvironment. Contoh penelitian seperti penggunaan kultur sel untuk mempelajari onkogen KRAS dan MYC, serta model tikus transgenik untuk HER2 pada kanker payudara dan KRAS pada kanker paru-paru, menunjukkan bagaimana pendekatan ini memberikan wawasan mendalam tentang mekanisme onkogen dan mendukung pengembangan terapi kanker yang lebih efektif. Penelitian ini tidak hanya membantu dalam memahami biologi kanker tetapi juga dalam mengembangkan dan menguji strategi terapeutik baru.

F. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang onkogen
2. Jelaskan tentang onkogen HER2
3. Jelaskan tentang hubungan EGFR dengan kanker paru-paru
4. Jelaskan tentang onkogen KRAS
5. Jelaskan tentang arti penting kultur sel pada penelitian onkogen



BAB XIX

UJI TERAPI TARGET

Capaian Pembelajaran :

1. Pembaca dapat menjelaskan tentang uji terapi target
2. Pembaca dapat menjelaskan tentang trastuzumab (*Herceptin*)
3. Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme kerja trastuzumab
4. Pembaca dapat menjelaskan tentang uji klinis trastuzumab
5. Pembaca dapat menjelaskan tentang erlotinib
6. Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme kerja erlotinib
7. Pembaca dapat menjelaskan tentang uji klinis erlotinib

A. Trastuzumab (*Herceptin*) untuk HER2-Positif Kanker Payudara

Trastuzumab (*Herceptin*) adalah antibodi monoklonal yang menargetkan reseptor HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), yang diekspresikan berlebihan pada sekitar 20-30% kanker payudara. Penemuan HER2 sebagai onkogen penting dalam kanker payudara telah mengarah pada pengembangan trastuzumab (Dean, 2015).

B. Mekanisme Kerja Trastuzumab

1. **Mengikat HER2:** Trastuzumab mengikat domain ekstraseluler HER2, mencegah dimerisasi dan aktivasi reseptor.

2. **Inhibisi Sinyal Pertumbuhan:** Menghambat jalur sinyal yang diaktivasi oleh HER2, seperti jalur PI3K/AKT dan MAPK, yang mengurangi proliferasi dan meningkatkan apoptosis.
3. **Imunoregulasi:** Trastuzumab memfasilitasi *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity* (ADCC), di mana sel kekebalan menyerang sel kanker yang terikat oleh antibodi.

C. Uji Klinis Trastuzumab

1. **Uji Klinis HERA (*Herceptin Adjuvant*)** (Goldhirsch et al., 2012)
 - **Desain:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi efektivitas trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif setelah operasi dan kemoterapi.
 - **Hasil:** Trastuzumab secara signifikan mengurangi risiko kekambuhan dan meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS). Studi menunjukkan bahwa pasien yang menerima trastuzumab memiliki pengurangan risiko kekambuhan sebesar 50% dibandingkan dengan kelompok kontrol.
 - **Mekanisme Molekuler:** Penghambatan HER2 oleh trastuzumab mengurangi sinyal pertumbuhan dan meningkatkan apoptosis sel kanker.
 - **Aplikasi Klinis:** Trastuzumab menjadi bagian standar dari terapi adjuvan untuk kanker payudara HER2-positif, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan kemoterapi.
2. **Uji Klinis CLEOPATRA** (Herold, DNP, FNP-BC, WHCNP-BC, 2016)
 - **Desain:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi kombinasi trastuzumab, pertuzumab (antibodi yang juga menargetkan HER2), dan *docetaxel* (kemoterapi) pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif metastatik.
 - **Hasil:** Kombinasi ini menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup bebas progresi (PFS)

dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) dibandingkan dengan trastuzumab dan kemoterapi saja.

- **Mekanisme Molekuler:** Kombinasi trastuzumab dan pertuzumab memberikan penghambatan HER2 yang lebih lengkap, mengurangi sinyal pertumbuhan lebih efektif dan meningkatkan respons imun terhadap sel kanker.
- **Aplikasi Klinis:** Kombinasi ini disetujui sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan kanker payudara HER2-positif metastatik.

D. Erlotinib (Tarceva) untuk Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC)

Erlotinib (Tarceva) adalah inhibitor tirosin kinase yang menargetkan reseptor EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), yang sering bermutasi pada kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC).

Mekanisme Kerja Erlotinib

1. **Menghambat Aktivitas Tirosin Kinase:** Erlotinib mengikat domain ATP dari EGFR, menghambat autofosforilasi dan aktivasi reseptor.
2. **Penghambatan Jalur Sinyal:** Menghambat jalur sinyal hilir seperti RAS/RAF/MEK/ERK dan PI3K/AKT, yang mengurangi proliferasi dan meningkatkan apoptosis sel kanker.

Contoh Uji Klinis Erlotinib

1. **Uji Klinis IPASS (Iressa Pan-Asia Study)** (Mok et al., 2009)
 - **Desain:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi efektivitas gefitinib (Iressa) dibandingkan dengan kemoterapi pada pasien NSCLC yang tidak pernah merokok atau mantan perokok ringan dengan mutasi EGFR.
 - **Hasil:** Gefitinib menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam PFS dibandingkan dengan kemoterapi standar. Pasien

dengan mutasi EGFR memiliki respons yang lebih baik terhadap gefitinib.

- **Mekanisme Molekuler:** Gefitinib, seperti erlotinib, menghambat aktivitas tirosin kinase EGFR, menghambat jalur sinyal pertumbuhan yang diaktifkan oleh mutasi EGFR.
- **Aplikasi Klinis:** Gefitinib dan erlotinib disetujui sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR.

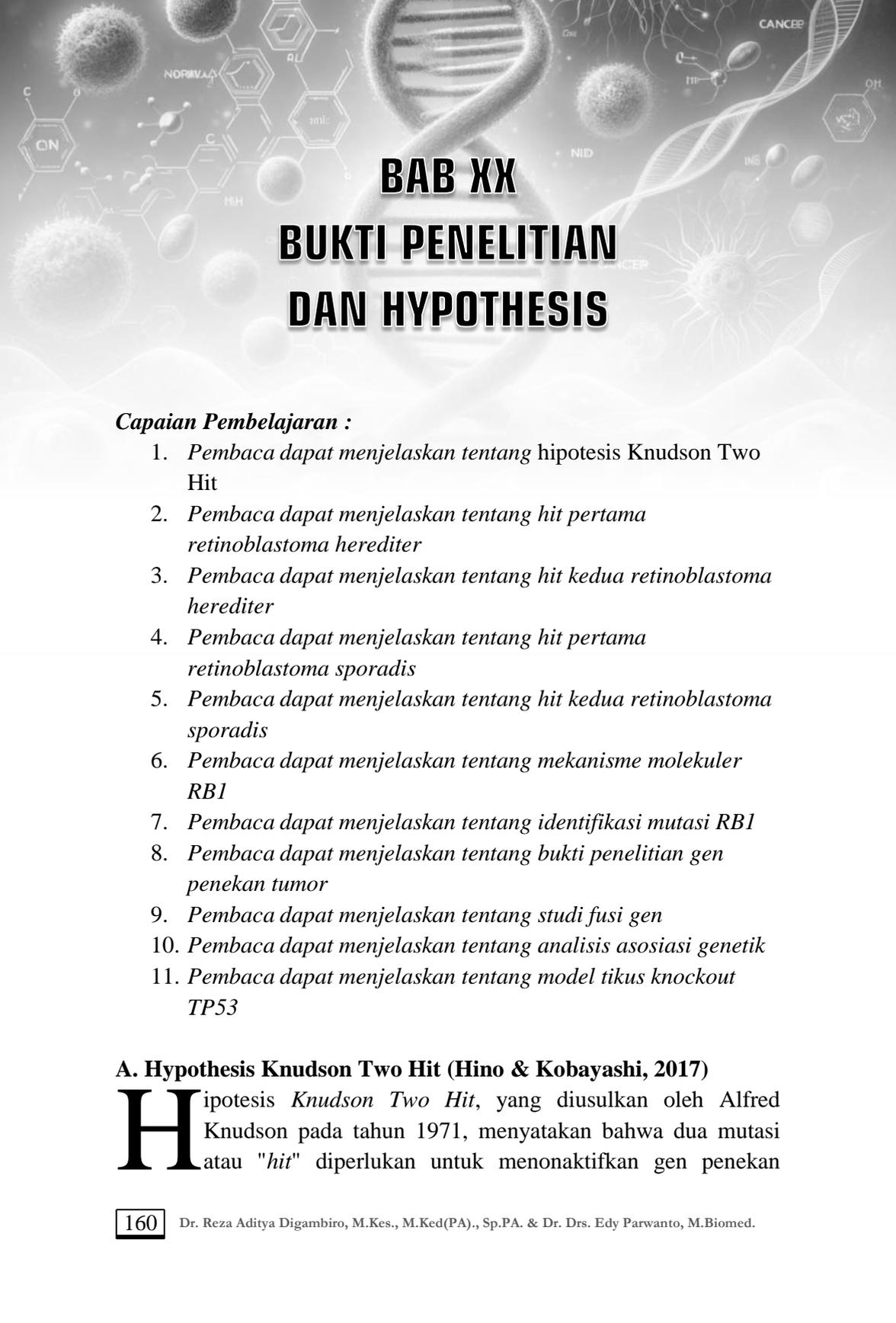
2. Uji Klinis OPTIMAL (CTONG-0802) (Chen et al., 2013)

- **Desain:** Uji klinis fase III yang membandingkan erlotinib dengan kemoterapi standar pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.
- **Hasil:** Erlotinib menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam PFS dibandingkan dengan kemoterapi. Pasien yang menerima erlotinib juga memiliki profil toksisitas yang lebih baik.
- **Mekanisme Molekuler:** Penghambatan EGFR oleh erlotinib mengurangi proliferasi sel kanker dan meningkatkan apoptosis pada sel dengan mutasi EGFR.
- **Aplikasi Klinis:** Erlotinib digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR, memberikan alternatif yang efektif dan lebih spesifik dibandingkan dengan kemoterapi tradisional.

Uji klinis yang menguji terapi target seperti Trastuzumab dan Erlotinib telah memberikan hasil yang signifikan dalam pengobatan kanker payudara HER2-positif dan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) dengan mutasi EGFR. Contoh-contoh uji klinis seperti HERA, CLEOPATRA, IPASS, dan OPTIMAL menunjukkan bagaimana terapi target ini meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan, serta menawarkan profil toksisitas yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi tradisional. Penelitian ini telah mengubah pendekatan pengobatan kanker, memungkinkan terapi yang lebih dipersonalisasi dan efektif berdasarkan profil genetik tumor pasien.

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang Pembaca dapat menjelaskan tentang uji terapi target
2. Jelaskan tentang trastuzumab (Herceptin)
3. Jelaskan tentang mekanisme kerja trastuzumab
4. Jelaskan tentang uji klinis trastuzumab
5. Jelaskan tentang erlotinib
6. Jelaskan tentang mekanisme kerja erlotinib
7. Jelaskan tentang uji klinis erlotinib



BAB XX

BUKTI PENELITIAN DAN HYPOTHESIS

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hipotesis Knudson Two Hit*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hit pertama retinoblastoma herediter*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hit kedua retinoblastoma herediter*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hit pertama retinoblastoma sporadis*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hit kedua retinoblastoma sporadis*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme molekuler RB1*
7. *Pembaca dapat menjelaskan tentang identifikasi mutasi RB1*
8. *Pembaca dapat menjelaskan tentang bukti penelitian gen penekan tumor*
9. *Pembaca dapat menjelaskan tentang studi fusi gen*
10. *Pembaca dapat menjelaskan tentang analisis asosiasi genetik*
11. *Pembaca dapat menjelaskan tentang model tikus knockout TP53*

A. Hypothesis Knudson Two Hit (Hino & Kobayashi, 2017)

Hipotesis *Knudson Two Hit*, yang diusulkan oleh Alfred Knudson pada tahun 1971, menyatakan bahwa dua mutasi atau "*hit*" diperlukan untuk menonaktifkan gen penekan

tumor dan memulai proses tumorigenesis. Hipotesis ini berasal dari pengamatan Knudson terhadap retinoblastoma, sebuah kanker mata anak-anak, yang menunjukkan bahwa ada dua bentuk penyakit: satu yang terjadi sporadis dan satu lagi yang bersifat hereditas.

B. Penjelasan Hipotesis

1. **Hit Pertama:** Mutasi germline atau bawaan pada satu alel gen penekan tumor. Individu yang mewarisi mutasi ini memiliki satu salinan gen yang tidak berfungsi sejak lahir.
2. **Hit Kedua:** Mutasi somatik yang terjadi kemudian dalam hidup, yang mempengaruhi alel kedua dari gen yang sama. Mutasi ini mengakibatkan hilangnya fungsi total dari gen penekan tumor tersebut.

C. Gen Retinoblastoma (RB1) [Click or tap here to enter text.](#)

Gen RB1 adalah gen penekan tumor pertama yang diidentifikasi, dan ini adalah gen yang terlibat dalam pengendalian siklus sel. Penemuan gen ini mengkonfirmasi hipotesis Knudson.

1. Retinoblastoma Herediter

- **Hit Pertama:** Mutasi germline pada salah satu alel gen RB1 yang diwariskan dari orang tua. Individu dengan mutasi ini memiliki risiko tinggi untuk mengembangkan retinoblastoma karena hanya satu mutasi somatik tambahan yang diperlukan untuk menonaktifkan alel kedua.
- **Hit Kedua:** Mutasi somatik pada alel kedua RB1 yang terjadi dalam sel retina, yang menyebabkan hilangnya fungsi total RB1 dan memicu perkembangan retinoblastoma.

2. Retinoblastoma Sporadis

- **Hit Pertama:** Mutasi somatik pertama pada salah satu alel gen RB1 dalam sel retina.
- **Hit Kedua:** Mutasi somatik kedua pada alel gen RB1 yang lain dalam sel retina yang sama, mengakibatkan hilangnya fungsi total RB1 dan memulai tumorigenesis.

D. Mekanisme Molekuler RB1

1. **Fungsi RB1:** Protein RB1 (pRb) mengatur transisi dari fase G1 ke fase S dalam siklus sel dengan mengikat dan menginaktivasi faktor transkripsi E2F. Ketika pRb terfosforilasi, E2F dilepaskan dan mengaktifkan ekspresi gen yang diperlukan untuk sintesis DNA.
2. **Hilangan Fungsi RB1:** Mutasi pada kedua alel RB1 mengakibatkan hilangnya kontrol siklus sel, memungkinkan sel untuk membelah tanpa regulasi dan mengakumulasi mutasi lebih lanjut yang mendorong perkembangan kanker.

E. Penelitian dan Aplikasi Klinis RB1

1. Identifikasi Mutasi RB1

- **Metode:** Analisis genetik pada keluarga dengan riwayat retinoblastoma dan pasien sporadis mengidentifikasi mutasi pada gen RB1.
- **Hasil:** Mutasi germline pada RB1 ditemukan pada hampir semua kasus retinoblastoma herediter, sedangkan dua mutasi somatik pada RB1 ditemukan pada kasus sporadis.

2. Skrining Genetik

- **Skrining Keluarga:** Tes genetik untuk mutasi RB1 pada anggota keluarga yang berisiko tinggi memungkinkan deteksi dini dan pemantauan ketat untuk mengidentifikasi perkembangan tumor pada tahap awal.
- **Prenatal Diagnosis:** Tes genetik prenatal dapat digunakan untuk mengidentifikasi mutasi RB1 pada janin, memungkinkan intervensi dini dan pengelolaan risiko.

3. Perawatan dan Prognosis

- **Terapi Fokus:** Pengobatan retinoblastoma termasuk krioterapi, termoterapi, radioterapi, dan kemoterapi untuk menghancurkan sel tumor sambil mempertahankan penglihatan.

- **Enukleasi:** Pada kasus yang parah atau tidak responsif terhadap terapi lain, enukleasi (pengangkatan mata) dapat diperlukan untuk mencegah penyebaran kanker.

F. Ekstensi Hipotesis: Aplikasi pada Gen Penekan Tumor Lain

Hipotesis *Knudson Two Hit* juga berlaku untuk gen penekan tumor lainnya selain RB1, seperti TP53, BRCA1, dan BRCA2 (Ponder et al., 2000).

1. TP53 dan Sindrom Li-Fraumeni

- **Hit Pertama:** Mutasi germline pada satu alel TP53.
- **Hit Kedua:** Mutasi somatik pada alel kedua TP53 dalam berbagai jenis sel, menyebabkan berbagai kanker yang terjadi pada usia muda pada individu dengan sindrom Li-Fraumeni (Rocca et al., 2022).

2. BRCA1/BRCA2 dan Kanker Payudara/Ovarium

- **Hit Pertama:** Mutasi germline pada satu alel BRCA1 atau BRCA2.
- **Hit Kedua:** Mutasi somatik pada alel kedua BRCA1 atau BRCA2 dalam sel epitel payudara atau ovarium, menyebabkan hilangnya fungsi perbaikan DNA dan perkembangan kanker (Drost & Jonkers, 2009; Ponder et al., 2000).

Hipotesis *Knudson Two Hit* menyatakan bahwa dua mutasi diperlukan untuk menonaktifkan gen penekan tumor dan memulai proses tumorigenesis. Penemuan gen retinoblastoma (RB1) memberikan bukti kuat untuk hipotesis ini dan menunjukkan bagaimana hilangnya fungsi RB1 menyebabkan perkembangan retinoblastoma. Identifikasi mutasi pada gen penekan tumor lainnya seperti TP53 dan BRCA1/BRCA2 memperluas penerapan hipotesis ini dan membantu dalam memahami mekanisme molekuler kanker serta mengembangkan strategi skrining dan terapi yang lebih efektif. Penelitian ini berkontribusi pada pendekatan yang lebih dipersonalisasi dalam diagnosis dan pengobatan kanker.

G. Bukti Penelitian Gen Penekan Tumor

Penelitian mengenai gen penekan tumor mencakup berbagai metodologi untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari perkembangan kanker dan untuk mengembangkan strategi terapi yang efektif. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang metodologi yang digunakan dalam penelitian gen penekan tumor, disertai contoh-contoh dan aplikasinya dalam penelitian nyata hingga biologi molekulernya.

1. Studi Fusi Gen

Studi fusi gen melibatkan identifikasi gen fusi yang dihasilkan dari translokasi kromosom atau rekombinasi yang tidak normal. Gen fusi dapat menghasilkan protein yang memiliki aktivitas onkogenik atau mengganggu fungsi gen penekan tumor.

Contoh: Gen Fusi BCR-ABL (Patel et al., 2020; Uffelman et al., 2021)

- **Latar Belakang:** Gen fusi BCR-ABL dihasilkan dari translokasi kromosom t(9;22), yang dikenal sebagai kromosom Philadelphia, yang umum ditemukan pada leukemia mieloid kronis (CML).
- **Mekanisme Molekuler:** Protein BCR-ABL memiliki aktivitas tirosin kinase yang konstitutif, yang mengaktifkan jalur sinyal proliferasi dan kelangsungan hidup sel.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Identifikasi:** Analisis karyotipe dan FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) mengidentifikasi kromosom Philadelphia pada pasien CML.
 - **Terapi Target:** Imatinib (*Gleevec*), inhibitor tirosin kinase yang menargetkan BCR-ABL, telah menunjukkan efektivitas tinggi dalam mengobati CML.
 - **Aplikasi Klinis:** Imatinib digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pasien CML dengan gen fusi BCR-ABL, meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien.

2. Analisis Asosiasi Genetik

Analisis asosiasi genetik melibatkan identifikasi hubungan antara varian genetik tertentu dan risiko kanker dalam populasi melalui studi asosiasi seluruh genom (GWAS).

Contoh: Mutasi BRCA1/BRCA2 (Uffelman et al., 2021)

- **Latar Belakang:** Mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium.
- **Metodologi:** GWAS menggunakan SNP array untuk mengidentifikasi varian genetik yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker dalam populasi besar.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Identifikasi Mutasi:** Analisis GWAS pada populasi Eropa dan Ashkenazi menunjukkan prevalensi tinggi mutasi BRCA1/BRCA2 pada pasien dengan kanker payudara dan ovarium.
 - **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 digunakan untuk skrining individu yang berisiko tinggi, memungkinkan pencegahan dan intervensi dini seperti mastektomi profilaksis atau ooforektomi.

3. Analisis Linkage

Analisis *linkage* melibatkan studi keluarga besar untuk mengidentifikasi lokus genetik yang terkait dengan penyakit melalui analisis pola pewarisan.

Contoh: Gen RB1 pada Retinoblastoma (Yun et al., 2011)

- **Latar Belakang:** Retinoblastoma adalah kanker mata anak-anak yang dapat diwariskan dalam keluarga.
- **Metodologi:** Analisis *linkage* menggunakan marker genetik untuk menemukan lokus genetik yang co-segregasi dengan penyakit dalam keluarga dengan riwayat retinoblastoma.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Identifikasi:** Analisis *linkage* pada keluarga dengan riwayat retinoblastoma mengidentifikasi gen RB1 pada kromosom 13q14.

- **Aplikasi Klinis:** Skrining genetik untuk mutasi RB1 memungkinkan deteksi dini dan pemantauan ketat untuk mengidentifikasi perkembangan tumor pada tahap awal.

4. Model Tikus Knockout

Model tikus knockout digunakan untuk mempelajari fungsi gen penekan tumor in vivo dengan menghapus atau menonaktifkan gen tertentu dalam tikus.

Contoh: Tikus Knockout TP53 (Patra, 2018)

- **Latar Belakang:** Gen TP53 mengkode protein p53, yang berfungsi sebagai penjaga genom dengan mengatur siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis.
- **Metodologi:** Menggunakan teknologi rekombinasi homolog atau CRISPR/Cas9 untuk membuat tikus *knockout* TP53 yang kehilangan fungsi gen p53.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Fenotip:** Tikus knockout TP53 menunjukkan peningkatan insidensi berbagai jenis kanker, termasuk limfoma, osteosarkoma, dan kanker paru-paru.
 - **Aplikasi Klinis:** Model tikus TP53 digunakan untuk menguji terapi yang menargetkan jalur p53 dan untuk memahami mekanisme resistensi terhadap terapi.

5. Uji Klinis Inhibitor PARP

Inhibitor PARP digunakan untuk mengobati kanker pada pasien dengan mutasi gen penekan tumor yang terkait dengan defisiensi perbaikan DNA, seperti BRCA1/BRCA2.

Contoh: Uji Klinis Olaparib (Disilvestro et al., 2022)

- **Latar Belakang:** Olaparib adalah inhibitor PARP yang mengeksploitasi kelemahan dalam perbaikan DNA pada sel kanker dengan mutasi BRCA1/BRCA2.
- **Mekanisme Molekuler:** Olaparib menghambat aktivitas PARP, menyebabkan akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel pada

sel kanker dengan defisiensi perbaikan DNA rekombinasi homolog.

- **Penelitian Nyata:**

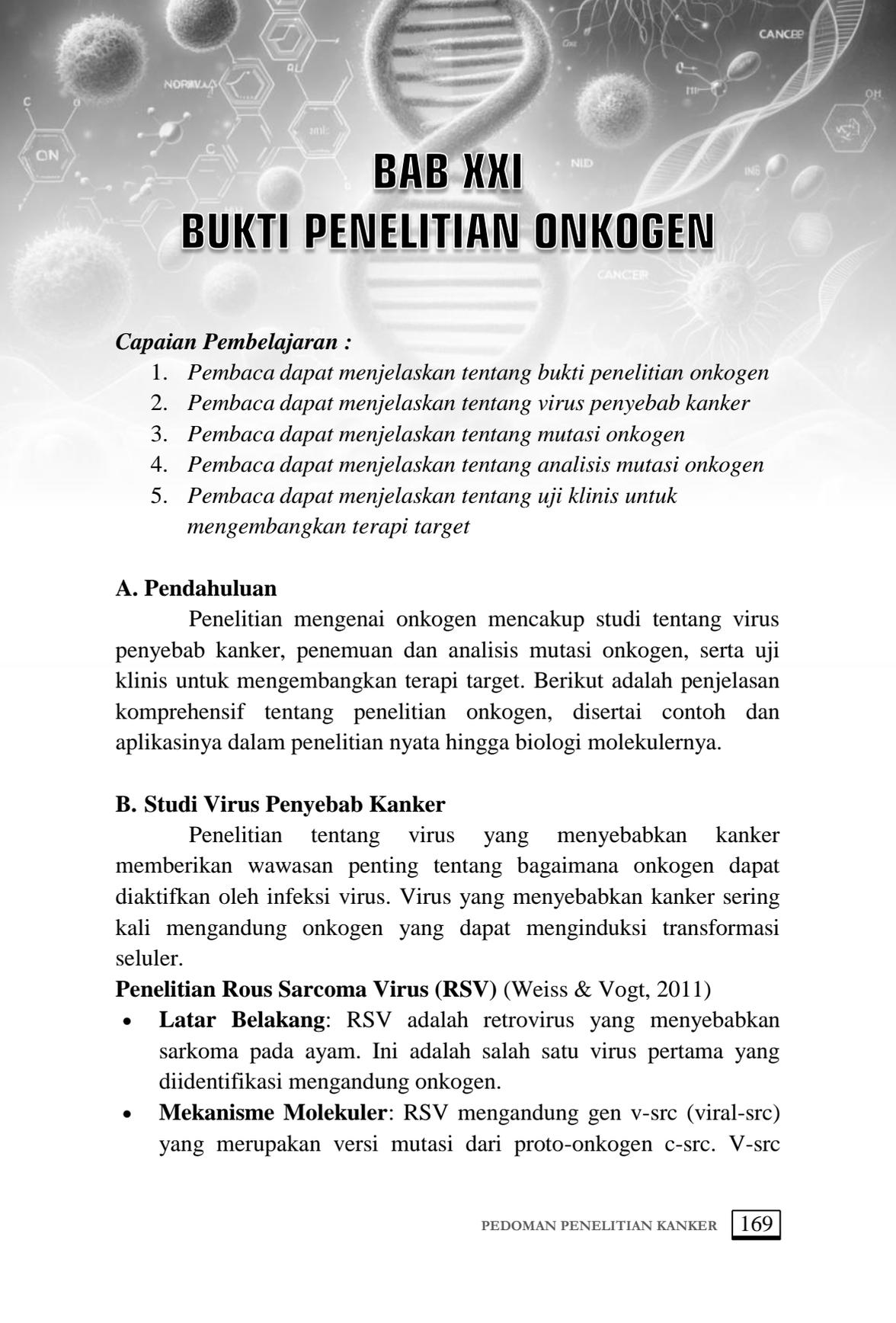
- **Studi SOLO-1:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi efektivitas olaparib sebagai terapi pemeliharaan pada pasien dengan kanker ovarium lanjut yang memiliki mutasi BRCA1/BRCA2 (Disilvestro et al., 2022).
- **Hasil:** Olaparib secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) dibandingkan dengan plasebo. Median PFS pada kelompok olaparib adalah 56 bulan, dibandingkan dengan 13,8 bulan pada kelompok plasebo.
- **Aplikasi Klinis:** Olaparib disetujui sebagai terapi pemeliharaan untuk pasien dengan kanker ovarium lanjut yang memiliki mutasi BRCA, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan terapi lainnya.

Penelitian mengenai gen penekan tumor mencakup berbagai metodologi seperti studi fusi, analisis asosiasi, dan analisis linkage, serta penggunaan model tikus knockout dan uji klinis inhibitor PARP. Contoh nyata seperti identifikasi gen fusi BCR-ABL, mutasi BRCA1/BRCA2 melalui GWAS, analisis linkage untuk gen RB1 pada retinoblastoma, penggunaan tikus knockout TP53, dan uji klinis olaparib menunjukkan bagaimana pendekatan ini memberikan wawasan mendalam tentang mekanisme molekuler kanker dan mendukung pengembangan strategi diagnosis dan terapi yang lebih efektif. Penelitian ini berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik tentang biologi kanker dan penerapan penemuan ini dalam klinis untuk pencegahan dan pengobatan kanker.

H. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang hipotesis Knudson Two Hit
2. Jelaskan tentang hit pertama retinoblastoma herediter
3. Jelaskan tentang hit kedua retinoblastoma herediter
4. Jelaskan tentang hit pertama retinoblastoma sporadis

5. Jelaskan tentang hit kedua retinoblastoma sporadis
6. Jelaskan tentang mekanisme molekuler RB1
7. Jelaskan tentang identifikasi mutasi RB1
8. Jelaskan tentang bukti penelitian gen penekan tumor
9. Jelaskan tentang studi fusi gen
10. Jelaskan tentang analisis asosiasi genetik
11. Jelaskan tentang model tikus knockout TP53



BAB XXI

BUKTI PENELITIAN ONKOGEN

Capaian Pembelajaran :

1. Pembaca dapat menjelaskan tentang bukti penelitian onkogen
2. Pembaca dapat menjelaskan tentang virus penyebab kanker
3. Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi onkogen
4. Pembaca dapat menjelaskan tentang analisis mutasi onkogen
5. Pembaca dapat menjelaskan tentang uji klinis untuk mengembangkan terapi target

A. Pendahuluan

Penelitian mengenai onkogen mencakup studi tentang virus penyebab kanker, penemuan dan analisis mutasi onkogen, serta uji klinis untuk mengembangkan terapi target. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang penelitian onkogen, disertai contoh dan aplikasinya dalam penelitian nyata hingga biologi molekulernya.

B. Studi Virus Penyebab Kanker

Penelitian tentang virus yang menyebabkan kanker memberikan wawasan penting tentang bagaimana onkogen dapat diaktifkan oleh infeksi virus. Virus yang menyebabkan kanker sering kali mengandung onkogen yang dapat menginduksi transformasi seluler.

Penelitian Rous Sarcoma Virus (RSV) (Weiss & Vogt, 2011)

- **Latar Belakang:** RSV adalah retrovirus yang menyebabkan sarkoma pada ayam. Ini adalah salah satu virus pertama yang diidentifikasi mengandung onkogen.
- **Mekanisme Molekuler:** RSV mengandung gen v-src (viral-src) yang merupakan versi mutasi dari proto-onkogen c-src. V-src

mengkode tirosin kinase yang konstitutif aktif, yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali.

- **Penelitian Nyata:**

- **Penemuan:** Howard Temin dan David Baltimore menemukan RSV pada tahun 1970-an, menunjukkan bahwa virus dapat membawa gen yang menyebabkan kanker.
- **Studi Transformasi:** Penelitian pada sel kultur yang diinfeksi RSV menunjukkan transformasi sel normal menjadi sel kanker, yang mendukung peran v-src sebagai onkogen.
- **Aplikasi Klinis:** Penemuan ini membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut tentang bagaimana virus dapat menyebabkan kanker pada manusia, seperti Human Papillomavirus (HPV) dan Hepatitis B Virus (HBV).

C. Penemuan dan Analisis Mutasi Onkogen

Penemuan mutasi onkogen dalam berbagai jenis kanker adalah langkah penting dalam memahami mekanisme molekuler kanker dan mengembangkan terapi target.

1. Penelitian HER2 pada Kanker Payudara (Ménard et al., 2003)

- **Latar Belakang:** HER2 adalah reseptor tirosin kinase yang diekspresikan berlebihan pada sekitar 20-30% kanker payudara. Amplifikasi dan overekspresi HER2 terkait dengan prognosis yang buruk.
- **Mekanisme Molekuler:** Overekspresi HER2 mengarah pada aktivasi jalur sinyal proliferasi dan kelangsungan hidup sel seperti PI3K/AKT dan MAPK.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Identifikasi:** Studi pada tahun 1980-an mengidentifikasi amplifikasi gen HER2 pada pasien dengan kanker payudara.
 - **Studi Klinis:** Uji klinis trastuzumab (*Herceptin*) menunjukkan bahwa menghambat HER2 dengan antibodi monoklonal meningkatkan kelangsungan hidup bebas

penyakit dan keseluruhan pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif.

- **Aplikasi Klinis:** Trastuzumab menjadi bagian standar dari terapi kanker payudara HER2-positif, baik dalam pengaturan adjuvan maupun metastatik.

2. Penelitian EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) (Hsu et al., 2018)

- **Latar Belakang:** EGFR adalah reseptor tirosin kinase yang sering bermutasi pada NSCLC. Mutasi seperti L858R dan delesi exon 19 menyebabkan aktivasi konstitutif EGFR.
- **Mekanisme Molekuler:** Mutasi EGFR mengaktifkan jalur sinyal hilir seperti RAS/RAF/MEK/ERK dan PI3K/AKT, yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Identifikasi:** Studi pada awal 2000-an mengidentifikasi mutasi EGFR pada pasien NSCLC yang merespons inhibitor tirosin kinase (TKI) seperti gefitinib dan erlotinib.
 - **Studi Klinis:** Uji klinis IPASS menunjukkan bahwa gefitinib meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR dibandingkan dengan kemoterapi.
 - **Aplikasi Klinis:** Gefitinib dan erlotinib digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR, mengubah pendekatan pengobatan dari kemoterapi non-spesifik menjadi terapi yang lebih ditargetkan.

3. Penelitian KRAS pada Berbagai Jenis Kanker (Jang et al., 2009; Ni Nyoman et al., 2022; Zhang et al., 2021)

- **Latar Belakang:** KRAS adalah protein GTPase yang terlibat dalam jalur sinyal RAS/MAPK. Mutasi pada kodon 12, 13, dan 61 menyebabkan aktivasi konstitutif KRAS.
- **Mekanisme Molekuler:** Aktivasi konstitutif KRAS mengaktifkan jalur hilir seperti RAF/MEK/ERK dan

PI3K/AKT, yang mendorong proliferasi dan resistensi terhadap apoptosis.

- **Penelitian Nyata:**

- **Identifikasi:** Mutasi KRAS sering ditemukan pada kanker kolorektal, pankreas, dan paru-paru.
- **Studi Klinis:** Studi menunjukkan bahwa mutasi KRAS dikaitkan dengan resistensi terhadap inhibitor EGFR seperti cetuximab pada kanker kolorektal.
- **Aplikasi Klinis:** Tes genetik untuk mutasi KRAS digunakan untuk memandu keputusan terapi pada pasien dengan kanker kolorektal, menghindari penggunaan inhibitor EGFR pada pasien dengan *mutasi KRAS*.

D. Uji Klinis untuk Mengembangkan Terapi Target

Uji klinis adalah langkah penting dalam mengembangkan dan mengevaluasi efektivitas terapi target yang menargetkan onkogen spesifik.

1. Penelitian Trastuzumab (*Herceptin*) untuk HER2-Positif Kanker Payudara

- **Studi HERA (*Herceptin Adjuvant*)** (Goldhirsch et al., 2012):
 - **Desain:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif setelah operasi dan kemoterapi.
 - **Hasil:** Trastuzumab mengurangi risiko kekambuhan sebesar 50% dan meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit.
 - **Aplikasi Klinis:** Trastuzumab menjadi bagian standar terapi untuk pasien dengan kanker payudara HER2-positif, baik dalam pengaturan adjuvan maupun metastatik.

2. Penelitian Erlotinib (*Tarceva*) untuk NSCLC dengan Mutasi EGFR

- **Studi OPTIMAL (CTONG-0802)** (Chen et al., 2013):

- **Desain:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi erlotinib dibandingkan dengan kemoterapi standar pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.
- **Hasil:** Erlotinib menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup bebas progresi dibandingkan dengan kemoterapi.
- **Aplikasi Klinis:** Erlotinib digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR.

Penelitian mengenai onkogen mencakup studi tentang virus penyebab kanker, penemuan dan analisis mutasi onkogen, serta uji klinis untuk mengembangkan terapi target. Contoh nyata seperti studi RSV, penemuan HER2 pada kanker payudara, mutasi EGFR pada NSCLC, dan mutasi KRAS pada berbagai jenis kanker menunjukkan bagaimana pemahaman tentang onkogen dapat diterjemahkan ke dalam strategi pengobatan yang efektif. Uji klinis untuk terapi target seperti trastuzumab dan erlotinib telah mengubah pendekatan pengobatan kanker, memungkinkan terapi yang lebih dipersonalisasi dan meningkatkan hasil klinis bagi pasien kanker. Penelitian ini tidak hanya membantu dalam memahami biologi kanker tetapi juga dalam mengembangkan dan menguji strategi terapeutik baru yang lebih efektif.

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang bukti penelitian onkogen
2. Jelaskan tentang virus penyebab kanker
3. Jelaskan tentang mutasi onkogen
4. Jelaskan tentang analisis mutasi onkogen
5. Jelaskan tentang uji klinis untuk mengembangkan terapi target

BAB XXII

INDIKATOR UJI KLINIS KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang indikator uji klinis kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang overall survival*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang progression free survival*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi klinis overall survival*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang implikasi biologi molekuler overall survival*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi klinis free survival*
7. *Pembaca dapat menjelaskan tentang implikasi klinis free survival*

A. Pendahuluan

Overall Survival (OS) dan **Progression Free Survival (PFS)** adalah indikator penting dalam uji klinis untuk mengukur efektivitas terapi kanker. OS mengukur keseluruhan waktu bertahan hidup pasien, sementara PFS mengukur waktu tanpa perkembangan penyakit. Keduanya memberikan wawasan kritis tentang bagaimana terapi mempengaruhi hasil jangka panjang dan kontrol penyakit pada pasien kanker (Issa et al., 2020).

B. Overall Survival (OS)

Overall Survival (OS) adalah waktu total dari awal pengobatan hingga kematian pasien, terlepas dari penyebabnya. OS adalah indikator utama dalam banyak uji klinis karena mencerminkan

keuntungan nyata dari suatu terapi dalam memperpanjang hidup pasien (Disilvestro et al., 2022).

1. Pengukuran OS

- **Metode:** OS diukur dari tanggal mulai terapi atau diagnosis hingga tanggal kematian dari sebab apapun.
- **Analisis:** Analisis OS sering dilakukan menggunakan kurva Kaplan-Meier dan uji log-rank untuk membandingkan kelompok terapi dan kontrol.

2. Contoh Penelitian

- **Trastuzumab pada Kanker Payudara HER2-Positif** (Dean, 2015)
 - **Studi HERA:** Uji klinis fase III HERA mengevaluasi trastuzumab sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien yang menerima trastuzumab memiliki OS yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol (Goldhirsch et al., 2012).
 - **Hasil:** Studi ini menunjukkan peningkatan OS yang signifikan dengan pengurangan risiko kematian sekitar 34% pada kelompok yang menerima trastuzumab dibandingkan dengan kelompok plasebo.
- **Nivolumab pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC)** (Brahmer et al., 2015)
 - **Studi CheckMate-017:** Uji klinis fase III yang membandingkan nivolumab, sebuah inhibitor PD-1, dengan docetaxel pada pasien NSCLC yang telah mengalami kegagalan terapi sebelumnya.
 - **Hasil:** Pasien yang menerima nivolumab menunjukkan peningkatan OS dibandingkan dengan mereka yang menerima docetaxel, dengan median OS 12,2 bulan versus 9,4 bulan.

C. Progression Free Survival (PFS)

Progression Free Survival (PFS) adalah waktu dari awal pengobatan hingga perkembangan penyakit atau kematian. PFS adalah indikator utama dalam banyak uji klinis karena mencerminkan efektivitas terapi dalam menghambat pertumbuhan dan penyebaran kanker (Issa et al., 2020).

1. Pengukuran PFS

- **Metode:** PFS diukur dari tanggal mulai terapi hingga tanggal perkembangan penyakit yang terdeteksi melalui radiologi atau kematian.
- **Analisis:** Analisis PFS juga dilakukan menggunakan kurva Kaplan-Meier dan uji log-rank untuk membandingkan kelompok terapi dan kontrol.

2. Contoh Penelitian

- **Olaparib pada Kanker Ovarium dengan Mutasi BRCA** (Disilvestro et al., 2022)
 - **Studi SOLO-1:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi olaparib sebagai terapi pemeliharaan pada pasien dengan kanker ovarium lanjut yang memiliki mutasi BRCA.
 - **Hasil:** Olaparib secara signifikan meningkatkan PFS dibandingkan dengan plasebo. Median PFS pada kelompok olaparib adalah 56 bulan dibandingkan dengan 13,8 bulan pada kelompok plasebo.
- **Pembrolizumab pada Kanker Kepala dan Leher** (Harrington et al., 2022)
 - **Studi KEYNOTE-048:** Uji klinis fase III yang mengevaluasi pembrolizumab, sebuah inhibitor PD-1, sebagai terapi lini pertama pada kanker kepala dan leher skuamos.
 - **Hasil:** Pembrolizumab menunjukkan peningkatan PFS dibandingkan dengan kemoterapi standar, terutama pada pasien dengan ekspresi PD-L1 yang tinggi. Median PFS pada kelompok pembrolizumab adalah 4,9 bulan

dibandingkan dengan 3,5 bulan pada kelompok kemoterapi.

D. Aplikasi Klinis dan Implikasi Biologi Molekuler OS dan PFS

1. Evaluasi Efektivitas Terapi

- **OS dan PFS sebagai *Endpoints*:** OS dan PFS digunakan sebagai endpoints utama dalam uji klinis untuk mengevaluasi efektivitas terapi baru. Perubahan dalam OS dan PFS dapat menunjukkan sejauh mana terapi memperpanjang hidup pasien dan mengendalikan penyakit (Delgado & Guddati, 2021).
- **Biomarker untuk Respon Terapi:** Penelitian molekuler sering kali menggunakan biomarker spesifik, seperti mutasi genetik atau ekspresi protein, untuk memprediksi respons terapi dan mengoptimalkan pengobatan.

2. Pengembangan Terapi Target

- **Trastuzumab dan HER2:** Peningkatan OS dan PFS pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif menunjukkan efektivitas trastuzumab dalam menargetkan HER2, sebuah reseptor tirosin kinase yang sering diekspresikan secara berlebihan (Dean, 2015).
- **Erlotinib dan EGFR:** Peningkatan PFS pada pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR menunjukkan efektivitas erlotinib dalam menghambat aktivitas tirosin kinase EGFR, yang mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel kanker (Chen et al., 2013).

Overall Survival (OS) dan *Progression Free Survival* (PFS) adalah indikator penting dalam uji klinis untuk mengukur efektivitas terapi kanker. OS mengukur keseluruhan waktu bertahan hidup pasien, sementara PFS mengukur waktu tanpa perkembangan penyakit. Contoh nyata seperti penggunaan trastuzumab pada kanker payudara HER2-positif dan olaparib pada kanker ovarium dengan mutasi BRCA menunjukkan bagaimana indikator ini digunakan untuk mengevaluasi dan mengembangkan terapi target. Penelitian ini berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik tentang biologi

molekuler kanker dan penerapan penemuan ini dalam klinis untuk meningkatkan hasil pasien.

E. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang indikator uji klinis kanker
2. Jelaskan tentang overall survival
3. Jelaskan tentang progression free survival
4. Jelaskan tentang aplikasi klinis overall survival
5. Jelaskan tentang implikasi biologi molekuler overall survival
6. Jelaskan tentang aplikasi klinis free survival
7. Jelaskan tentang implikasi klinis free survival



BAB XXIII

PENYEBAB KANKER

Capaian Pembelajaran :

1. *Pembaca dapat menjelaskan tentang penyebab kanker*
2. *Pembaca dapat menjelaskan tentang rokok menyebabkan kanker*
3. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme molekuler tentang rokok menyebabkan kanker*
4. *Pembaca dapat menjelaskan tentang karsinogen dalam rokok*
5. *Pembaca dapat menjelaskan tentang mutasi genetik yang diinduksi oleh rokok*
6. *Pembaca dapat menjelaskan tentang hasil penelitian rokok dan kanker paru-paru*
7. *Pembaca dapat menjelaskan tentang model hewan untuk tumorigenesis*
8. *Pembaca dapat menjelaskan tentang pembuatan tikus transgenik*

A. Bagaimana Rokok Menyebabkan Kanker

Rokok adalah salah satu penyebab utama kanker, terutama kanker paru-paru. Rokok mengandung lebih dari 7.000 bahan kimia, dengan banyak di antaranya bersifat karsinogenik. Bahan-bahan karsinogen dalam rokok dapat menyebabkan mutasi genetik dan merusak DNA, yang kemudian memicu perkembangan kanker.

B. Mekanisme Molekuler Bagaimana Rokok Menyebabkan Kanker (Di Cicco et al., 2016; Gibbons et al., 2014)

1. Paparan Karsinogen dalam Rokok

- **Benzo[a]pyrene:** Salah satu karsinogen utama dalam rokok. Ketika dihirup, benzo[a]pyrene dimetabolisme dalam tubuh menjadi benzo[a]pyrene diol epoxide, yang dapat mengikat DNA dan menyebabkan aduk DNA (DNA adducts).
- **Nitrosamin:** Senyawa ini juga ditemukan dalam asap rokok dan dikenal dapat menyebabkan mutasi genetik dengan merusak basa DNA.
- **Formaldehida:** Zat ini dapat menyebabkan cross-linking antara molekul DNA, menghambat replikasi DNA dan menyebabkan mutasi.

2. Mutasi Genetik yang Diinduksi oleh Rokok (Gibbons et al., 2014)

- **Mutasi pada Gen KRAS:** KRAS adalah gen yang mengkode protein yang terlibat dalam jalur sinyal RAS/MAPK, yang mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel. Mutasi pada kodon 12, 13, dan 61 KRAS sering ditemukan pada kanker paru-paru yang disebabkan oleh rokok.
- **Mutasi pada Gen TP53:** TP53 adalah gen penekan tumor yang mengkode protein p53, yang berfungsi sebagai "penjaga genom" dengan mengatur perbaikan DNA dan apoptosis. Mutasi pada TP53 sering ditemukan pada kanker paru-paru perokok dan dapat menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel dan akumulasi mutasi lebih lanjut.

3. Kerusakan DNA dan Respons Seluler (Sen et al., 2012)

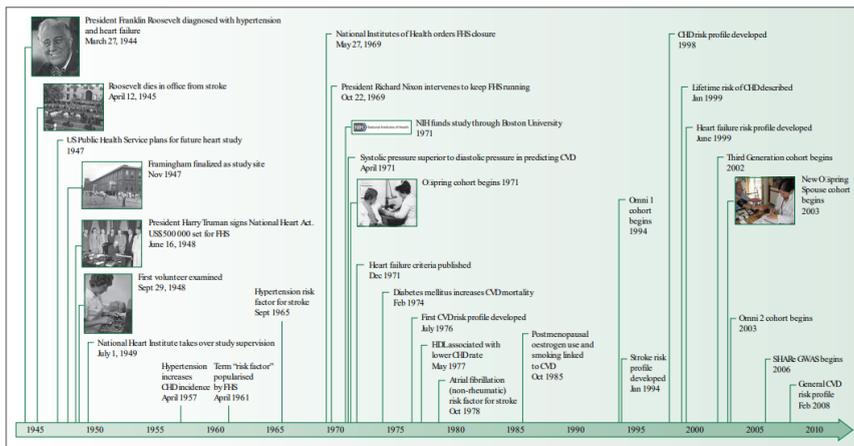
- **Pembentukan DNA Adducts:** Karsinogen seperti benzo[a]pyrene diol epoxide mengikat DNA, menyebabkan pembentukan DNA adducts yang mengganggu replikasi DNA dan menyebabkan mutasi.
- **Stres Oksidatif:** Bahan kimia dalam rokok dapat menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif, merusak DNA, protein, dan lipid seluler.

- **Aktivasi Jalur Sinyal Proliferasi:** Mutasi pada KRAS atau TP53 dapat mengaktifkan jalur sinyal yang mendorong proliferasi sel dan menghambat apoptosis, mempromosikan perkembangan kanker.

C. Penelitian Nyata tentang Rokok dan Kanker Paru-Paru

1. Studi Epidemiologi

- **Studi British Doctors:** Penelitian ini menunjukkan bahwa merokok secara signifikan meningkatkan risiko kanker paru-paru. Dalam penelitian ini, dokter yang merokok memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker paru-paru dibandingkan dengan non-perokok (Di Cicco et al., 2016).
- **Studi Framingham Heart:** Studi ini juga menunjukkan bahwa merokok adalah faktor risiko utama untuk kanker paru-paru dan penyakit kardiovaskular (Mahmood, 2014).



Gambar 27. Framingham Heart Study: FHS = Framingham Heart Study. CHD = penyakit jantung koroner. NIH = National Institutes of Health. CVD = penyakit kardiovaskular. SHARe = SNP Health Association Resource. GWAS = studi asosiasi genome-wide. Foto-foto direproduksi dengan izin dari Franklin D. Roosevelt Library, US Library of Congress, dan National Institutes of Health, serta dengan izin dari National Heart, Lung, and Blood Institute (Mahmood, 2014).

2. Analisis Genetik

- **Identifikasi Mutasi KRAS dan TP53:** Analisis genetik pada pasien kanker paru-paru menunjukkan bahwa mutasi pada KRAS dan TP53 lebih sering ditemukan pada perokok dibandingkan non-perokok. Mutasi KRAS, khususnya pada kodon 12, sering dikaitkan dengan paparan karsinogen dalam rokok (Jang et al., 2009).
- **Profil Mutasi pada Kanker Paru-Paru:** Penelitian menggunakan teknologi sequencing telah menunjukkan profil mutasi spesifik pada kanker paru-paru perokok, termasuk mutasi pada KRAS, TP53, dan gen-gen lain yang terlibat dalam jalur sinyal seluler (Zhang et al., 2021).

3. Model Hewan

- **Studi Tikus:** Tikus yang dipaparkan pada asap rokok menunjukkan perkembangan tumor paru-paru yang serupa dengan manusia. Model ini digunakan untuk mempelajari mekanisme molekuler bagaimana karsinogen dalam rokok menyebabkan mutasi genetik dan kanker (Patra, 2018).
- **Model *Knockout* KRAS:** Tikus knockout dengan mutasi KRAS digunakan untuk mempelajari perkembangan kanker paru-paru dan respons terhadap terapi. Model ini membantu dalam memahami bagaimana mutasi KRAS mendorong tumorigenesis dan bagaimana terapi target dapat digunakan untuk mengatasi kanker yang disebabkan oleh mutasi ini (Patra, 2018).

D. Aplikasi Klinis dan Implikasi

1. Skrining dan Diagnosis Dini

- **Skrining Genetik:** Tes genetik untuk mutasi KRAS dan TP53 dapat digunakan untuk skrining individu yang berisiko tinggi, seperti perokok berat, untuk deteksi dini kanker paru-paru (Jang et al., 2009).

- **Imaging dan Biomarker:** Teknik imaging seperti CT scan dan penggunaan biomarker untuk mendeteksi kerusakan DNA atau mutasi spesifik dapat membantu dalam diagnosis dini kanker paru-paru pada perokok.

2. Pencegahan dan Pengobatan

- **Program Pencegahan Merokok:** Kampanye anti-merokok dan program pencegahan merokok telah berhasil mengurangi insidensi kanker paru-paru di banyak negara. Edukasi tentang bahaya merokok dan dukungan untuk berhenti merokok sangat penting dalam pencegahan kanker paru-paru.
- **Terapi Target:** Terapi target yang menargetkan mutasi spesifik seperti KRAS atau menggunakan inhibitor checkpoint imun seperti pembrolizumab dapat digunakan untuk mengobati kanker paru-paru pada perokok. Terapi ini dirancang untuk menghambat jalur sinyal yang diaktifkan oleh mutasi onkogen dan meningkatkan respons imun terhadap sel kanker (Jang et al., 2009).

Rokok mengandung berbagai zat karsinogen yang dapat menyebabkan mutasi genetik dan merusak DNA, yang berkontribusi pada perkembangan kanker. Penelitian menunjukkan bahwa mutasi pada gen seperti KRAS dan TP53 sering ditemukan pada kanker paru-paru yang disebabkan oleh merokok. Studi epidemiologi, analisis genetik, dan model hewan telah membantu memahami mekanisme molekuler bagaimana rokok menyebabkan kanker dan mengembangkan strategi untuk diagnosis dini, pencegahan, dan pengobatan kanker paru-paru pada perokok. Penelitian ini berkontribusi pada pendekatan yang lebih efektif dan dipersonalisasi dalam manajemen kanker paru-paru.

E. Model Hewan untuk Tumorigenesis

Model hewan, khususnya tikus transgenik, adalah alat yang sangat penting dalam penelitian tumorigenesis. Tikus transgenik yang membawa mutasi pada gen seperti ras dan p53 digunakan untuk mempelajari progresi tumor dan menguji intervensi terapi. Model ini

memungkinkan peneliti untuk mempelajari mekanisme molekuler kanker dalam lingkungan biologis yang kompleks dan untuk mengevaluasi efektivitas terapi yang mungkin tidak dapat diuji sepenuhnya dalam sistem *in vitro* (Cao, 2017; Zhu et al., 2017).

F. Pembuatan Tikus Transgenik

1. Teknologi Rekayasa Genetik

- **Rekombinasi Homolog:** Teknik ini digunakan untuk memasukkan mutasi spesifik ke dalam genom tikus. Sel punca embrionik yang mengandung mutasi dimasukkan ke dalam blastokista tikus, yang kemudian diimplantasi ke dalam rahim tikus betina (Hiom, 2000).
- **CRISPR/Cas9:** Sistem CRISPR/Cas9 memungkinkan modifikasi genom yang lebih presisi dan efisien dengan mengarahkan enzim Cas9 ke lokasi spesifik dalam DNA untuk membuat mutasi atau penghapusan (Nishizono et al., 2021).

2. Jenis Mutasi yang Digunakan

- **Mutasi Onkogen:** Misalnya, mutasi pada gen ras seperti KRAS G12D atau HRAS G12V, yang menyebabkan aktivasi konstitutif jalur sinyal proliferasi (Figueiredo et al., 2012).
- **Mutasi Gen Penekan Tumor:** Misalnya, mutasi atau penghapusan gen p53, yang menghilangkan kontrol siklus sel dan meningkatkan akumulasi mutasi (Laud et al., 2006).

G. Penelitian dengan Model Hewan

1. Tikus Transgenik dengan Mutasi KRAS (Figueiredo et al., 2012)

- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen KRAS sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru, pankreas, dan kolorektal.
- **Model:** Tikus transgenik yang membawa mutasi KRAS G12D digunakan untuk mempelajari tumorigenesis pada berbagai organ.

- **Penelitian Nyata:**
 - **Progresi Tumor:** Tikus dengan mutasi KRAS G12D menunjukkan perkembangan adenokarsinoma paru-paru dan pankreas. Penelitian ini membantu memahami bagaimana mutasi KRAS mendorong proliferasi sel dan resistensi terhadap apoptosis.
 - **Intervensi Terapi:** Tikus ini digunakan untuk menguji inhibitor MEK dan PI3K, yang menargetkan jalur hilir dari KRAS. Studi menunjukkan bahwa kombinasi inhibitor MEK dan PI3K dapat menekan pertumbuhan tumor pada tikus ini.
2. **Tikus Transgenik dengan Mutasi p53** (Santoni-Rugiu et al., 1996)
- **Latar Belakang:** Gen p53 adalah penekan tumor yang penting yang mengatur perbaikan DNA dan apoptosis. Mutasi pada p53 sering ditemukan pada berbagai jenis kanker.
 - **Model:** Tikus yang kehilangan fungsi p53 atau membawa mutasi dominan negatif p53 digunakan untuk mempelajari efek hilangnya fungsi p53 pada tumorigenesis.
 - **Penelitian Nyata:**
 - **Progresi Tumor:** Tikus knockout p53 mengembangkan berbagai jenis tumor, termasuk limfoma, sarkoma, dan karsinoma. Penelitian ini menunjukkan bahwa hilangnya p53 meningkatkan instabilitas genom dan proliferasi sel kanker.
 - **Intervensi Terapi:** Tikus ini digunakan untuk menguji agen pemulih fungsi p53 atau obat yang menargetkan jalur hilir p53. Misalnya, obat seperti PRIMA-1 yang dapat mengembalikan fungsi p53 telah menunjukkan potensi dalam menekan pertumbuhan tumor pada model tikus p53 mutan.

3. **Kombinasi Mutasi KRAS dan p53** (Zhang et al., 2021)

- **Latar Belakang:** Kombinasi mutasi onkogen dan gen penekan tumor sering terjadi dalam kanker manusia dan menghasilkan fenotip yang lebih agresif.
- **Model:** Tikus yang membawa mutasi KRAS G12D dan knockout p53 digunakan untuk mempelajari interaksi antara onkogen dan penekan tumor dalam tumorigenesis.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Progresi Tumor:** Tikus dengan kombinasi mutasi KRAS dan p53 menunjukkan perkembangan tumor yang lebih cepat dan lebih agresif dibandingkan dengan tikus yang hanya memiliki satu mutasi. Ini mencerminkan kompleksitas dan keparahan kanker manusia dengan mutasi ganda.
 - **Intervensi Terapi:** Model ini digunakan untuk menguji terapi kombinasi yang menargetkan jalur KRAS dan p53. Misalnya, kombinasi inhibitor MEK dengan terapi pemulih p53 menunjukkan hasil yang lebih baik dalam menekan pertumbuhan tumor dibandingkan dengan monoterapi.

H. Aplikasi Klinis

1. Pengembangan Terapi Target

- **Inhibitor Jalur Sinyal:** Tikus dengan mutasi KRAS digunakan untuk mengembangkan dan menguji inhibitor MEK dan PI3K. Terapi kombinasi yang menargetkan beberapa jalur hilir dari KRAS telah menunjukkan keberhasilan dalam menekan pertumbuhan tumor (Zhang et al., 2021).
- **Pemulihan Fungsi Gen Penekan Tumor:** Tikus dengan mutasi p53 digunakan untuk menguji agen pemulih fungsi p53. Obat seperti PRIMA-1 yang menstabilkan p53 mutan dan mengembalikan fungsinya dapat menjadi strategi terapi potensial (Laud et al., 2006).

2. Penelitian Kombinasi Terapi

- **Kombinasi Terapi:** Model tikus dengan kombinasi mutasi KRAS dan p53 digunakan untuk menguji efektivitas kombinasi terapi. Studi menunjukkan bahwa kombinasi terapi yang menargetkan jalur sinyal dan memperbaiki fungsi gen penekan tumor dapat meningkatkan hasil pengobatan (Laud et al., 2006).

3. Pemahaman Mekanisme Tumorigenesis

- **Penelitian Mekanistik:** Model tikus transgenik memungkinkan peneliti untuk mempelajari interaksi molekuler antara onkogen dan gen penekan tumor dalam lingkungan biologis yang kompleks. Ini membantu dalam memahami bagaimana mutasi spesifik mempengaruhi jalur sinyal seluler dan mendorong perkembangan kanker (Quagliano et al., 2008).

Model hewan, khususnya tikus transgenik yang membawa mutasi gen ras dan p53, adalah alat penting untuk mempelajari progresi tumor dan menguji intervensi terapi. Contoh nyata seperti tikus dengan mutasi KRAS, p53, dan kombinasi keduanya menunjukkan bagaimana model ini dapat digunakan untuk memahami mekanisme molekuler kanker dan mengembangkan terapi yang lebih efektif. Penelitian ini berkontribusi pada pengembangan strategi terapi yang lebih baik dan lebih dipersonalisasi untuk mengatasi berbagai jenis kanker.

I. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang penyebab kanker
2. Jelaskan tentang rokok menyebabkan kanker
3. Jelaskan tentang mekanisme molekuler tentang rokok menyebabkan kanker
4. Jelaskan tentang karsinogen dalam rokok
5. Jelaskan tentang mutasi genetik yang diinduksi oleh rokok
6. Jelaskan tentang hasil penelitian rokok dan kanker paru-paru
7. Jelaskan tentang model hewan untuk tumorigenesis
8. Jelaskan tentang pembuatan tikus transgenik

BAB XXIV

TES DNA HPV DAN PAP SMEAR

Capaian Pembelajaran :

1. Pembaca dapat menjelaskan tentang arti deteksi dini kanker serviks
2. Pembaca dapat menjelaskan tentang tes DNA HPV
3. Pembaca dapat menjelaskan tentang Pap smear
4. Pembaca dapat menjelaskan tentang perbandingan test DNA HPV dan Pap smear
5. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi klinis test DNA HPV
6. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi klinis Pap smear

A. Pendahuluan

Deteksi dini kanker serviks sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan penyakit ini. Dua metode utama yang digunakan untuk skrining kanker serviks adalah tes DNA *Human Papillomavirus* (HPV) dan *Pap smear*. Studi perbandingan antara kedua tes ini menunjukkan bahwa tes DNA HPV memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendeteksi lesi prakanker dibandingkan dengan *Pap smear*. Berikut adalah penjelasan komprehensif tentang kedua tes ini, mekanisme molekulernya, dan aplikasi dalam penelitian nyata.

B. Tes DNA HPV

Tes DNA HPV adalah metode skrining yang mendeteksi keberadaan DNA HPV dalam sel serviks. HPV adalah virus yang dapat menyebabkan perubahan prakanker dan kanker serviks (Malloy et al., 2000).

1. Mekanisme Deteksi

- **Target Genetik:** Tes DNA HPV menargetkan gen L1 dan E6/E7 dari HPV, yang sering ditemukan dalam infeksi HPV berisiko tinggi (misalnya, HPV16 dan HPV18).
- **Proses Deteksi:** Sampel sel serviks dikumpulkan dan diuji untuk keberadaan DNA HPV menggunakan metode seperti PCR (*Polymerase Chain Reaction*) atau *hybrid capture*.

2. Kelebihan Tes DNA HPV

- **Sensitivitas Tinggi:** Tes DNA HPV memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendeteksi lesi prakanker (CIN2+ dan CIN3+) dibandingkan dengan *Pap smear*.
- **Deteksi Infeksi Berisiko Tinggi:** Tes ini dapat mendeteksi jenis-jenis HPV berisiko tinggi yang bertanggung jawab atas sebagian besar kasus kanker serviks.

C. Pap Smear

Pap smear adalah metode skrining yang memeriksa perubahan morfologis pada sel serviks untuk mendeteksi lesi prakanker dan kanker (Sangrajrang et al., 2017).

1. Mekanisme Deteksi

- **Pengumpulan Sampel:** Sampel sel serviks diambil dengan sikat atau spatula dan diperiksa di bawah mikroskop untuk mencari perubahan seluler yang menunjukkan displasia atau neoplasia.
- **Klasifikasi Bethesda:** Hasil Pap smear diklasifikasikan berdasarkan sistem Bethesda, yang mencakup kategori seperti ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*), dan HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*).

2. Kelebihan Pap Smear

- **Deteksi Perubahan Seluler:** Pap smear dapat mendeteksi perubahan morfologis pada sel yang menunjukkan risiko kanker.

- **Pengalaman Luas:** Telah digunakan selama beberapa dekade dengan standar praktik yang mapan.

D. Perbandingan Tes DNA HPV dan Pap Smear

Studi perbandingan telah menunjukkan bahwa tes DNA HPV lebih sensitif dalam mendeteksi lesi prakanker dibandingkan dengan *Pap smear*.

1. Studi ATHENA (Bergese et al., 2019)

- **Desain:** Studi klinis besar yang membandingkan efektivitas tes DNA HPV dan *Pap smear* dalam mendeteksi lesi prakanker serviks.
- **Hasil:** Tes DNA HPV memiliki sensitivitas 96,1% dalam mendeteksi lesi CIN2+ dibandingkan dengan 53,0% untuk *Pap smear*. Sensitivitas tes DNA HPV untuk lesi CIN3+ adalah 97,1% dibandingkan dengan 48,2% untuk *Pap smear*.
- **Implikasi Klinis:** Hasil ini menunjukkan bahwa tes DNA HPV lebih efektif dalam mendeteksi lesi prakanker, yang memungkinkan intervensi dini dan pencegahan kanker serviks.

2. Studi *New Technologies for Cervical Cancer* (NTCC) (Rossi et al., 2012)

- **Desain:** Studi prospektif yang membandingkan tes DNA HPV dengan *Pap smear* dalam skrining kanker serviks.
- **Hasil:** Tes DNA HPV mendeteksi lebih banyak lesi prakanker pada siklus skrining pertama dibandingkan dengan *Pap smear*. Pada siklus skrining kedua, insidensi lesi prakanker pada kelompok yang disaring dengan tes DNA HPV lebih rendah, menunjukkan efek pencegahan yang lebih baik.
- **Implikasi Klinis:** Hasil ini mendukung penggunaan tes DNA HPV sebagai metode skrining utama untuk kanker serviks, dengan kemampuan untuk mengurangi insidensi kanker serviks melalui deteksi dini.

E. Aplikasi Klinis

1. Skrining dan Diagnosis Dini

- **Skrining Primer:** Tes DNA HPV dapat digunakan sebagai tes skrining primer untuk mendeteksi infeksi HPV berisiko tinggi. Pasien dengan hasil positif kemudian dapat ditindaklanjuti dengan *Pap smear* atau kolposkopi (Rossi et al., 2012).
- **Interval Skrining:** Karena sensitivitas yang lebih tinggi, interval skrining dengan tes DNA HPV dapat diperpanjang, mengurangi frekuensi tes tanpa mengorbankan efektivitas deteksi (Sangrajang et al., 2017).

2. Pengelolaan Risiko

- **Rujukan untuk Kolposkopi:** Pasien dengan hasil tes DNA HPV positif dapat dirujuk untuk kolposkopi untuk pemeriksaan lebih lanjut dan biopsi jika diperlukan (Malloy et al., 2000).
- **Manajemen Pasien Positif:** Hasil tes DNA HPV dapat membantu dalam pengambilan keputusan klinis untuk manajemen pasien dengan risiko tinggi, termasuk intervensi dini dan pengawasan lebih ketat (Malloy et al., 2000).

3. Penelitian dan Pengembangan

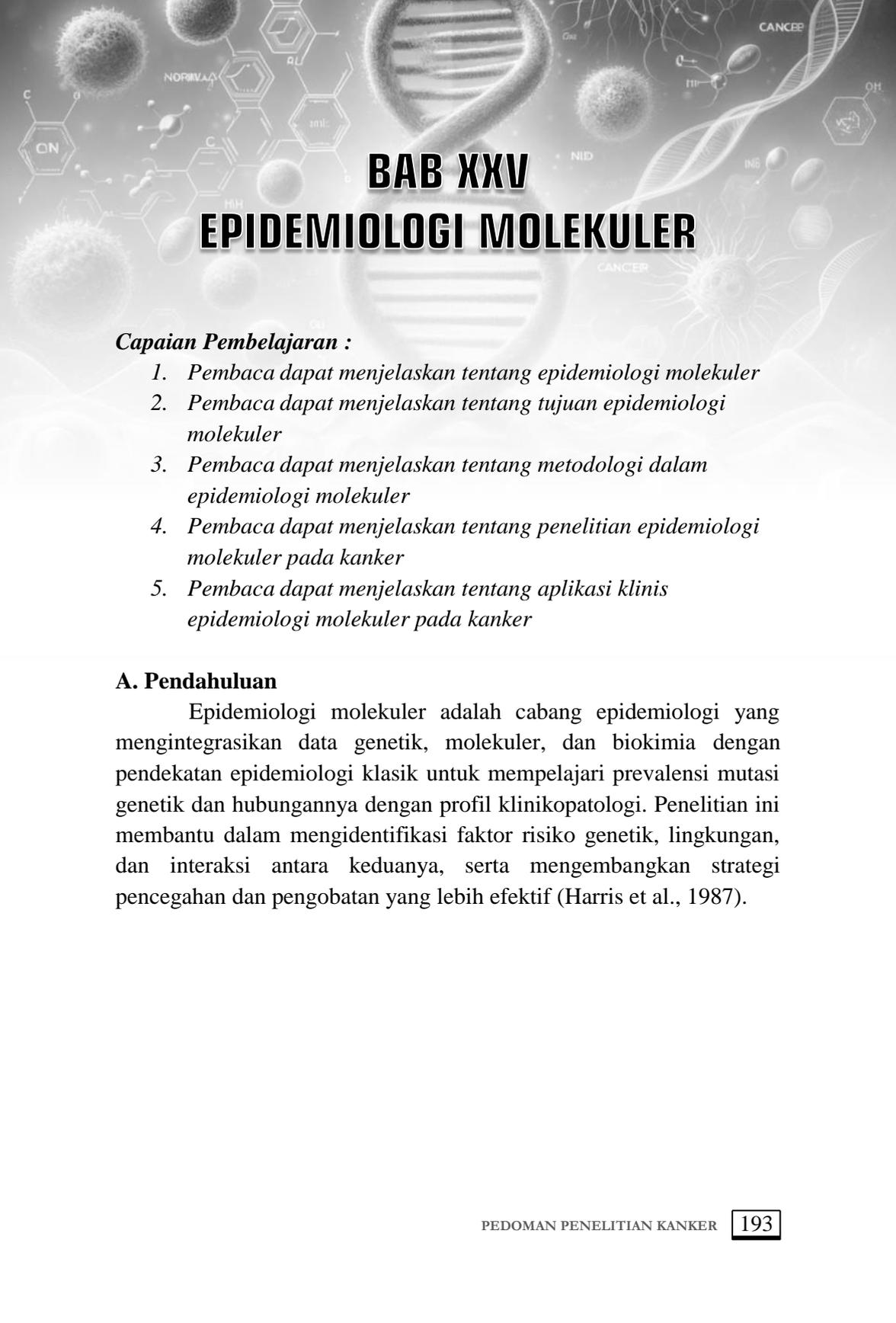
- **Pengembangan Tes DNA HPV:** Penelitian terus dilakukan untuk meningkatkan akurasi dan efisiensi tes DNA HPV, termasuk pengembangan tes yang lebih cepat dan lebih terjangkau (Malloy et al., 2000).
- **Studi Populasi:** Studi populasi besar diperlukan untuk mengevaluasi implementasi tes DNA HPV dalam program skrining nasional dan dampaknya terhadap insidensi dan mortalitas kanker serviks (Sangrajang et al., 2017).

Studi perbandingan antara tes DNA HPV dan *Pap smear* dalam deteksi dini kanker serviks menunjukkan bahwa tes DNA HPV memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendeteksi lesi prakanker. Tes DNA HPV lebih efektif dalam mendeteksi infeksi HPV berisiko tinggi dan lesi prakanker, yang memungkinkan intervensi dini dan pencegahan kanker serviks. Hasil penelitian seperti

studi ATHENA dan NTCC mendukung penggunaan tes DNA HPV sebagai metode skrining utama, dengan potensi untuk mengurangi insidensi dan mortalitas kanker serviks melalui deteksi dini dan manajemen risiko yang lebih baik.

F. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang arti deteksi dini kanker serviks
2. Jelaskan tentang tes DNA HPV
3. Jelaskan tentang Pap smear
4. Jelaskan tentang perbandingan test DNA HPV dan Pap smear
5. Jelaskan tentang aplikasi klinis test DNA HPV
6. Jelaskan tentang aplikasi klinis Pap smear



BAB XXV

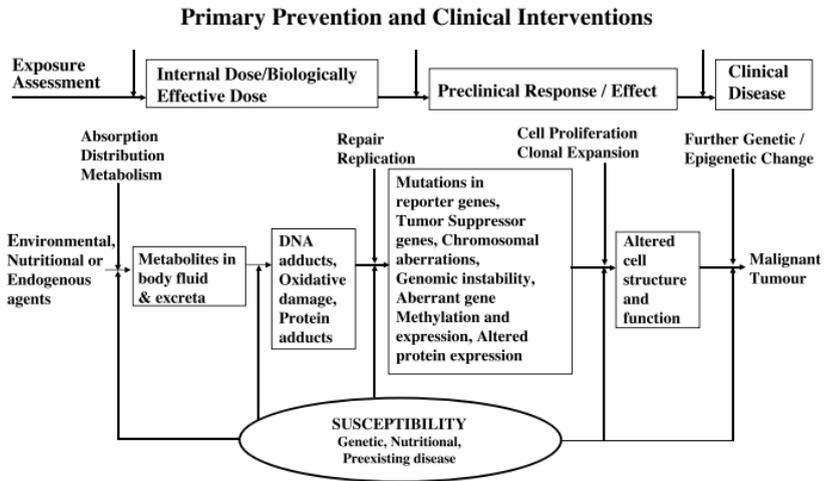
EPIDEMIOLOGI MOLEKULER

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang epidemiologi molekuler*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang tujuan epidemiologi molekuler*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang metodologi dalam epidemiologi molekuler*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan tentang penelitian epidemiologi molekuler pada kanker*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang aplikasi klinis epidemiologi molekuler pada kanker*

A. Pendahuluan

Epidemiologi molekuler adalah cabang epidemiologi yang mengintegrasikan data genetik, molekuler, dan biokimia dengan pendekatan epidemiologi klasik untuk mempelajari prevalensi mutasi genetik dan hubungannya dengan profil klinikopatologi. Penelitian ini membantu dalam mengidentifikasi faktor risiko genetik, lingkungan, dan interaksi antara keduanya, serta mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif (Harris et al., 1987).



Gambar 28. Epidemiologi molekuler (Harris et al., 1987)

B. Tujuan Epidemiologi Molekuler

1. **Mengidentifikasi Mutasi Genetik:** Menentukan prevalensi mutasi spesifik dalam populasi dan hubungannya dengan berbagai penyakit.
2. **Memahami Profil Klinikopatologi:** Mengkorelasikan mutasi genetik dengan karakteristik klinis dan patologis penyakit untuk mengidentifikasi subtype penyakit yang lebih spesifik.
3. **Strategi Pencegahan dan Pengobatan:** Mengembangkan strategi pencegahan berdasarkan faktor risiko genetik dan molekuler serta terapi yang dipersonalisasi.

C. Metodologi dalam Epidemiologi Molekuler

1. Pengumpulan Data Genetik

- **Sampel Biologis:** Mengumpulkan sampel darah, jaringan tumor, atau cairan tubuh untuk analisis genetik.
- **Teknologi Sekuensing:** Menggunakan teknologi sekuensing genetik seperti *Next-Generation Sequencing* (NGS) dan *Whole Genome Sequencing* (WGS) untuk mengidentifikasi mutasi (Klein et al., 2014; Uffelmann et al., 2021).

2. Analisis Data

- **Asosiasi Genetik:** Studi asosiasi genom (GWAS) untuk mengidentifikasi hubungan antara varian genetik dan risiko penyakit (Uffelmann et al., 2021).
- **Bioinformatika:** Menggunakan alat bioinformatika untuk menganalisis data sekuensing dan mengidentifikasi mutasi signifikan.

3. Korelasikan dengan Data Klinikopatologi

- **Karakteristik Klinis:** Mengumpulkan data klinis pasien termasuk riwayat medis, respons terhadap terapi, dan hasil klinis.
- **Profil Patologis:** Mengkorelasikan mutasi genetik dengan temuan patologis seperti tipe histologi, tingkat keparahan, dan penyebaran penyakit.

D. Contoh Penelitian dalam Epidemiologi Molekuler

1. Studi Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara

- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium (Ponder et al., 2000).
- **Penelitian Nyata:**
 - **Prevalensi:** Studi epidemiologi molekuler menunjukkan prevalensi mutasi BRCA1/BRCA2 yang lebih tinggi pada populasi tertentu seperti Ashkenazi Jewish.
 - **Profil Klinikopatologi:** Pasien dengan mutasi BRCA1/BRCA2 cenderung memiliki onset kanker yang lebih awal dan respons yang berbeda terhadap terapi tertentu.
 - **Strategi Pencegahan:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2 digunakan untuk skrining individu yang berisiko tinggi, memungkinkan tindakan pencegahan seperti mastektomi profilaksis atau ooforektomi, serta pemantauan yang lebih intensif.

2. Mutasi EGFR pada Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) (Hsu et al., 2018)

- **Latar Belakang:** Mutasi pada gen EGFR sering ditemukan pada NSCLC, terutama pada populasi Asia.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Prevalensi:** Analisis genetik menunjukkan prevalensi mutasi EGFR yang tinggi pada pasien NSCLC non-perokok dan pada populasi Asia.
 - **Profil Klinikopatologi:** Mutasi EGFR dikaitkan dengan respons yang baik terhadap inhibitor tirosin kinase (TKI) seperti gefitinib dan erlotinib.
 - **Strategi Pengobatan:** Tes genetik untuk mutasi EGFR digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang akan mendapat manfaat dari terapi TKI, meningkatkan hasil pengobatan dan kelangsungan hidup.

3. Mutasi KRAS pada Kanker Kolorektal (Ni Nyoman et al., 2022)

- **Latar Belakang:** Mutasi KRAS ditemukan pada sekitar 40% kasus kanker kolorektal.
- **Penelitian Nyata:**
 - **Prevalensi:** Studi menunjukkan prevalensi mutasi KRAS yang signifikan pada pasien kanker kolorektal, terutama pada populasi Barat.
 - **Profil Klinikopatologi:** Mutasi KRAS dikaitkan dengan resistensi terhadap terapi anti-EGFR seperti cetuximab dan panitumumab.
 - **Strategi Pengobatan:** Tes genetik untuk mutasi KRAS membantu dalam mengarahkan pengobatan yang lebih efektif, menghindari penggunaan terapi anti-EGFR pada pasien dengan mutasi KRAS dan mempertimbangkan terapi alternatif seperti inhibitor MEK.

E. Aplikasi Klinis Epidemiologi Molekuler pada Kanker

1. Skrining dan Diagnosis

- **Skrining Berbasis Genetik:** Menggunakan tes genetik untuk mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi terhadap penyakit tertentu, memungkinkan intervensi dini dan pencegahan yang lebih efektif.
- **Diagnostik yang Ditingkatkan:** Menggunakan data genetik dan molekuler untuk membuat diagnosis yang lebih tepat dan memahami subtipe penyakit yang berbeda.

2. Terapi yang Dipersonalisasi

- **Terapi Target:** Mengembangkan terapi yang menargetkan mutasi genetik spesifik, seperti inhibitor TKI untuk mutasi EGFR atau inhibitor PARP untuk mutasi BRCA (MACHADO et al., 2020).
- **Pemilihan Terapi:** Menggunakan informasi genetik untuk memilih terapi yang paling efektif untuk setiap pasien, menghindari terapi yang tidak akan efektif dan mengurangi efek samping.

3. Pencegahan dan Pengelolaan Risiko

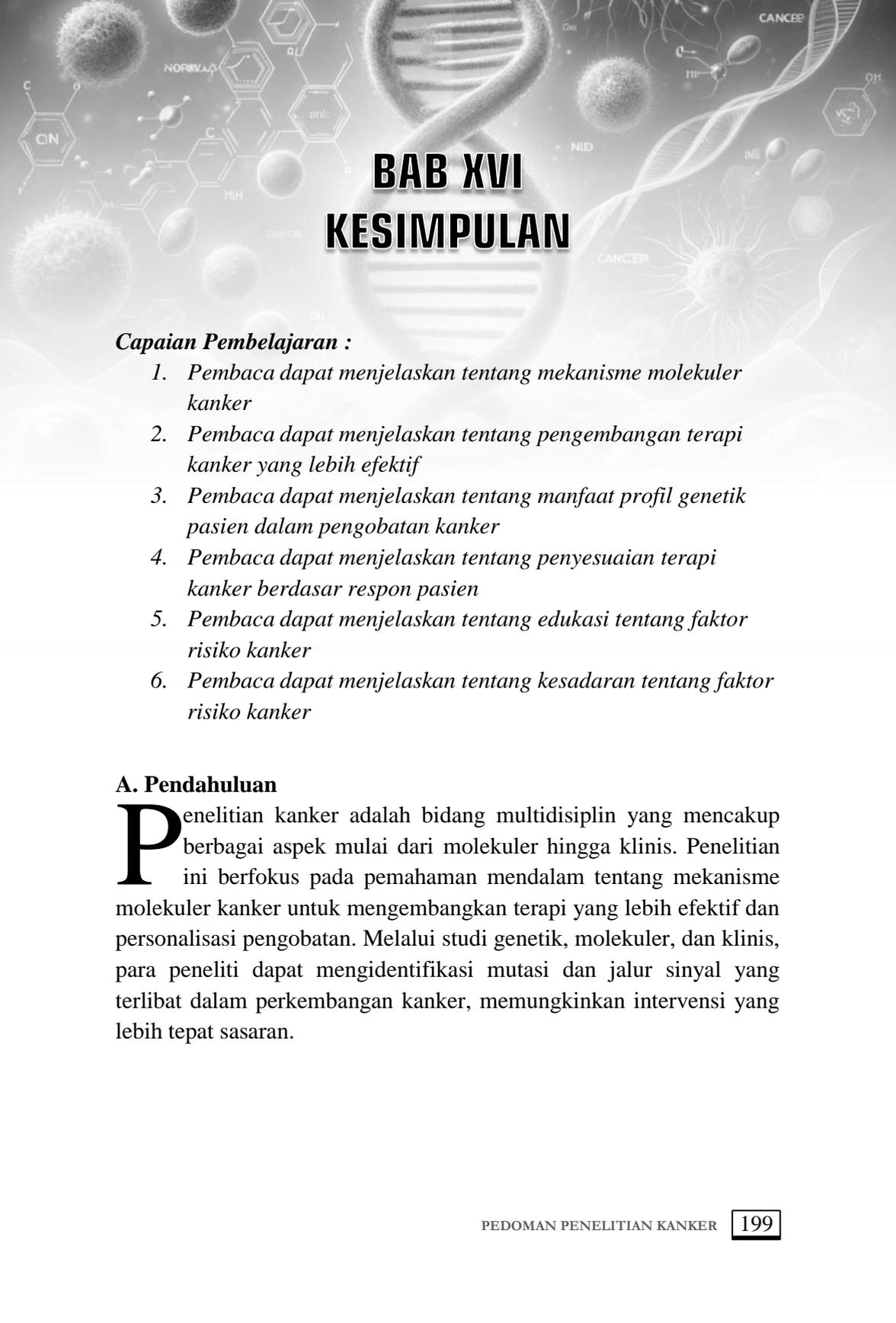
- **Intervensi Pencegahan:** Menggunakan hasil penelitian epidemiologi molekuler untuk mengembangkan strategi pencegahan yang lebih efektif, seperti tindakan pencegahan profilaksis untuk individu dengan mutasi genetik berisiko tinggi.
- **Pengelolaan Risiko:** Mengidentifikasi faktor risiko genetik dan lingkungan yang berkontribusi pada perkembangan penyakit, memungkinkan pengelolaan risiko yang lebih baik dan pengurangan insidensi penyakit.

Epidemiologi molekuler mempelajari prevalensi mutasi genetik dan hubungannya dengan profil klinikopatologi, membantu dalam mengidentifikasi faktor risiko dan mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif. Contoh penelitian seperti studi mutasi BRCA1/BRCA2 pada kanker payudara, mutasi EGFR pada NSCLC, dan mutasi KRAS pada kanker kolorektal

menunjukkan bagaimana pendekatan ini diterapkan dalam penelitian nyata dan memberikan wawasan penting untuk meningkatkan hasil klinis. Aplikasi klinis epidemiologi molekuler mencakup skrining berbasis genetik, terapi yang dipersonalisasi, dan intervensi pencegahan, yang semuanya berkontribusi pada pendekatan yang lebih efektif dan dipersonalisasi dalam manajemen kesehatan.

F. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang epidemiologi molekuler
2. Jelaskan tentang tujuan epidemiologi molekuler
3. Jelaskan tentang metodologi dalam epidemiologi molekuler
4. Jelaskan tentang penelitian epidemiologi molekuler pada kanker
5. Jelaskan tentang aplikasi klinis epidemiologi molekuler pada kanker



BAB XVI KESIMPULAN

Capaian Pembelajaran :

- 1. Pembaca dapat menjelaskan tentang mekanisme molekuler kanker*
- 2. Pembaca dapat menjelaskan tentang pengembangan terapi kanker yang lebih efektif*
- 3. Pembaca dapat menjelaskan tentang manfaat profil genetik pasien dalam pengobatan kanker*
- 4. Pembaca dapat menjelaskan tentang penyesuaian terapi kanker berdasar respon pasien*
- 5. Pembaca dapat menjelaskan tentang edukasi tentang faktor risiko kanker*
- 6. Pembaca dapat menjelaskan tentang kesadaran tentang faktor risiko kanker*

A. Pendahuluan

Penelitian kanker adalah bidang multidisiplin yang mencakup berbagai aspek mulai dari molekuler hingga klinis. Penelitian ini berfokus pada pemahaman mendalam tentang mekanisme molekuler kanker untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dan personalisasi pengobatan. Melalui studi genetik, molekuler, dan klinis, para peneliti dapat mengidentifikasi mutasi dan jalur sinyal yang terlibat dalam perkembangan kanker, memungkinkan intervensi yang lebih tepat sasaran.

B. Pemahaman Mekanisme Molekuler Kanker

1. Mutasi Genetik dan Onkogen (Jang et al., 2009; Zhang et al., 2021)

- **Contoh:** Mutasi pada onkogen seperti KRAS, HER2, dan EGFR.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Mutasi KRAS pada Kanker Paru-Paru dan Kolorektal:** Mutasi pada KRAS mengaktifkan jalur sinyal RAS/MAPK yang mendorong proliferasi sel kanker. Studi ini membantu dalam mengembangkan inhibitor MEK dan PI3K untuk menargetkan jalur hilir KRAS.
 - **Amplifikasi HER2 pada Kanker Payudara:** Overekspresi HER2 ditemukan pada sekitar 20-30% kanker payudara. Penemuan ini mengarah pada pengembangan trastuzumab (Herceptin), yang mengikat HER2 dan menghambat proliferasi sel kanker.

2. Gen Penekan Tumor (Ponder et al., 2000; Samuel et al., 2023)

- **Contoh:** TP53, BRCA1/BRCA2.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Mutasi TP53 pada Berbagai Jenis Kanker:** TP53 adalah penekan tumor yang penting yang mengatur perbaikan DNA dan apoptosis. Mutasi pada TP53 sering ditemukan pada berbagai jenis kanker dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Penelitian tentang mutasi TP53 membantu dalam pengembangan terapi yang menargetkan jalur hilir p53.
 - **Mutasi BRCA1/BRCA2 pada Kanker Payudara dan Ovarium:** Mutasi pada BRCA1/BRCA2 mengganggu perbaikan DNA melalui rekombinasi homolog, meningkatkan risiko kanker payudara dan ovarium. Terapi dengan inhibitor PARP seperti olaparib mengeksplorasi kelemahan ini untuk membunuh sel kanker dengan defisiensi BRCA.

3. Jalur Sinyal Seluler (Behrooz et al., 2022)

- **Contoh:** Jalur PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK, Wnt/ β -catenin.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Inhibitor PI3K/AKT/mTOR pada Kanker Payudara:** Aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR sering ditemukan pada kanker payudara. Inhibitor seperti everolimus digunakan untuk menghambat jalur ini dan mengurangi proliferasi sel kanker.
 - **Inhibitor MEK pada Kanker dengan Mutasi BRAF:** Mutasi BRAF V600E mengaktifkan jalur RAS/MAPK. Inhibitor MEK seperti trametinib digunakan untuk menghambat jalur ini pada kanker melanoma dengan mutasi BRAF.

C. Pengembangan Terapi yang Lebih Efektif

1. Terapi Target (Dean, 2015; Laitupa, 2019)

- **Contoh:** Trastuzumab untuk HER2, Erlotinib untuk EGFR.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Trastuzumab untuk Kanker Payudara HER2-Positif:** Trastuzumab mengikat HER2 dan menghambat proliferasi sel kanker, serta memfasilitasi ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Uji klinis HERA menunjukkan bahwa trastuzumab meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit dan keseluruhan pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif.
 - **Erlotinib untuk NSCLC dengan Mutasi EGFR:** Erlotinib menghambat aktivitas tirosin kinase EGFR, mengurangi proliferasi sel kanker. Uji klinis IPASS menunjukkan bahwa erlotinib meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi pada pasien dengan NSCLC yang memiliki mutasi EGFR.

2. **Imunoterapi** (Brahmer et al., 2015; Harrington et al., 2022; Kwok et al., 2016)

- **Contoh:** Pembrolizumab, Nivolumab.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Pembrolizumab pada Kanker Kepala dan Leher:** Pembrolizumab adalah inhibitor PD-1 yang meningkatkan respon imun terhadap sel kanker. Studi KEYNOTE-048 menunjukkan bahwa pembrolizumab meningkatkan kelangsungan hidup keseluruhan pada pasien dengan kanker kepala dan leher skuatmos dengan ekspresi PD-L1 yang tinggi.
 - **Nivolumab pada Melanoma:** Nivolumab adalah inhibitor PD-1 yang menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien dengan melanoma yang telah mengalami kegagalan terapi sebelumnya. Uji klinis CheckMate-067 menunjukkan bahwa kombinasi nivolumab dengan ipilimumab, inhibitor CTLA-4, lebih efektif dibandingkan monoterapi.

D. Personalisasi Pengobatan

1. **Profil Genetik dan Biomarker** (Hsu et al., 2018; Ponder et al., 2000)

- **Contoh:** Tes genetik untuk mutasi BRCA1/BRCA2, EGFR, KRAS.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Tes Genetik BRCA untuk Kanker Payudara dan Ovarium:** Identifikasi mutasi BRCA1/BRCA2 memungkinkan pencegahan dan intervensi dini, serta pemilihan terapi yang lebih efektif seperti inhibitor PARP.
 - **Tes Genetik EGFR untuk NSCLC:** Tes genetik untuk mutasi EGFR membantu dalam memilih terapi TKI yang sesuai, seperti gefitinib atau erlotinib, yang meningkatkan hasil pengobatan pada pasien dengan NSCLC.

2. Penyesuaian Terapi Berdasarkan Respon (Kwok et al., 2016; Zhang et al., 2021)

- **Contoh:** Penyesuaian dosis atau kombinasi terapi berdasarkan respon individu terhadap pengobatan.
- **Aplikasi dalam Penelitian Nyata:**
 - **Penyesuaian Dosis Imunoterapi:** Penelitian menunjukkan bahwa penyesuaian dosis imunoterapi seperti pembrolizumab berdasarkan profil biomarker dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi toksisitas.
 - **Kombinasi Terapi Target:** Kombinasi inhibitor MEK dengan inhibitor PI3K pada kanker dengan mutasi KRAS menunjukkan bahwa terapi kombinasi dapat lebih efektif dalam menekan pertumbuhan tumor dibandingkan monoterapi.

Penelitian kanker yang mencakup aspek molekuler hingga klinis telah memberikan pemahaman mendalam tentang mekanisme molekuler kanker. Penemuan mutasi genetik, jalur sinyal seluler, dan interaksi antara gen dan lingkungan telah mengarah pada pengembangan terapi target yang lebih efektif dan personalisasi pengobatan. Contoh-contoh nyata seperti penggunaan trastuzumab untuk kanker payudara HER2-positif, erlotinib untuk NSCLC dengan mutasi EGFR, dan imunoterapi seperti pembrolizumab menunjukkan bagaimana penelitian molekuler dapat diterjemahkan ke dalam pengobatan klinis yang meningkatkan hasil pasien. Dengan terus mengintegrasikan data genetik dan molekuler dalam penelitian klinis, kita dapat mengembangkan strategi pengobatan yang lebih baik dan lebih dipersonalisasi untuk melawan kanker.

E. Kolaborasi

Kolaborasi yang erat antara peneliti dasar (basic researchers) dan peneliti klinis (clinical researchers) sangat penting untuk mempercepat translasi penemuan ilmiah ke dalam praktik klinis.

Translasi ini melibatkan proses dari penemuan di laboratorium (bench) hingga aplikasi dalam perawatan pasien (bedside).

1. Pentingnya Kolaborasi

- **Transfer Pengetahuan:** Peneliti dasar dapat memberikan wawasan tentang mekanisme molekuler penyakit, sedangkan peneliti klinis dapat memberikan umpan balik tentang relevansi klinis dan efektivitas terapi baru.
- **Desain Studi Klinis yang Lebih Baik:** Kolaborasi dapat membantu dalam merancang uji klinis yang lebih relevan dengan kondisi klinis nyata, termasuk pemilihan biomarker yang tepat untuk stratifikasi pasien.

2. Contoh Kolaborasi

- **Studi HER2 dan Trastuzumab:**
 - **Penelitian Dasar:** Peneliti dasar menemukan bahwa amplifikasi gen HER2 menyebabkan pertumbuhan kanker payudara yang agresif.
 - **Pengembangan Klinis:** Peneliti klinis mengembangkan trastuzumab, antibodi yang menargetkan HER2, dan melakukan uji klinis yang menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker payudara HER2-positif.
 - **Hasil:** Kolaborasi ini menghasilkan terapi yang efektif yang sekarang menjadi standar perawatan untuk kanker payudara HER2-positif.
- **Studi PD-1 dan Pembrolizumab:**
 - **Penelitian Dasar:** Peneliti dasar menemukan peran protein PD-1 dalam menghambat respons imun terhadap sel kanker.
 - **Pengembangan Klinis:** Peneliti klinis mengembangkan pembrolizumab, inhibitor PD-1, dan melakukan uji klinis yang menunjukkan bahwa pembrolizumab meningkatkan kelangsungan hidup pada berbagai jenis kanker, termasuk melanoma dan kanker paru-paru.

- **Hasil:** Terapi pembrolizumab menjadi terobosan dalam imunoterapi kanker, memberikan opsi baru yang efektif untuk pasien dengan kanker yang sebelumnya sulit diobati.

3. Strategi untuk Meningkatkan Kolaborasi

- **Forum dan Konferensi:** Mengadakan konferensi bersama yang melibatkan peneliti dasar dan klinis untuk berbagi temuan dan mendiskusikan aplikasi klinis potensial.
- **Pendanaan Bersama:** Mendorong pendanaan bersama dari lembaga penelitian dan industri farmasi untuk proyek yang melibatkan translasi penemuan dasar ke dalam uji klinis.
- **Tim Peneliti Multidisiplin:** Membentuk tim peneliti multidisiplin yang terdiri dari peneliti molekuler, ahli onkologi, ahli farmakologi, dan bioinformatik untuk mengintegrasikan berbagai perspektif dalam penelitian kanker.

F. Edukasi dan Kesadaran Masyarakat tentang Faktor Risiko dan Pencegahan Kanker

Peningkatan kesadaran dan edukasi masyarakat tentang faktor risiko dan pencegahan kanker sangat penting untuk mengurangi insidensi penyakit ini. Edukasi dapat membantu individu memahami tindakan yang dapat mereka ambil untuk mengurangi risiko kanker dan meningkatkan deteksi dini.

1. Faktor Risiko Kanker

- **Merokok:** Merokok adalah faktor risiko utama untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru, mulut, tenggorokan, dan kandung kemih.
- **Diet dan Aktivitas Fisik:** Diet yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal, payudara, dan prostat.
- **Paparan Radiasi:** Paparan sinar UV dan radiasi lainnya dapat meningkatkan risiko kanker kulit dan jenis kanker lainnya.

- **Infeksi Virus:** Virus seperti HPV (Human Papillomavirus) dan HBV (Hepatitis B Virus) dapat menyebabkan kanker serviks dan hati.

2. Contoh Program Edukasi dan Pencegahan

- **Kampanye Anti-Merokok:** Program yang mengedukasi masyarakat tentang bahaya merokok dan menawarkan dukungan untuk berhenti merokok. Contoh: "Great American Smokeout" yang diadakan oleh American Cancer Society.
- **Vaksinasi HPV:** Program vaksinasi HPV untuk remaja putri dan laki-laki untuk mencegah infeksi HPV yang dapat menyebabkan kanker serviks, anus, dan orofaring.
- **Skrining Rutin:** Edukasi tentang pentingnya skrining rutin seperti mamografi untuk kanker payudara, Pap smear untuk kanker serviks, dan kolonoskopi untuk kanker kolorektal. Contoh: Program skrining kanker payudara nasional di Inggris.

3. Strategi untuk Meningkatkan Edukasi dan Kesadaran

- **Kampanye Media:** Menggunakan media massa, media sosial, dan kampanye iklan untuk menyebarkan informasi tentang faktor risiko dan pencegahan kanker.
- **Program Sekolah dan Komunitas:** Mengadakan program edukasi di sekolah-sekolah dan komunitas untuk mengajarkan kebiasaan hidup sehat dan pentingnya deteksi dini.
- **Kolaborasi dengan Organisasi Kesehatan:** Bekerja sama dengan organisasi kesehatan dan lembaga pemerintah untuk mengimplementasikan program edukasi dan pencegahan di tingkat lokal dan nasional.

Kolaborasi yang lebih erat antara peneliti dasar dan klinis sangat penting untuk mempercepat translasi penemuan ilmiah ke dalam praktik klinis, seperti yang terlihat dalam pengembangan terapi target dan imunoterapi. Peningkatan kesadaran dan edukasi masyarakat tentang faktor risiko dan pencegahan kanker juga sangat penting untuk mengurangi insidensi penyakit ini. Program edukasi dan pencegahan yang efektif dapat membantu individu mengambil

langkah-langkah untuk mengurangi risiko mereka dan meningkatkan deteksi dini, yang pada gilirannya dapat meningkatkan hasil klinis dan mengurangi beban kanker secara keseluruhan.

G. Pendalaman Materi

1. Jelaskan tentang mekanisme molekuler kanker
2. Jelaskan tentang pengembangan terapi kanker yang lebih efektif
3. Jelaskan tentang manfaat profil genetik pasien dalam pengobatan kanker
4. Jelaskan tentang penyesuaian terapi kanker berdasar respon pasien
5. Jelaskan tentang edukasi tentang faktor risiko kanker
6. Jelaskan tentang kesadaran tentang faktor risiko kanker



REFERENSI

- Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Rucaparib for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with a DNA Damage Repair Gene Alteration: Final Results from the Phase 2 TRITON2 Study. *European Urology*, 2023, 84(3), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021>
- Al-Asady AM, Ghaleb IK, Alnasrawi A, et al. Influence of carcinogenic substance (7, 12 dimethylbenz [a] anthracene (dmba)) on tissue, hematology character and enzyme activity in rat. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 2020, 14(1), 1255–1259. <https://doi.org/10.37506/v14/i1/2020/ijfmt/193082>
- Al-Khalaf HH, Mohideen P, Nallar SC, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a physically interacts with transcription factor Sp1 and cyclin-dependent kinase 4 to Transactivate MicroRNA-141 and MicroRNA-146b-5p spontaneously and in response to ultraviolet light-induced DNA Damage. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(49), 35511–35525. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.512640>
- Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. In *Heliyon* 2023, 9 (9):e20224. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20224.
- Ansari MN, Rehman NU, Karim A, et al., Role of oxidative stress and inflammatory cytokines (Tnf- α and il-6) in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: Ameliorated by otostegia fruticosa. *Life*, 2021, 11(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/life11030195>

- Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. In *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2001, 63. www.elsevier.com/locate/jphotobiol
- Behrooz AB, Talaie Z, Jusheghani F, et al. Wnt and PI3K/Akt/mTOR Survival Pathways as Therapeutic Targets in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(3):1353. doi: 10.3390/ijms23031353. <https://doi.org/10.3390/ijms23031353>
- Bergese SD, Brzezinski M, Hammer GB, et al. ATHENA: A phase 3, open-label study of the safety and effectiveness of oliceridine (TRV130), a G-protein selective agonist at the μ -opioid receptor, in patients with moderate to severe acute pain requiring parenteral opioid therapy. *Journal of Pain Research*, 2019, 12, 3113–3126. <https://doi.org/10.2147/JPR.S217563>
- Boulet G, Horvath C, Broeck D, et al. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2007, 39(11), 2006–2011). <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.07.004>
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(2), 123–135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>
- Briggs EM, Ha S, Mita P, et al. Long interspersed nuclear element-1 expression and retrotransposition in prostate cancer cells. *Mobile DNA*, 2018, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13100-017-0106-z>
- Cao Y. Tumorigenesis as a process of gradual loss of original cell identity and gain of properties of neural precursor/progenitor cells. *Cell Biosci.* 2017 Nov 7;7:61. doi: 10.1186/s13578-017-0188-9.
- Chen G, Feng J, Zhou C, et al. Quality of life (QoL) analyses from optimal (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients

- with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, 2013, 24(6), 1615–1622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt012>
- Cheng X, Zhao JX, Dong F, et al. ARID1A Mutation in Metastatic Breast Cancer: A Potential Therapeutic Target. *Front. Oncol.* 2021, 11:759577. doi: 10.3389/fonc.2021.759577
- Chiron M, Bagley RG, Pollard J, et al. Differential antitumor activity of aflibercept and bevacizumab in patient-derived xenograft models of colorectal cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2014, 13(6), 1636–1644. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0753>
- Choi JW, Hua TNM. Impact of Lifestyle Behaviors on Cancer Risk and Prevention. *Journal of Lifestyle Medicine*, 2021, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.15280/jlm.2021.11.1.1>
- Colditz GA, Hankinson SE. The nurses' health study: Lifestyle and health among women. In *Nature Reviews Cancer* 2005, 5(5), 388–396. <https://doi.org/10.1038/nrc1608>
- Crossley BM, Bai J, Glaser A, et al. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2020, 32(6), 767–775. <https://doi.org/10.1177/1040638720905833>
- Dean L. *Trastuzumab (Herceptin) Therapy and ERBB2 (HER2) Genotype*. In : Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et al., editors. *Medical genetics Summaries*. Bethesda. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology-a primer. In *Am J Cancer Res* 2021, 11(4). www.ajcr.us/
- Deng ZL, Ma Y. Aflatoxin sufferer and p53 gene mutation in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 1998 Feb;4(1):28-29. doi: 10.3748/wjg.v4.i1.28.
- Di Cicco ME, Ragazzo V, Jacinto T. Mortality in relation to smoking: The British doctors study. In *Breathe* 2016, 12(3),

275–276. European Respiratory Society.
<https://doi.org/10.1183/20734735.013416>

- Disilvestro P, Banerjee S, Colombo, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*, 2022, 41, 609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22>
- Dotolo S, Marabotti A, Rachiglio AM, et al. A multiple network-based bioinformatics pipeline for the study of molecular mechanisms in oncological diseases for personalized medicine. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(6). <https://doi.org/10.1093/bib/bbab180>
- Drost RM, Jonkers J. Preclinical mouse models for BRCA1-associated breast cancer. In *British Journal of Cancer*, 2009, 101(10), 1651–1657. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605350>
- Figueiredo ML, Stein TJ, Jochem A, et al. Mutant Hras G12V and Kras G12D have overlapping, but non-identical effects on hepatocyte growth and transformation frequency in transgenic mice. *Liver International*, 2012, 32(4), 582–591. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02732.x>
- Gheorghe AS, Negru Șerban M, Preda M, et al. Biochemical and Metabolical Pathways Associated with Microbiota-Derived Butyrate in Colorectal Cancer and Omega-3 Fatty Acids Implications: A Narrative Review. In *Nutrients* 2022, 14 (6), 1152. <https://doi.org/10.3390/nu14061152>
- Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 mutation, and lung cancer. In *Molecular Cancer Research* 2014, 12 (1), 3–13. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0539>
- Goldhirsch A, Piccart M, Procter M, et al. Hera Trial: 2 Years Versus 1 Year of Trastuzumab After Adjuvant Chemotherapy in Women with Her2-Positive Early Breast Cancer at 8 Years of Median Follow up. *Annals of Oncology*, 2012, 23, ix2. [https://doi.org/10.1016/s0923-7534\(20\)34333-7](https://doi.org/10.1016/s0923-7534(20)34333-7)

- Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev.* 2000, 14(13):1553-1577.
- Goulooze SC, Cohen AF, Rissmann R. Olaparib. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 81(1), 171–173. <https://doi.org/10.1111/bcp.12761>
- Harrington KJ, Burtress B, Greil, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*, 2022, 41, 790–802. <https://doi.org/10.1200/JCO.21>
- Harris CC, Weston A, Willey JC, et al. Biochemical and molecular epidemiology of human cancer: indicators of carcinogen exposure, DNA damage, and genetic predisposition. *Environ Health Perspect.* 1987, 75:109-19. doi: 10.1289/ehp.8775109.
- Herold K. Overview of the CLEOPATRA Trial: Implications for Advanced Practitioners. *J Adv Pract Oncol.* 2016, 7(1):83-89.
- Hino O, Kobayashi T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. In *Cancer Science* 2017, 108 (1), 5–11). <https://doi.org/10.1111/cas.13116>
- Hiom K. Recombination: homologous recombination branches out. *Curr Biol.* 2001, 11(7):R278-280. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00138-5.
- Hsu WH, Yang JCH, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. In *Annals of Oncology* 2018, 29, i3–i9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx702>
- Idres YM, McMillan NAJ, Idris A. Hyperactivating p53 in Human Papillomavirus-Driven Cancers: A Potential Therapeutic Intervention. In *Molecular Diagnosis and Therapy* 2022, 26(3), 301–308. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00583-5>

- Ingersoll RG, Paznekas WA, Tran AK, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2): Genomic sequence and variations. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 2001, 94(3–4), 121–126. <https://doi.org/10.1159/000048802>
- Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: A Breakthrough of Targeted Therapy in Cancer. *Chemotherapy Research and Practice*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/357027>
- Issa M, Schultz T, Xu M, et al. 948P Pre-treatment characteristics and long-term outcomes of recurrent-metastatic head and neck cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Annals of Oncology*, 2020, 31, S674–S675. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1063>
- Jang TW, Oak CH, Chang HK, et al. EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2009, 24(1), 48–54. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.48>
- Karim BO, Huso DL. Mouse models for colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2013, 3(3):240-250.
- Keith TP, Green P, Reeders ST, et al. Genetic linkage map of 46 DNA markers on human chromosome 16. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990, 87(15):5754-5758. doi: 10.1073/pnas.87.15.5754.
- Kidman J, Zemek RM, Sidhom JW, et al. Immune checkpoint therapy responders display early clonal expansion of tumor infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology*. 2024, 13(1):2345859. doi: 10.1080/2162402X.2024.2345859.
- Klein HG, Bauer P, Hambuch T. Whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) and clinical exome sequencing (CES) in patient care. *Laboratoriums Medizin*, 2014, 38(4), 221–230. <https://doi.org/10.1515/labmed-2014-0025>

- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007, 356(19):1944-1956. doi: 10.1056/NEJMoa065497.
- Kutschera U. Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723): Master of Fleas and Father of Microbiology. *Microorganisms.* 2023, 11(8):1994. doi: 10.3390/microorganisms11081994.
- Kwok G, Yau TC, Chiu JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016, 12(11):2777-2789. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310.
- Laitupa AA. Efficacy of Gefitinib and Erlotinib in Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *The New Armenian Medical Journal,* 2019, 13(3), 4–10.
- Lakhani S. Early clinical pathologists 4: John Hunter (1728-1793). In *Journal of Clinical Pathology* 1991, 44(8), 621–623. <https://doi.org/10.1136/jcp.44.8.621>
- Lamothe J, Khurana S, Tharmalingam S, et al. The Role of DNMT and HDACs in the Fetal Programming of Hypertension by Glucocorticoids. *Oxid Med Cell Longev.* 2020, 2020:5751768. doi: 10.1155/2020/5751768.
- Laud K, Marian C, Avril MF, et al. Comprehensive analysis of CDKN2A (p16INK4A/p14ARF) and CDKN2B genes in 53 melanoma index cases considered to be at heightened risk of melanoma. *Journal of Medical Genetics,* 2006, 43(1), 39–47. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033498>
- Le DT, Bui LT, Nguyen CV, et al. Neoadjuvant Doxorubicin-Paclitaxel Combined Chemotherapy in Patients with Inoperable Stage III Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study with 10 Years of Follow-Up in Vietnam. *Oncol Ther.* 2023, 11(3):327-341. doi: 10.1007/s40487-023-00233-8.
- Lee HT, Oh S, Ro DH, et al. The key role of dna methylation and histone acetylation in epigenetics of atherosclerosis. In

Journal of Lipid and Atherosclerosis 2020, 9(3), 419–434).
<https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.419>

Lehman TA, Reddel R, Peiifer AM, et al. Oncogenes and tumor-suppressor genes. *Environ Health Perspect.* 1991, 93:133-44. doi: 10.1289/ehp.9193133.

Lim DHK, Maher ER. DNA methylation: a form of epigenetic control of gene expression. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 2010, 12(1), 37–42. <https://doi.org/10.1576/toag.12.1.037.27556>

Liu, C., Yang, D., Liu, Y., Piao, H., Zhang, T., Li, X., Zhao, E., Zhang, D., Zheng, Y., & Tang, X. (2023). The effect of ambient PM2.5 exposure on survival of lung cancer patients after lobectomy. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00976-x>

Liu C, Yang D, Liu Y, et al. The effect of ambient PM2.5 exposure on survival of lung cancer patients after lobectomy. *Environ Health* 2023, 22(23), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00976-x>

Liu WJ, Zhao G, Zhang CY, et al. Comparison of the roles of estrogens and androgens in breast cancer and prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(4), 2756–2769. <https://doi.org/10.1002/jcb.29515>

Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, et al. N-nitroso compounds and cancer incidence: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 93(5), 1053–1061. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.012377>

Louhelainen, J. SNP Arrays. *Microarrays*, 2016, 5(4), 27. <https://doi.org/10.3390/microarrays5040027>

Ma H. *Hela Cells and Immortality*. *Cancer Biology* 2017, 7(3), 71-78. <https://doi.org/10.7537/marscbj070317.11>

- Machado CB, Da Silva EL, De Moraes Filho MO, et al. PARP Inhibitors as Therapeutic Options for Tyrosine Kinase-dependent Leukemia: A Review. *Anticancer Research*, 2020, 40(6), 3055–3063. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14286>
- Machado MP, Tomaz JP, Lorand-Metze I, et al. Monitoring of BCR-ABL levels in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in the chronic phase - the importance of a major molecular response. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2011, 33(3), 211–215. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110056>
- Mahmood, S. S. (2014). *The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective*. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014, 383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Malloy C, Jacqueline Sherris M, Herdman C. *HPV DNA Testing: Technical and Programmatic Issues for Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings*. PATH 2000. <http://screening.iarc.fr/doc/HPV-DNA-Testing-Issues.pdf>
- Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) 2021. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(10):5848. doi: 10.3390/ijms23105848.
- Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2005, 6(11), 838–849. <https://doi.org/10.1038/nrm1761>
- Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. In *Oncogene* 2003, 22(43), 6570–6578. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206779>
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England*

Journal of Medicine, 2009, 361(10), 947–957.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0810699>

- Ni Nyoman AD, Suksmarini NMPW, Pranata AANS, et al. The prevalence of KRAS and BRAF mutation in colorectal cancer patients in Bali. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 2022, 27(1), 29–35. <https://doi.org/10.22146/ijbiotech.67506>
- Nishizono H, Hayano Y, Nakahata Y, et al. Rapid generation of conditional knockout mice using the CRISPR-Cas9 system and electroporation for neuroscience research. *Mol Brain*. 2021, 14(1):148. doi: 10.1186/s13041-021-00859-7.
- Opitz JM. Annals of morphology THEODOR BOVERI (1862–1915) To commemorate the centenary of his death and contributions to the Sutton–Boveri hypothesis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 2016, 170(11), 2803–2829. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37693>
- Otani K, Ohtaki M, Yasuda H. Solid cancer mortality risk among a cohort of Hiroshima early entrants after the atomic bombing, 1970–2010: implications regarding health effects of residual radiation. *Journal of Radiation Research*, 2022, 63, I45–I53. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac036>
- Patel K, Patel JB, Patel S, et al. Clinical Significance of BCR-ABL Fusion Gene in Chronic Myeloid Leukemia Patients. In *Article in Journal of the Association of Genetic Technologists* 2020, 46(4), 233–238. <https://www.researchgate.net/publication/347935947>
- Patra S. Tumor Development in p53 Knockout Mice: A Review of Mice Deficient for p53. *Journal of Proteomics and Genomics Research*, 2018, 2(3), 1–2. <https://doi.org/10.14302/issn.2326-0793.jpgr-18-2422>
- Peinado H, Iglesias-de La Cruz MDC, Olmeda D, et al. A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in Snail regulation and tumor progression. *EMBO Journal*, 2005, 24(19), 3446–3458. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600781>

- Peterson CL, Tamkun JW. The SWI-SNF complex: a chromatin remodeling machine? In *Trends in Biochemical Sciences* 1995, 20 (4), 143–146. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)88990-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(00)88990-2)
- Ponder B, Pharoah PDP, Ponder BAJ, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *British Journal of Cancer*, 2000, 83(10), 1301–1308. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1407>
- Potter S, Holcombe C, Ward J, et al. What outcomes should be measured in reconstructive breast surgery? The BRAVO (Breast Reconstruction and Valid Outcomes) Study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2015, 41(6), S24. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.025>
- Prasad A, Bhargava H, Gupta A, et al. Next Generation Sequencing. In *Advances in Bioinformatics* 2021, 277–302. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6191-1_14
- Prentice RL, Anderson GL. The women’s health initiative: Lessons learned. *Annual Review of Public Health*, 2008, 29, 131–150. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090947>
- Quaglino E, Mastini C, Forni G, et al. ErbB2 transgenic mice: a tool for investigation of the immune prevention and treatment of mammary carcinomas. *Curr Protoc Immunol*. 2008, Chapter 20:Unit 20.9.1-20.9-10. doi: 10.1002/0471142735.im2009s82.
- Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Front Oncol*. 2019, 9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370.
- Rahman N, Khan R, Badshah S. Effect of x-rays and gamma radiations on the bone mechanical properties: literature review. In *Cell and Tissue Banking* 2018, 19 (4), 457–472. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9736-8>

- Riboli E, Hunt K, Slimani N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutrition*, 2002, 5(6b), 1113–1124. <https://doi.org/10.1079/phn2002394>
- Rocca V, Blandino G, D'Antona L, et al. Li-Fraumeni Syndrome: Mutation of TP53 Is a Biomarker of Hereditary Predisposition to Tumor: New Insights and Advances in the Treatment. *Cancers (Basel)*. 2022, 14(15):3664. doi: 10.3390/cancers14153664.
- Rossi PG, Carozzi F, Collina G, et al. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012, 138(1), 65–71. <https://doi.org/10.1309/AJCP6J2OEFOYTRFD>
- Saher SK, Zulkifle M, Ahmad W. The Concept of Black Bile and Its Importance in Maintenance of Health. *International Journal of Health Sciences and Research*, 2021, 11(4), 106–113. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20210414>
- Samuel, Arifuddin S, Lotisna D, et al. Association between Human Papilloma Virus (HPV) genotype and mutant protein 53 (p53) expression in cervical cancer. *Bali Medical Journal*, 2023, 12(3), 2674–2680. <https://doi.org/10.15562/bmj.v12i3.4676>
- Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, et al. Comparative accuracy of Pap smear and HPV screening in Ubon Ratchathani in Thailand. *Papillomavirus Research*, 2017, 3, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2016.12.004>
- Santoni-Rugiu E, Nagy P, Jensen MR, et al. Evolution of neoplastic development in the liver of transgenic mice co-expressing c-myc and transforming growth factor-alpha. *Am J Pathol*. 1996, 149(2):407-28.

- Santos C, Dixe M dos A, Sacadura-Leite E, et al. Asbestos Exposure and Malignant Pleural Mesothelioma: A Systematic Review of Literature. In *Portuguese Journal of Public Health* 2022, 40 (3), 188–202. <https://doi.org/10.1159/000527971>
- Schultz M. Photo quiz. In *Emerging Infectious Diseases* 2008, 14 (9),1479–1481). <https://doi.org/10.3201/eid1409.080667>
- Seitz HK, Becker P. Alcohol Metabolism and Cancer Risk. *Alcohol Research and Health*, 2007, 30(1), 42–47.
- Sen S, Bhojnagarwala P, Francey L, et al. P53 mutagenesis by benzo[a]pyrene derived radical cations. *Chemical Research in Toxicology*, 2012, 25(10), 2117–2126. <https://doi.org/10.1021/tx300201p>
- Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. In *Gastroenterology* 2022, 162 (3), 715-730.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.035>
- Shechter, O., Sausen, D. G., Gallo, E. S., Dahari, H., & Borenstein, R. (2022). Epstein–Barr Virus (EBV) Epithelial Associated Malignancies: Exploring Pathologies and Current Treatments. In *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23 (22). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms232214389>
- Shechter O, Sausen DG, Gallo ES, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) Epithelial Associated Malignancies: Exploring Pathologies and Current Treatments. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(22):14389. doi: 10.3390/ijms232214389.
- Shen C, Jiang X, Li M, et al. Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances. *Cancers (Basel)*. 2023, 15(2):533. doi: 10.3390/cancers15020533.
- Shen D, Wu Y, Subbarao M, et al. Mutation analysis of BRCA1 gene breast cancer. *Journal of the National Medical Association* 2000, 92(1): 29-35.
- Sirico, M., D’Angelo, A., Gianni, C., Casadei, C., Merloni, F., & De Giorgi, U. (2023). Current State and Future Challenges for

- PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. In *Cancers* (Vol. 15, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>
- Sirico M, D'Angelo A, Gianni C, et al. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. *Cancers* 2023, 15, 703. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>
- Sykes JE, Rankin SC. *Laboratory Diagnosis of Canine and Feline Infectious Diseases Isolation in Cell Culture*. 1st Edition - July 26, 2013.
- Tan SY, McCoy AN. James Dewey Watson (1928-): Co-discoverer of the structure of DNA. *Singapore Medical Journal*, 2020, 61(10), 507–508. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020145>
- Taniguchi H, Yamanaka T, Sakai D, et al. Efficacy of panitumumab and cetuximab in patients with colorectal cancer previously treated with bevacizumab; a combined analysis of individual patient data from aspect and wjog6510g. *Cancers*, 2020, 12(7), 1–11. <https://doi.org/10.3390/cancers12071715>
- Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: The Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1), D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
- Inbar-Feigenberg M, Choufani S, Butcher DT, et al. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril*. 2013, 99(3):607-615. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.117.
- Tiffon CE, Adams JE, Van Der Fits L, et al. The histone deacetylase inhibitors vorinostat and romidepsin downmodulate IL-10 expression in cutaneous T-cell lymphoma cells. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162(7), 1590–1602. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01188.x>
- Tsoucalas G, Sgantzios M. Hippocrates (ca 460-370 BC) on nasal cancer. *JBUON* , 2016, 21(4), 1031–1034. www.jbuon.com
- Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021, 1, (59), 1-21. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

- Unger JM, Cook E, Tai E, et al. The Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence, and Strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016, 35:185-98. doi: 10.1200/EDBK_156686.
- Verdone L, Agricola E, Caserta M, et al. Histone acetylation in gene regulation. In *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* 2006, 5(3), 209–221. <https://doi.org/10.1093/bfpg/ell028>
- Volik S, Alcaide M, Morin RD, et al. Cell-free DNA (cfDNA): Clinical significance and utility in cancer shaped by emerging technologies. In *Molecular Cancer Research* 2016, 14 (10), 898–908. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0044>
- Wang, H., Guo, M., Wei, H., & Chen, Y. (2023). Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 8, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>
- Wang H, Guo M, Wei H, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023, 8(1):92. doi: 10.1038/s41392-023-01347-1.
- Wang, Z., Wang, X., Xu, Y., Li, J., Zhang, X., Peng, Z., Hu, Y., Zhao, X., Dong, K., Zhang, B., Gao, C., Zhao, X., Chen, H., Cai, J., Bai, Y., Sun, Y., & Shen, L. (2022). Mutations of PI3K-AKT-mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma. *BMC Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02327-y>
- Wang Z, Wang X, Xu Y, et al. Mutations of PI3K-AKT-mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma. *BMC Med*. 2022, 20(1):133. doi: 10.1186/s12916-022-02327-y.

- Weiss RA, Vogt PK. 100 years of rous sarcoma virus. In *Journal of Experimental Medicine* 2011, 208 (12), 2351–2355. <https://doi.org/10.1084/jem.20112160>
- Yang Y, Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. In *Seminars in Cancer Biology* 2022, 86, 251–261. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.011>
- Yen T, Stanich PP, Axell L, et al. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [updated 2022 May 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
- Yu Y, Li X, Jiao R, et al. H3K27me3-H3K4me1 transition at bivalent promoters instructs lineage specification in development. *Cell and Bioscience*, 2023, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01017-3>
- Yun J, Li Y, Xu CT, et al. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. In *International Journal of Ophthalmology* 2011, 4 (1), 103–109. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24>
- Zeng F, Wang X, Hu Y, et al. Interleukin-37 promotes DMBA/TPA skin cancer through SIGIRR-mediated inhibition of glycolysis in CD103+DC cells. *MedComm*, 2023, 4(2), 1-19. <https://doi.org/10.1002/mco2.229>
- Zhang T, Xu Z, Liu G, et al. Simultaneous identification of egrf, kras, erbb2, and tp53 mutations in patients with non-small cell lung cancer by machine learning-derived three-dimensional radiomics. *Cancers*, 2021, 13(8), 1814: 1-14. <https://doi.org/10.3390/cancers13081814>.
- Zhu G, Chen Y, Zhang X, et al. 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) is anti-tumorigenic in liver cancer cells via inhibiting YAP through AMOT. *Sci Rep*. 2017, 7(44940), 1-11. doi: 10.1038/srep44940.

Zipf G, Chiappa M, Porter KS, et al. National health and nutrition examination survey: plan and operations, 1999-2010. Vital Health Stat 1. 2013 Aug;(56):1-37.



GLOSARIUM

DNA: deoxyribo nucleic acid atau asam deoksiribonukleat

Onkogen: gen yang dapat menyebabkan kanker

Gen suppressor tumor: gen yang menekan tumor

Terapi Target: Pengembangan terapi target yang spesifik untuk mutasi genetik tertentu, seperti Trastuzumab untuk HER2 positif pada kanker payudara,

Imunoterapi: yang memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker,

Penelitian Epigenetik: penelitian yang memfokuskan terhadap faktor genetik dan lingkungan yang menghasilkan variasi fenotipik yang berkisar dari variasi normal hingga penyakit pada manusia.

Karsinogenesis: adalah proses pembentukan kanker. Karsinogenesis juga disebut onkogenesis atau tumorigenesis

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2): reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam jalur sinyal pertumbuhan sel.

KRAS (Kirsten rat sarcoma virus): gen yang mengkode protein KRAS.

EGFR: epidermal growth factor receptor

Gen penekan tumor: gen yang berfungsi mengontrol pertumbuhan sel, memperbaiki DNA yang rusak, atau memicu kematian sel terprogram (apoptosis) jika kerusakan tidak dapat diperbaiki.

TP53 (Tumor Protein p53): gen yang mengkode protein supresor tumor p53.

p53: protein penekan tumor, adalah faktor transkripsi yang mengatur respons sel terhadap kerusakan DNA dengan menghentikan siklus sel atau memicu apoptosis.

Gen RB1 (Retinoblastoma 1): gen penekan tumor pertama yang diidentifikasi, inaktivasi gen tersebut menjadi penyebab kanker pada manusia (kanker retinoblastoma pada anak).

Gen BRCA1 dan Gen BRCA2: gen breast cancer, merupakan gen supresor tumor.

Epigenetika: studi tentang perubahan ekspresi gen yang diwariskan dan stabil yang terjadi melalui perubahan pada kromosom, bukan pada urutan DNA.

Metilasi DNA: penambahan gugus metil (CH₃) pada basa sitosin dalam konteks dinukleotida CpG (sitosin-fosfat-guanin).

Histon: protein yang berfungsi untuk membungkus DNA dan membentuk struktur kromatin.

Remodelasi kromatin: proses perubahan struktur kromatin yang memengaruhi aksesibilitas DNA untuk transkripsi.

Karsinogen: zat yang dapat menyebabkan kanker dengan menginduksi mutasi genetik atau perubahan epigenetik.

Pembrolizumab (Keytruda): antibodi monoklonal yang menghambat PD-1 (programmed cell death protein 1) untuk mengaktifkan sistem kekebalan tubuh melawan kanker.

Olaparib (Lynparza): inhibitor PARP (poly ADP ribose polymerase) yang digunakan untuk mengobati kanker ovarium dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2.

Trastuzumab (Herceptin): antibodi monoklonal yang menargetkan HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) pada kanker payudara HER2-positif.

Imatinib (Gleevec): inhibitor tirosin kinase yang digunakan untuk mengobati leukemia mieloid kronis (CML) dengan mutasi BCR-ABL.

Studi asosiasi genetic: studi yang bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan antara varian genetik tertentu dengan risiko atau perkembangan kanker.

Analisis linkage: analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi lokasi gen yang berhubungan dengan penyakit melalui studi keluarga.

Marker Genetik: marker atau penanda yang digunakan untuk memetakan kromosom dan menemukan korelasi antara marker dan penyakit.

Uji klinis eksperimental: proses yang digunakan untuk menguji keamanan dan efektivitas intervensi medis baru, seperti obat, metode pencegahan, dan diagnostik.

Pedigree: diagram silsilah keluarga (pedigree) untuk melacak pewarisan penyakit dan menentukan individu yang terpengaruh dan tidak terpengaruh dalam keluarga.

Inisiasi: tahap pertama dalam proses tumorigenesis di mana sel normal mengalami perubahan genetik yang irreversibel akibat paparan agen karsinogenik.

Promosi: tahap di mana sel yang telah mengalami inisiasi mengalami proliferasi yang dipicu oleh faktor-faktor promotor.

Progresi: tahap akhir di mana sel-sel pra-kanker mengalami perubahan lebih lanjut yang menyebabkan mereka menjadi kanker ganas.

Prognosis: perkiraan tentang perjalanan penyakit dan kemungkinan hasilnya.

Hipotesis Knudson Two Hit: menyatakan bahwa dua mutasi atau "hit" diperlukan untuk menonaktifkan gen penekan tumor dan memulai proses tumorigenesis.

Rekombinasi Homolog: teknik untuk memasukkan mutan spesifik ke dalam genom tikus.

Tes DNA HPV: adalah metode skrining yang mendeteksi keberadaan DNA HPV dalam sel serviks.

Pap smear: metode skrining yang memeriksa perubahan morfologis pada sel serviks untuk mendeteksi lesi prakanker dan kanker.

PROFIL PENULIS



dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes, M.Ked (PA)., Sp.PA

Reza A Digambiro lahir di Jakarta pada 21 Juni 1978. Menyelesaikan Pendidikan Profesi sebagai Dokter Umum di Universitas Sumatera Utara – Medan pada tahun 2003. Selanjutnya mendapat gelar Magister Kesehatan (M.Kes) di Program Pascasarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin – Makassar pada tahun 2009. Magister Kedokteran (Patologi anatomi) di Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara – Medan pada tahun 2013 dan Dokter Spesialis Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara pada tahun 2014.

Memulai karir sebagai Staf di RSUD PMI Lhokseumawe – Nanggroe Aceh Darussalam dan RSUD Cut Meutia Lhokseumawe – Nanggroe Aceh Darussalam pada tahun 2003. Sebagai Patolog di RSUD Sumberwaras – DKI Jakarta (2014 – 2015) . Kepala Laboratorium RS

Ibnusina – DKI Jakarta (2014-sekarang). Kepala Unit Laboratorium Patologi Anatomi, RSUD Pasar Minggu (2017-sekarang). Menjadi Staf Pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti pada tahun 2014 hingga sekarang.

Beberapa pelatihan yang pernah diikuti diantaranya adalah Workshop immunohistochemistry (Medan), Pemeriksaan diagnostik immunofluoresensi (Medan), Workshop Neuropatologi (Medan), Workshop Breast Cancer (Medan), Kursus Patologi Saluran Nafas dan urogenital (Yogyakarta), Kursus Stem Cel (Medan), Kursus Patologi Ginekologi (Jakarta) dan Kursus sitologi (Hongkong). Juara pertama Presentasi Poster Penelitian di Taichung Taiwan tahun 2023 dalam acara AAPPS.

Reza juga aktif menjadi pembicara dan berorganisasi, beberapa pengalaman organisasinya antara lain : Pengurus Ikatan Dokter Indonesia Cabang Medan (2010), Ketua Lembaga Kesehatan Amanat Nasional Sumatera Utara (2013), Sekretaris yayasan Praktisi Kesehatan Indonesia (2014), Ketua Yayasan Harapan Insan Nusantara (2017), Ketua Umum Perkumpulan Keluarga Trisakti (PERKATRI) pada 2018. Selain itu Reza kerap menulis pada beberapa media online tentang kesehatan dan kebijakan-kebijakan menyangkut kesehatan.



Dr. Drs. Edy Parwanto, M Biomed.

Nama : Edy Parwanto

Tempat, tanggal lahir : Klaten pada 05 Juli 1956.

Pendidikan :

1. Sarjana muda (Baccalaureate) Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan, UNS Sebelas Maret Surakarta, Indonesia (1979).
2. Sarjana muda Fakultas Biologi Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga, Indonesia (1984).
3. Sarjana Fakultas Biologi Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga, Indonesia (1986).
4. Magister Biomedik (M. Biomed) di Program Pascasarjana di Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia pada tahun (1977).
5. Doktor Biomedik di Program Pascasarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia pada tahun (2004).

Penulis menjadi Staf Pengajar di Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti mulai tahun 2006 sampai sekarang.

Beberapa kegiatan ilmiah yang diikuti antara lain:

1. The 17th Congress of the International Federation of Associations of Anatomists, 2009, Cape Town, South Africa.
2. The 3rd. National Congress of The Indonesian Association of Sexology (ASI) and the 11th. Asia - Oceania Conference for Sexology (AOFS), 2010, Bali, Indonesia.
3. Sixth Asian-Pacific International Congress of Anatomist (6th APICA) & Thirteenth National Indonesian Anatomist Association Congress (13th IAA Congress), 2011, Surabaya, Indonesia.
4. 2nd International Anatomical Sciences and Cell Biology Conference 36th Annual Conference of the Anatomy Association of Thailand December 6-8, 2012 Chiang Mai, Thailand.
5. 18th Congress of International Federation of Associations of Anatomist (IFAA), 2014, Beijing, China.
6. 8th Asia Pacific International Congress of Anatomists, 2018, Busan, Korea Selatan.
7. Sci tech Biomed-Cancer Sciences 2019, International Conference on Biomedical and Cancer Research, 2019. Tokyo, Japan.
8. 3rd International Conference on Natural Health (ICONAHE 2023). Mostaganem, Algeria.



SINOPSIS

Buku “PEDOMAN PENELITIAN KANKER” ditulis agar pembaca mudah mempelajari tentang kanker.

Kami membahas tentang sejarah penelitian kanker, faktor genetik dalam kanker. Jenis uji klinis dan desain penelitian eksperimental juga kami sajikan pada buku ini. Tumorigenesis, risiko terkena kanker, prognosis dan pilihan terapi, dan onkogen kami bahas sebagai dasar utama pengetahuan tentang kanker.

Dalam aplikasi klinis, uji terapi target, bukti penelitian dan hipotesis, bukti penelitian onkogen, indikator uji klinis kanker, serta penyebab kanker kami bahas agar pembaca lebih memahaminya. Selain itu kami juga membahas tentang tes DNA HPV, Pap smear, epidemiologi molekuler, dan kesimpulan.

PEDOMAN PENELITIAN KANKER

Penelitian kanker merupakan salah satu bidang penelitian yang paling dinamis dan krusial dalam ilmu kedokteran. Kanker adalah penyakit yang kompleks dan multistadial, yang melibatkan berbagai faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Penyusunan buku ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai berbagai aspek penelitian kanker, mulai dari jenis uji klinis, desain penelitian eksperimen, hingga format publikasi yang relevan. Untuk memahami konteks ini secara mendalam, penting untuk meninjau sejarah dan perkembangan penelitian kanker dari masa ke masa. Faktor lingkungan memainkan peran penting dalam risiko dan perkembangan kanker. Paparan terhadap berbagai zat karsinogen, radiasi, infeksi virus tertentu, diet, dan gaya hidup dapat memicu perubahan molekuler yang mengarah pada kanker. Buku yang ada di tangan pembaca ini adalah buku yang secara fokus membahas mengenai penelitian terhadap kanker, khususnya terkait kode etik dan juga pedoman dalam setiap prosedur penelitian kanker. Hal ini penting agar setiap penelitian terhadap kanker (dimana hal ini masih sangat dibutuhkan di masa sekarang ini) tetap berlangsung secara prosedural dan memberikan hasil yang sesuai standar operasionalnya.



PENERBIT LAKEISHA

J. Jalmon Boydeli,
Srikutan, Rt.003, Ra.001,
Pucangmilan, Tulang,
Klaten, Jateng, Indonesia 57452
Email: penerbit_lakeisha@yahoo.com
HP/WA: 08909663352
Website: <http://www.penerbitlakeisha.com/>



ISBN 98

ISBN 978-623-119-252-3



9 786231 192523