

## PATOLOGI TUMOR MOLEKULER

**Penulis** : dr. Marlina Nurprilinda, SpPA, MH.Kes, FISQua | drg. Sawitri Dwi Indah Pertami, M.Si | Dr. dr. Raudatul Janah, Sp.PA, FISQua | dr. Meta Zulyati Oktora, Sp.PA, M.Biomed | dr. Faiza Rizky Aryani Septarina, Sp.PA., Subsp.M.S.(K) | dr. Muhammafd Iqbal, Sp.B | dr. Putri Ajeng Ayu Larasati, Sp.PA | dr. Nana Liana, Sp.PA | Dr. dr. Hj. Lilirawati Ananta Kahar, SpAnTI Subsp TI | dr. Huriatul Masdar, M.Sc | dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., Sp.PA., Subsp.H.L.E.(K) | dr. Endang Rahmawati, SpMK | dr. Asih Ambarsari, SpPA | Dr. dr. Patricia Diana Prasetyo, Msi.Med, SpPA

**Editor** : Dr. dr. I Made Christian Binekada, M.Repro, Sp.B.Sub.Sp.OnK(K)  
La Rangki, Ns., M.Kep

**Desain Sampul** : Eri Setiawan

**Tata Letak** : Silvia Salsazabila

**ISBN** : 978-634-221-334-6

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, MARET 2025**  
**ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH**  
**NO. 225/JTE/2021**

### **Redaksi:**

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari  
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel: eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama: 2025

### **All right reserved**

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

# BAB

# 1

## PATOGENESIS BERBAGAI JENIS TUMOR (TUMORIGENESIS)

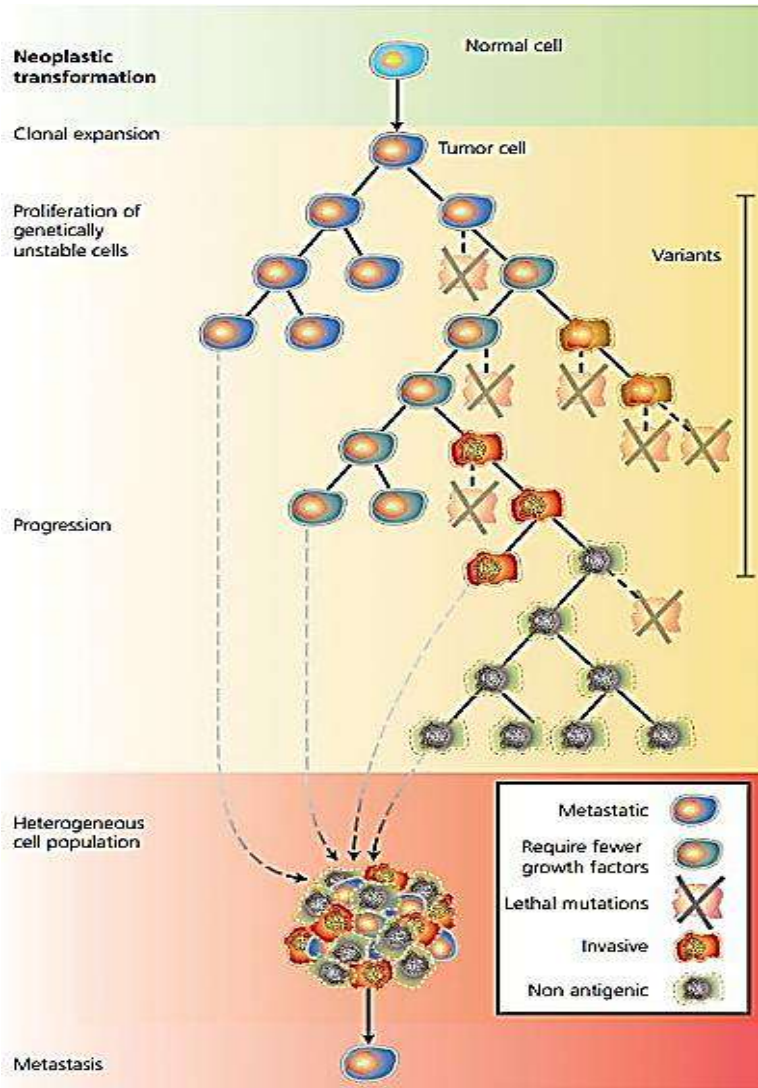
**dr. Marliana Nurprilinda, SpPA, MH.Kes, FISQua**

### **A. Pendahuluan**

Terdapat banyak cara dan jalur yang dapat mengubah sel normal ke sel tumor (neoplastik), namun dari semua jalur tersebut semuanya melibatkan banyak perubahan genetik dan epigenetik. Perkembangan tumor adalah proses di mana sel yang telah mengembangkan fenotipe neoplastik memperoleh lebih banyak karakteristik yang mengarah ke tumor dan metastasis. Pertumbuhan tumor dimulai dari adanya pembelahan yang cepat dari sel-sel yang identik secara genetik dengan satu sel yang telah mengalami transformasi neoplastik. Kemudian, tumor yang baru muncul berkembang melalui ekspansi klonal tersebut.

Awalnya, semua sel dalam massa neoplastik identik, tetapi karena ketidakstabilan genetik, sel tumor memperoleh perubahan genetik dan epigenetik yang menimbulkan heterogenitas tumor. Dalam beberapa kasus, perubahan genetik ini dapat terjadi secara tiba-tiba, seperti yang terlihat pada kromotripsis. Proses yang sering terpengaruh meliputi berbagai jenis perbaikan DNA seperti pemeliharaan telomer, replikasi DNA, dan segregasi kromosom. Seiring berjalannya waktu, massa tumor yang berkembang menjadi tersusun dari populasi sel heterogen dan tumor mengumpulkan karakteristik yang membuatnya lebih berbahaya bagi inang. Saat sel neoplastik

bereplikasi, subklon muncul yang lebih agresif secara lokal dan kurang responsif terhadap terapi (Cullen and Breen, 2016).



**Gambar 1.1** Perubahan sel normal menjadi sel kanker  
Sumber: (Cullen and Breen, 2016)

Patogenesis kanker melibatkan serangkaian proses kompleks yang dimulai dengan perubahan genetik pada sel, yang menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Sel

kanker merupakan bentuk abnormalitas pada sel tubuh manusia, yang dapat terjadi akibat dari perubahan basa nukleotida (mutasi), pada gen yang mengatur pembelahan sel, sehingga sel yang bermutasi memperbanyak diri jauh lebih cepat dibandingkan sel normal. Sel kanker tumbuh dan membelah (berproliferasi) dengan kecepatan yang tidak terkendali, kemampuan diferensiasi buruk, serta memiliki membran, protein sitoskeletal, dan morfologi yang abnormal. Kelainan pada sel dapat bersifat progresif dengan transisi lambat dari sel normal menjadi tumor jinak (*benign*) hingga menjadi tumor ganas (*malignant*). (Remelia, 2023; Colomer *et al.*, 2024)

Penyakit kanker berkembang melalui proses pembentukan sel kanker atau yang dikenal sebagai **karsinogenesis**, yang dapat terjadi melalui beberapa tahapan:

1. Inisiasi: Terjadi mutasi genetik akibat faktor eksternal seperti paparan zat karsinogen, radiasi, atau infeksi virus. Mutasi ini dapat bersifat somatik (terjadi pada sel tubuh) atau *germline* (diturunkan dari orang tua).
2. Promosi: Sel yang telah mengalami mutasi mulai tumbuh dan berkembang biak secara tidak terkendali. Faktor-faktor seperti diet tidak sehat, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik dapat mempercepat proses ini.
3. Progresi: Sel kanker pada tahap ini semakin agresif dan dapat menyebar ke jaringan lain (metastasis).  
(Remelia, 2023; Colomer *et al.*, 2024)

Kanker seringkali tidak menunjukkan gejala pada tahap awal, sehingga banyak kasus terdeteksi pada stadium lanjut. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker yaitu: genetik, lingkungan, gaya hidup, dan infeksi virus seperti Human Papillomavirus (HPV) dan Hepatitis B. (Hidayati and Akrom, 2021; Suryoadji and Ridwan, Alifaturrasyid Syafaatullah, 2022)

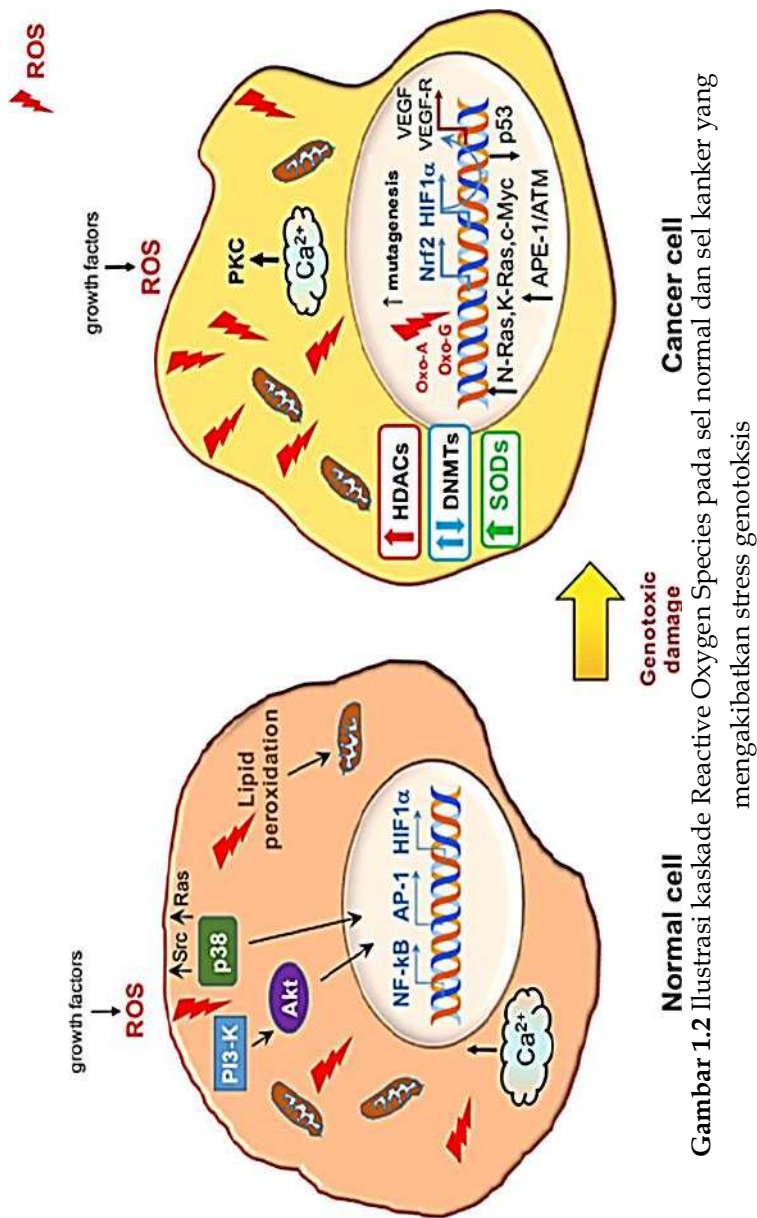
Sebagian besar jenis kanker mengandung tingkatan senyawa ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang tinggi. Senyawa ROS merupakan sekelompok molekul yang sangat reaktif yang berperan sebagai pengatur jalur sinyal penting dalam

metabolisme sel. Senyawa ROS diantaranya yaitu anion radikal superoksida, radikal hidroksi reaktif, dan hidrogen peroksida non radikal. Senyawa ROS dapat menstimulus iNOS untuk membentuk NO (*Nitric Oxide*). Dalam jumlah yang tidak berlebihan senyawa NO maupun ROS memegang peran fisiologis penting pada proses metabolisme, yakni signaling sel. (Gondhowiardjo *et al.*, 2021; Hidayati and Akrom, 2021)

Peningkatan ROS endogen memicu perubahan adaptif, menginduksi stress oksidatif dan bersifat sitotoksik. Stress oksidatif dapat terbentuk karena ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan dalam sel. Stress oksidatif telah diketahui juga dapat memicu timbulnya kanker. Senyawa ROS memiliki kapabilitas dalam memodifikasi berbagai komponen biomolekuler seluler yaitu lipid, protein, dan termasuk materi genetik DNA dan RNA. Kapabilitas senyawa ROS tersebut yang juga dapat berdampak karsinogen bagi sel. Oleh karena kemampuan modifikasi komponen biomolekuler, ROS dapat mencetuskan terjadinya mutasi genetik dan mempromosikan terbentuknya sel tumor (Perillo *et al.*, 2020).

Radikal bebas intrasel yang berlebihan tersebut menyebabkan terjadinya stres genotoksik, atau tekanan area genetik manusia. Peningkatan ROS berkontribusi terhadap jalur mutagenesis dan beberapa kondisi patologis diantaranya menstimulus promosi dan progresi sel tumor. Senyawa ROS juga mampu memicu kematian sel terprogram atau *programmed cell death* (PCD) (Gambar 1.2).

Pengetahuan mekanisme molekuler ini dapat berguna untuk pengembangan strategi terapeutik yang didasarkan pada modulasi tingkat ROS untuk mengobati kanker. Produksi ROS yang meningkat pada sel tumor yang meningkatkan laju metabolisme, mutasi gen dan hipoksia relatif, serta kelebihan ROS diatasi dengan peningkatan antioksidan enzimatik dan jalur nonenzimatik dalam sel yang sama. (Perillo *et al.*, 2020)



**Gambar 1.2** Ilustrasi kaskade Reactive Oxygen Species pada sel normal dan sel kanker yang mengakibatkan stress genotoksis

## B. Tumorigenesis

Menurut ahli biologi kanker Robert Weinberg dan Douglas Hanahan dalam artikel berjudul "The Hallmarks of Cancer", kanker terjadi melalui serangkaian mutasi pada salah satu dari banyak gen. (Fanciulli, 2006) Meskipun demikian, mereka membuat enam perubahan penting dalam fisiologi sel yang menjadi ciri malignansi (keganasan): (1) Kemandirian sinyal mitosis (pertumbuhan). Sel kanker secara otonom berkembang biak atau melakukan mitosis patologis yang bergantung pada aktivasi onkogen seperti ras atau myc; (2) Insensitivitas sinyal anti-pertumbuhan (gen penekan tumor). Sel kanker menonaktifkan gen tumor suppressor, seperti Rb, yang normalnya menghambat pertumbuhan; (3) Menghindari apoptosis yang merupakan program kematian sel yang ada pada sel normal. Sel kanker menekan dan menonaktifkan gen dan jalur yang memungkinkan sel untuk mati; (4) Potensi replikasi tanpa batas (unlimited). Sel kanker mengaktifkan jalur gen tertentu yang membuat sel menjadi imortal bahkan setelah generasi pertumbuhan; (5) Angiogenesis berkelanjutan dimana sel-sel kanker menarik suplai darah dan menciptakan pembuluh darah mereka sendiri, disebut juga tumor angiogenesis; (6) Invasi jaringan dan metastasis, dimana sel-sel kanker memperoleh kemampuan untuk bermigrasi ke organ lain, menyerang jaringan lain, dan menjajah organ-organ ini, mengakibatkan penyebarannya ke seluruh tubuh.

Sel malignansi ditandai dengan perubahan karakteristik morfologis dan fungsional sel. Secara morfologis, sel kanker dicirikan oleh nukleus yang besar, memiliki ukuran dan bentuk yang tidak beraturan, nukleolus menonjol, sitoplasma sedikit dan berwarna pekat atau sebaliknya pucat.

Inti sel neoplastik memainkan peran utama melalui perubahannya dalam penilaian keganasan tumor. Perubahan menyangkut permukaan, volume, rasio nukleus/sitoplasma, bentuk dan kerapatan, serta struktur dan homogenitasnya. Karakteristik ultrastruktur terkait dengan segmentasi nukleus, invaginasi, perubahan kromatin, seperti reduksi

heterokromatin, peningkatan butiran interkromatin dan perikromatin, peningkatan pori-pori membran inti, serta pembentukan inklusi. Nukleolus ditandai dengan hipertrofi, makro dan mikrosegregasi, pergerakannya menuju membran, peningkatan numerik dan pembentukan sistem kanalikuli intranuklear antara membran nukleus dan nukleolus.

Peningkatan mitosis adalah karakteristik sel ganas dengan mitosis atipikal atau cacat pada gelendong mitosis, ditemukan aster mitosis tiga atau empat kali lipat, struktur asimetris serta kromosom atipikal.

Perubahan inti sel menjelaskan adanya klon sel yang berbeda dan anomali genetik yang terkait dengan perubahan ini. Pada tumor yang sangat anaplastik, keberadaan inti raksasa dan sel multinukleat menunjukkan pembelahan abnormal. Karakteristik morfologi ini mencerminkan perubahan yang terjadi pada tingkat metabolisme, dengan augmentasi struktur dalam kaitannya dengan pembelahan sel dan pelemahan struktur yang terkait dengan metabolisme.

Homeostasis sel terdiri dari pemeliharaan keseimbangan antara kehilangan dan perbaikan sel. Dalam kasus tumor, terjadi ketidakseimbangan antara berkurangnya kehilangan sel dan pertumbuhan sel yang berlebihan. Waktu duplikasi volume tumor diperkirakan secara klinis. Sebagian besar tumor berkembang dari transformasi onkogenik dari sejumlah sel yang berubah secara bersamaan, dan hanya satu yang akan bertahan dan tumbuh secara berlebihan.

Meskipun neoplasma memiliki sifat klonal, jelas bahwa setiap tumor akan berevolusi, menjadi terdiri dari populasi sel neoplastik yang sangat heterogen secara genotip dan fenotip. Heterogenitas ini dinamis, berubah terus-menerus dalam waktu, dan dapat disertai dengan peningkatan bertahap yang tidak dapat diubah dalam agresivitas biologis tumor, dalam hal karakteristik invasif dan metastasis.

Kanker adalah penyakit genomik yang timbul akibat adanya perubahan / mutasi DNA yang mengganggu struktur atau fungsi gen. Beberapa agen seperti virus, bahan kimia



mutagenik dan radiasi merupakan penyebab utama terjadinya mutasi pada tingkat genomik. Secara umum kerusakan gen atau perubahan ekspresi gen merupakan ciri umum hampir semua neoplasma sehingga memahami proses patogenesis kanker tidak hanya membantu dalam memahami bagaimana sel berubah menjadi kanker tetapi juga membantu mendiagnosis dan prognosis untuk berbagai kanker (Cullen and Breen, 2016; Kholifah, 2019).

### **1. Kerusakan Genetik**

Kerusakan genetik salah satu penyebab dalam patogenesis kanker. Terdapat sekitar 90% kasus terjadi mutasi somatik pada gen dan 20% kasus pada mutasi garis keturunan. Dalam beberapa kasus mutasi pasangan basa pada DNA dapat mengubah asam amino yang akan menyebabkan perubahan fungsi protein. Jenis mutasi lainnya melibatkan penambahan, penghapusan dan duplikasi segmen gen (Lempesis *et al.*, 2023).

### **2. Epigenesis**

Epigenesis adalah perubahan ekspresi gen yang reversibel dan dapat diwariskan tanpa mutasi genom. Terdapat tiga bentuk utama regulasi gen epigenetik meliputi metilasi DNA, asetilasi histon, dan ekspresi mikroRNA. Ekspresi gen dapat *silence*, dikurangi, atau ditingkatkan dengan mengubah pola metilasi dalam DNA. Disisi lain, mikroRNA (miRNA) berkontribusi pada kompleks yang disebut kompleks RNA-silencing. Akibatnya, miRNA dapat berpartisipasi dalam pembentukan tumor, peningkatan ekspresi miRNA yang menargetkan gen tumor supresor menyebabkan peningkatan risiko terbentuknya tumor (Baylin and Jones, 2016).

Secara umum, meskipun tidak ada mekanisme yang mengubah struktur genom seluler, kerusakan genom dan epigenesis dapat mengubah ekspresi gen secara signifikan dan hal tersebut telah terbukti terlibat dalam transformasi neoplastik yang mengarah mengarah pada munculnya tumor dan kanker.

### C. Kerusakan Genetik

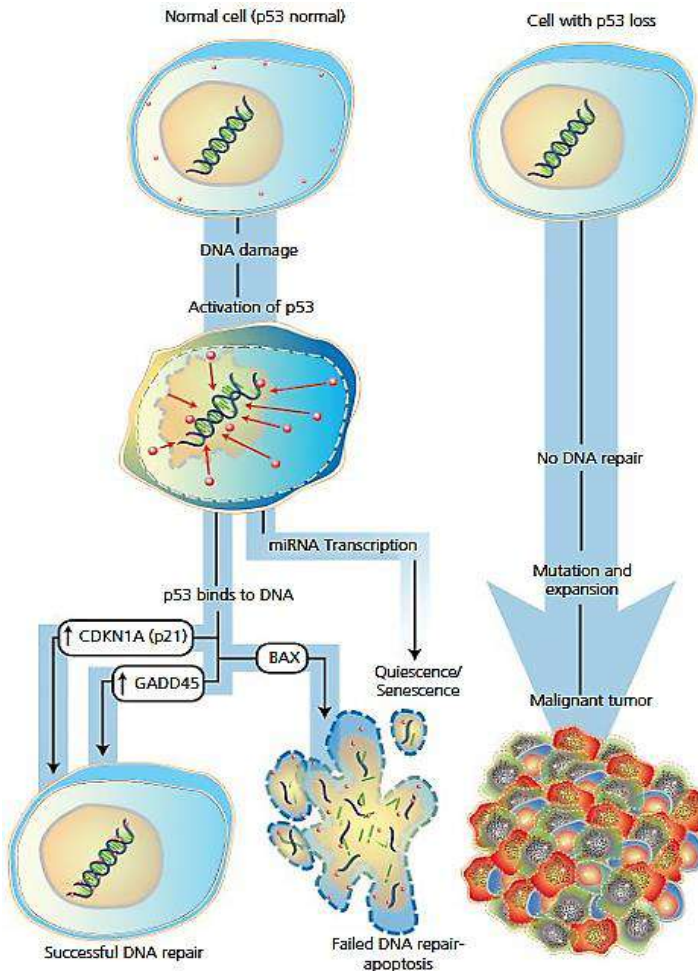
Kerusakan genetik salah satu penyebab dalam patogenesis kanker. Terdapat sekitar 90% kasus terjadi mutasi somatik pada gen dan 20% kasus pada mutasi garis keturunan. Dalam beberapa kasus mutasi pasangan basa pada dna dapat mengubah asam amino yang akan menyebabkan perubahan fungsi protein. Jenis mutasi lainnya melibatkan penambahan, penghapusan dan duplikasi segmen gen.

#### 1. Mutasi P53

Gen p53 atau tp53 adalah gen yang mengkode protein yang mengatur siklus sel dan berfungsi sebagai penekan tumor (tumor *suppressor*). Protein p53 (penjaga genom) memainkan peranan penting dalam mengatur pembelahan sel dan menjaga stabilitas genom. Protein ini bertindak sebagai faktor transkripsi yang mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam respons terhadap kerusakan dna yang pada akhirnya mengarah ke pertumbuhan kanker (Marei *et al.*, 2021).

Secara umum p53 memiliki beberapa peran pada proses pembelahan sel, seperti pada penghentian siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis. Pada proses penghentian siklus sel, ketika DNA pada sel yang membelah mengalami kerusakan, p53 akan diaktifkan dan menyebabkan penghentian sementara siklus sel, terutama pada titik pemeriksaan (checkpoint) di fase G1/S atau G2/M. Gen P53 merangsang ekspresi gen p21, yang menghasilkan protein p21. Protein ini menghambat aktivitas kompleks cyclin-dependent kinases (CDKs) yang diperlukan untuk transisi dari fase G1 ke fase S atau dari fase G2 ke mitosis. Penghentian ini memberi waktu bagi sel untuk memperbaiki kerusakan DNA sebelum melanjutkan pembelahan. Jika kerusakan tidak dapat diperbaiki, siklus sel akan tetap dihentikan untuk mencegah propagasi sel yang rusak (Cullen and Breen, 2016).

Mutasi pada gen p53 adalah salah satu perubahan genetik paling umum yang ditemukan dalam berbagai jenis kanker. Ketika p53 tidak berfungsi (misalnya, akibat mutasi), sel yang memiliki DNA yang rusak dapat lolos dari mekanisme kontrol, terus membelah, dan akhirnya mengarah pada pembentukan tumor (Kholifah And Insani, 2023).



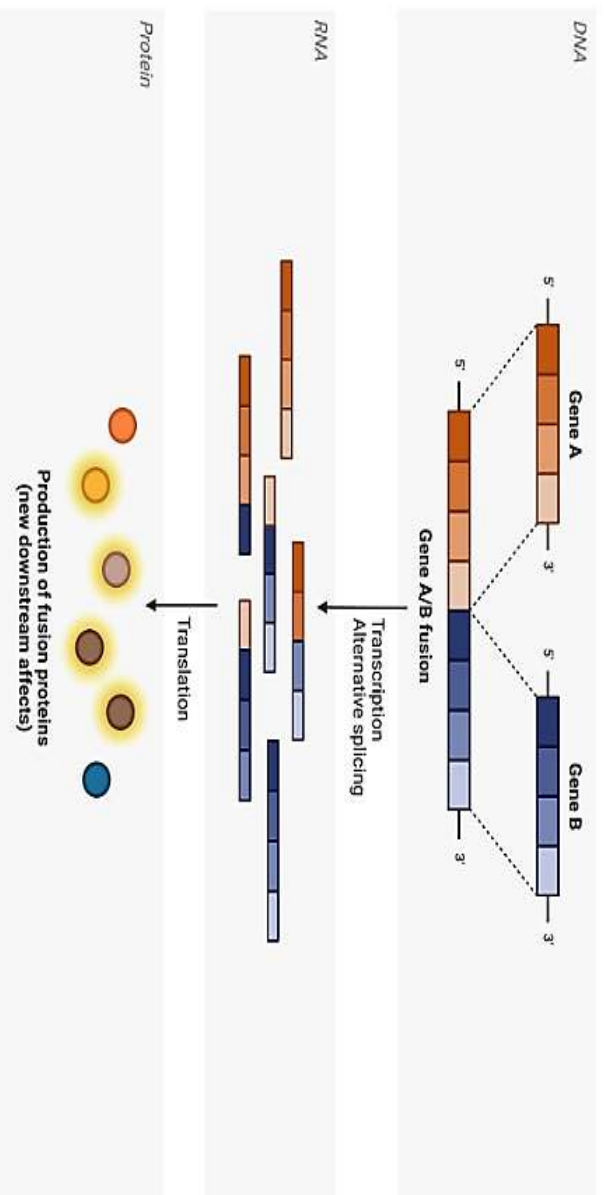
**Gambar 1.3** Perbandingan P53 pada sel normal dan sel kanker

Sumber: (Cullen and Breen, 2016)

## **2. Mutasi Bcr-Abl**

Mutasi gen bcr-abl adalah penyebab utama dari kanker darah yang dikenal sebagai leukemia mieloid kronis (chronic myeloid leukemia, cml). Leukemia mieloid kronis biasanya dimulai dengan terjadinya translokasi kromosom, di mana ada pertukaran segmen genetik antara kromosom 9 dan 22. Translokasi ini disebut dengan translokasi philadelphia (ph), menghasilkan sebuah kromosom abnormal yang disebut kromosom philadelphia atau BCR-Abl. Salah satu efek fusi gen BCR-Abl adalah aktivitas tirosin kinase yang tidak terkendali, aktivitas ini mengarah pada fosforilasi berlebihan sehingga dapat mengirimkan sinyal pertumbuhan secara terus menerus. Sinyal tersebut dapat menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan menghindari proses apoptosis, yang pada akhirnya mengarah pada perkembangan kanker (Al Hamad, 2022).

## Fusion Protein Production



**Gambar 1.4** Fusi Bcr-AbI

Sumber: (Al Hamad, 2022).

## D. Epigenetik

Perubahan epigenetik adalah perubahan ekspresi gen yang reversibel dan dapat diwariskan tanpa mutasi genom. Terdapat tiga bentuk utama regulasi gen epigenetik meliputi metilasi DNA, asetilasi histon, dan ekspresi mikroRNA. Ekspresi gen dapat *silence*, dikurangi, atau ditingkatkan dengan mengubah pola metilasi dalam DNA. Pola metilasi yang tidak normal, seperti hipermetilasi dan hipometilasi. Ekspresi gen dapat diubah dengan melonggarkan atau mengencangkan ikatan untaian DNA ke protein histon. Ketika DNA yang terikat rapat tidak dapat ditranskripsi sedangkan jika ikatan protein histon dan DNA lebih longgar maka dapat terjadi ekspresi gen (Baylin and Jones, 2016).

Epigenesis mengacu pada perubahan dalam ekspresi gen yang tidak disebabkan oleh perubahan dalam urutan dna itu sendiri tetapi melalui modifikasi kimia pada dna atau protein terkait, seperti histon. Epigenesis memainkan peran penting dalam pembentukan dan perkembangan kanker melalui mekanisme yang dapat mengubah fungsi gen secara signifikan tanpa mengubah kode genetik. Berikut adalah beberapa mekanisme utama epigenesis dalam pembentukan kanker (Cullen and Breen, 2016).

### 1. Metilasi DNA

Salah satu mekanisme epigenetik yang sering ditemukan pada kanker adalah hipermetilasi pada daerah promotor gen supresor tumor. Metilasi adalah penambahan gugus metil (-CH<sub>3</sub>) pada sitosin dalam urutan CpG di DNA. Hipermetilasi pada daerah promotor dapat menekan ekspresi gen supresor tumor, seperti p16, BCRA1, atau MLH1, sehingga gen tersebut tidak dapat menjalankan fungsinya untuk mengontrol pertumbuhan sel atau memperbaiki dna yang rusak. Akibatnya, sel-sel dapat membelah tanpa kendali, yang merupakan langkah awal dalam proses pembentukan kanker. Selain itu hipometilasi dna atau penurunan tingkat metilasi di seluruh genom sering kali ditemukan pada kanker. Hipometilasi global dapat

menyebabkan ketidakstabilan genom, meningkatkan risiko terjadinya mutasi dan rearsanemen kromosom yang berkontribusi terhadap onkogenesis (Sharma, Kelly and Jones, 2010).

## **2. Modifikasi Histon**

Histon adalah protein yang membantu mengemas DNA ke dalam struktur yang disebut kromatin. Modifikasi pada ekor histon, seperti asetilasi, fosforilasi, dan metilasi, dapat mengubah struktur kromatin dan mempengaruhi aksesibilitas DNA untuk transkripsi. Pada proses hiperaktivitas histon deacetylase diketahui enzim histon deacetylase (hdac) terlalu aktif, menghilangkan gugus asetil dari histon dan menyebabkan kromatin menjadi lebih rapat. Ini menghalangi ekspresi gen yang diperlukan untuk pengendalian pertumbuhan sel, termasuk gen supresor tumor. Sedangkan pada kasus Histone methyltransferase (HMT) terjadi modifikasi metilasi pada histon oleh histon metiltransferase (HMT) akan menekan atau mengaktifkan ekspresi gen tergantung pada posisi dan jumlah gugus metil yang ditambahkan. Ketidakseimbangan dalam aktivitas HMT dapat menyebabkan perubahan ekspresi gen yang mendukung perkembangan kanker (Sharma, Kelly and Jones, 2010).

## **3. RNA Non-Coding (NC-RNA)**

MiRNA adalah molekul RNA kecil yang tidak mengkode protein tetapi berperan dalam mengatur ekspresi gen dengan mengikat mRNA target sehingga menghambat degradasi atau translasi. Ketidakseimbangan ekspresi miRNA dapat menyebabkan hilangnya pengendalian atas gen-gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan apoptosis. Misalnya, penurunan ekspresi miRNA yang biasanya menghambat onkogen dapat menyebabkan overekspresi onkogen tersebut dan mempromosikan kanker. Selain itu, *Long non-coding RNA* (lncRNA) juga berperan dalam pengaturan ekspresi gen melalui berbagai mekanisme, termasuk pengaturan struktur kromatin dan interaksi

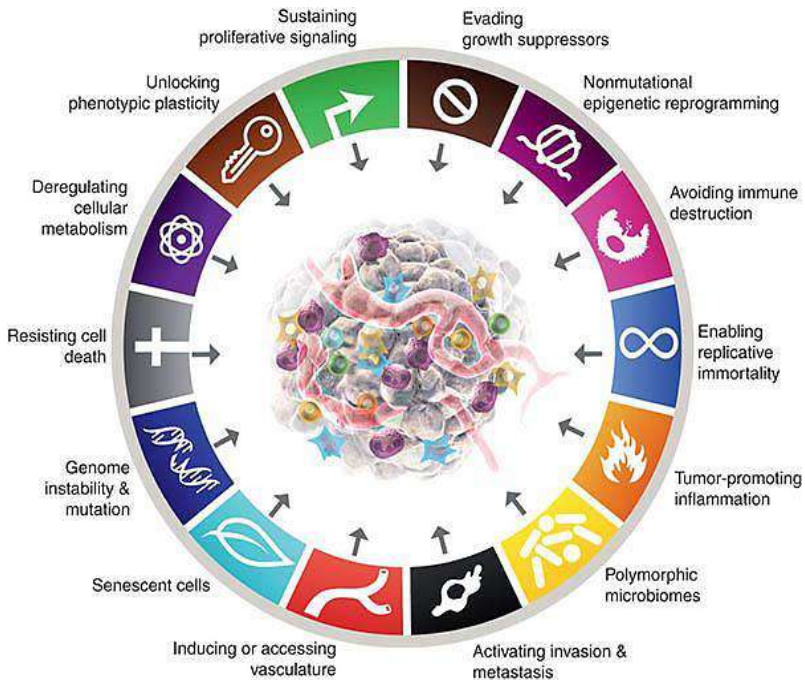
dengan protein pengikat DNA. Ketidakseimbangan dalam ekspresi lncRNA telah dikaitkan dengan berbagai kanker (Sharma, Kelly and Jones, 2010).

Epigenesis berperan penting dalam pembentukan kanker dengan mengatur ekspresi gen tanpa mengubah urutan dna. Modifikasi epigenetik, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi oleh rna non-koding, dapat mempengaruhi fungsi gen supresor tumor dan onkogen, berkontribusi pada inisiasi dan perkembangan kanker. Karena modifikasi epigenetik dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan gaya hidup, memahami epigenesis dalam kanker juga membuka peluang untuk pendekatan pencegahan dan terapi yang baru, seperti penggunaan inhibitor hdac atau terapi demetilasi (Sharma, Kelly and Jones, 2010; Chatterjee, Rodger and Eccles, 2018).

#### **E. Penanda Kanker (*The Hallmark of Cancer*)**

*The Hallmark of cancer* adalah serangkaian kemampuan biologis yang diperoleh selama perkembangan tumor manusia melalui beberapa tahap. Ciri-ciri ini memungkinkan sel kanker tumbuh, bertahan hidup, dan menyebar tanpa terkendali, yang membedakannya dari sel normal. Serangkaian penanda ini digunakan untuk lebih memahami kanker secara biologi yang pada akhirnya digunakan sebagai dasar pengembangan diagnosis dan terapi (Hanahan and Weinberg, 2011) (Hanahan, 2022).





**Gambar 1.5** “Hallmarks of Cancer: New Dimensions” memberikan pembaruan pada seri “Hallmarks of Cancer” yang telah dikenal selama ini.

Sumber: (Hanahan, 2022)

### 1. Sinyal Proliferasi yang Berkelanjutan

Sel kanker memiliki kemampuan untuk terus memberi sinyal kepada dirinya sendiri untuk terus membelah diri. Tidak seperti sel normal, yang hanya membelah ketika menerima sinyal pertumbuhan eksternal, sel kanker sering kali menghasilkan sinyal pertumbuhannya sendiri atau menjadi sangat sensitif terhadap sinyal eksternal, yang menyebabkan pertumbuhan yang tidak terkendali.

### 2. Menghindari Penekanan Pertumbuhan

Sel kanker dapat menghindari mekanisme penghambatan sinyal pertumbuhan sel, seperti gen tumor suppressor (p53, Rb). Gen-gen ini bertindak sebagai penghambat proliferasi sel, namun pada kanker, gen-gen

tersebut sering bermutasi atau dinonaktifkan, yang menyebabkan sel-sel terus membelah diri.

### **3. Menghindari program Kematian Sel (Apoptosis)**

Sel normal mengalami kematian sel terprogram (apoptosis) saat rusak atau tidak lagi dibutuhkan. Namun, sel-sel kanker mengembangkan mekanisme untuk menghindari apoptosis, sehingga sel tersebut tetap bertahan walaupun secara genetik mengalami mutasi.

### **4. Mengaktifkan Keabadian Replikatif**

Sebagian besar sel normal hanya dapat membelah beberapa kali sebelum memasuki kondisi yang disebut penuaan. Namun, sel-sel kanker dapat mengaktifkan mekanisme peningkatan telomerase (enzim yang memperpanjang telomer) sehingga menyebabkan sel kanker membelah tanpa batas dan menjadi "abadi."

### **5. Induksi Angiogenesis**

Untuk mendukung pertumbuhannya yang cepat, tumor memerlukan pasokan oksigen dan nutrisi yang konstan. Sel-sel kanker dapat merangsang pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) untuk memberi makan tumor untuk mendukung pertumbuhan sel tumor.

### **6. Mengaktifkan Invasi dan Metastasis**

Sel kanker memperoleh kemampuan untuk invasi ke jaringan di sekitarnya dan menyebar ke organ yang jauh atau disebut dengan metastasis. Kemampuan inilah yang membuat kanker sangat mematikan, karena memungkinkan penyakit tersebut memengaruhi banyak organ (Murwanti *et al.*, 2020).

### **7. Ketidakstabilan dan Mutasi Genom**

Sel kanker seringkali menunjukkan tingkat mutasi genetik dan ketidakstabilan kromosom yang tinggi. Ketidakstabilan ini dapat muncul dari cacat pada mekanisme perbaikan DNA, yang menyebabkan akumulasi mutasi yang mendorong perkembangan kanker.

## **8. Peradangan yang Mempromosikan Tumor**

Peradangan kronis di lingkungan mikro tumor dapat meningkatkan perkembangan kanker dengan memasok molekul bioaktif yang mendukung proliferasi, kelangsungan hidup, angiogenesis, dan invasi. Sel inflamasi dapat melepaskan faktor pertumbuhan, faktor kelangsungan hidup, dan enzim yang memfasilitasi invasi jaringan.

## **9. Dereglasi Energi Seluler**

Sel kanker seringkali menunjukkan produksi energi yang berubah, lebih mengandalkan glikolisis (bahkan saat ada oksigen) daripada fosforilasi oksidatif. Pemrograman ulang metabolik ini mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker yang cepat.

## **10. Menghindari sistem imunitas**

Sistem imun mampu mengenali dan menghancurkan sel kanker. Namun, sel kanker dapat mengembangkan mekanisme untuk menghindari deteksi dan degradasi oleh agen imun, seperti menurunkan regulasi APC atau menciptakan lingkungan mikro tumor yang bersifat immunosupresif.

# **F. Diagnosis Kanker**

## **1. Diagnosis secara Tradisional**

Diagnostik kanker secara tradisional merujuk pada metode konvensional yang digunakan untuk mendeteksi, mendiagnosis, dan menentukan stadium kanker. Metode-metode ini bergantung pada pemeriksaan fisik, teknik pencitraan, tes laboratorium, dan prosedur biopsi. Meskipun metode yang lebih baru seperti diagnosis molekuler lebih akurat namun diagnostik tradisional masih memainkan peran penting dalam deteksi dan penanganan kanker (Thenrajan, Alwarappan and Wilson, 2023).

### **a. Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan fisik merupakan deteksi dini secara tradisional. Pemeriksaan ini dilakukan melalui adanya benjolan yang abnormal, contohnya pada kanker payudara. Selain itu contoh lainnya adalah pemeriksaan

visual, pemeriksaan ini biasanya dilakukan pada kanker kulit, dimana akan ada perubahan yang terlihat pada warna kulit dan adanya lesi.

**b. Teknik Pencitraan**

Beberapa metode pencitraan sering kali digunakan pada deteksi kanker, contohnya adalah sinar x yang biasanya digunakan untuk deteksi kanker tulang ataupun kanker paru. USG digunakan untuk deteksi kanker hati, ginjal, pankreas dan organ reproduksi. Computed Tomography (CT) Scan digunakan untuk memberikan gambar penampang tubuh yang terperinci dan digunakan untuk mendeteksi tumor di otak, paru-paru, hati, dan organ lainnya. Magnetic Resonance Imaging (MRI) menggunakan medan magnet dan gelombang radio untuk membuat gambar jaringan lunak yang terperinci, sehingga berguna untuk mendeteksi kanker di otak, sumsum tulang belakang, dan organ lainnya.

**c. Tes Laboratorium**

Tes Darah diketahui dapat mendeteksi kelainan pada sel darah yang dapat mengindikasikan kanker darah (misalnya, leukemia) atau mengukur penanda tumor, yang merupakan zat yang diproduksi oleh sel kanker atau oleh tubuh sebagai respons terhadap kanker. Selain itu, urin juga dapat digunakan untuk mendeteksi kanker kandung kemih ginjal dengan mengidentifikasi sel-sel abnormal atau protein tertentu dalam urin. Kemudian terdapat Tes Darah Tersembunyi Feses (FOBT), dimana pada pengujian ini memeriksa darah tersembunyi dalam tinja, yang dapat menjadi tanda awal kanker kolorektal.

**d. Biopsi**

Biopsi adalah prosedur medis di mana sampel jaringan atau sel diambil dari tubuh untuk diperiksa lebih lanjut di laboratorium. Biopsi jarum digunakan untuk mengambil sampel kecil jaringan atau cairan dari area yang mencurigakan. Sedangkan biopsi bedah merupakan prosedur yang lebih invasif di mana dokter bedah

mengangkat sebagian atau seluruh benjolan atau jaringan yang mencurigakan. baik berupa biopsi insisi (mengangkat sebagian jaringan) atau biopsi eksisional (mengangkat seluruh benjolan atau area yang mencurigakan).

**e. Histopatologi**

Setelah biopsi, sampel jaringan diperiksa di bawah mikroskop oleh ahli patologi untuk mengidentifikasi sel-sel kanker dan menentukan jenis dan tingkat kanker. Histopatologi tetap menjadi standar utama untuk mendiagnosis kanker.

**2. Diagnosis secara Molekuler**

Secara umum kanker merupakan sel abnormal yang berbeda dengan sel normal. Perbedaan tersebut dimulai dari perbedaan genetik akibat adanya mutasi sehingga menghasilkan jalur pensinyalan yang berbeda yang berakibat pada perbedaan jumlah protein yang diekspresikan. Perbedaan tersebut dapat dijadikan penanda dan dasar untuk diagnosis kanker (Crosby *et al.*, 2022).

Jenis kanker	Biomarker
Kanker pada ginjal, pankreas, tiroid, dan kandung kemih	Antigen spesifik prostat (PSA), messenger RNA (mRNA), antigen kanker 125 (CA-125), dan CA19-9
Untuk kanker darah, sistem imunitas, leukemia dan limfoma sel B (BCL)	Tyrosine-protein kinase (ABL), antigen cluster of differential (CD) 20, CD 30, dan Thiopurine methyltransferase (TPMT)
Kanker kolorektal, paru-paru, dan prostat	Reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), limfoma kinase anaplastik (ALK), dan Kirsten rat sarcoma (KRAS)

Jenis kanker	Biomarker
Kanker otot	(BRCA1 dan BRCA2), echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4), dan carcino-embryonic antigen (CEA)
Kanker prostat	Antigen spesifik prostat (PSA)
Kanker ovarium	Protein epididimis manusia 4 (HE4)
Kanker hati	Alfa-fetoprotein (AFP)
Kanker usus besar	Antigen embrionik karsinogenik (CEA)
Kanker tiroid	Tiroglobulin (Tg)
Kanker payudara	HER2/NEU dan CA15.3/CA27.29

#### a. Diagnosis berbasis biomarker protein

Biomarker protein untuk mendeteksi kanker biasanya muncul dari sel kanker atau sel normal yang terpengaruh akibat adanya sel kanker. Biomarker protein dapat menjadi target yang menarik untuk diagnosis dini, memantau respon terapi, mendeteksi kekambuhan, atau menindaklanjuti prognosis kanker. Protein diekspresikan setelah DNA dan RNA ditranskripsi dan diterjemahkan kemudian menjalankan fungsi yang diinginkan. Secara umum biomarker protein lebih umum digunakan dibanding RNA atau DNA, sehingga deteksi biomarker protein sangat menunjang pada diagnosis klinis suatu penyakit. Namun, biomarker protein memiliki stabilitas yang buruk dan jumlah cairan tubuh yang rendah, sehingga deteksi yang tepat sering kali akan dipengaruhi oleh kompleksitas lingkungan. Untuk merancang biosensor protein, sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi adalah parameter utama yang harus dipertimbangkan (Rubinstein *et al.*, 2024).

#### b. Diagnosis berbasis biomarker asam nukleat

*Cell-free Nucleic acid* (cfNA) adalah fragmen DNA atau RNA yang beredar bebas dalam aliran darah dan cairan tubuh di luar sel. Asam nukleat ini dapat berasal dari berbagai sumber, termasuk tumor, sel dan jaringan

yang mengalami apoptosis dan nekrosis dan sekresi aktif oleh sel hidup. Secara umum, cfNA terdiri dari DNA (cfDNA) dan RNA (cfRNA). cfDNA terdiri dari DNA genomik, DNA mitokondria, dan DNA yang berasal dari tumor (ctDNA) dalam kasus kanker. Sedangkan, cfRNA terdiri dari messenger RNA (mRNA), microRNA (miRNA), dan RNA non-coding.

cfNA merupakan biomarker penting yang ditemukan dalam cairan tubuh seperti darah. cfNA banyak digunakan dalam diagnostik klinis, khususnya untuk prosedur non-invasif seperti biopsi cair dan pengujian prenatal. Pengembangan metode analitis yang sensitif dan spesifik terus memajukan potensi cfNA dalam pengobatan yang dipersonalisasi dan deteksi kanker (Liu, Jiang and Wang, 2024; Rubinstein *et al.*, 2024).

## DAFTAR PUSTAKA

- Al Hamad, M. (2022) 'Contribution of BCR-ABL Molecular Variants And Leukemic Stem Cells In Response And Resistance To Tyrosine Kinase Inhibitors: a review', *F1000Research*, 10, p. 1288.
- Baylin, S.B. and Jones, P.A. (2016) 'Epigenetic Determinants of Cancer', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(9), p. a019505.
- Chatterjee, A., Rodger, E.J. and Eccles, M.R. (2018) 'Epigenetic Drivers Of Tumourigenesis And Cancer Metastasis', *Seminars in Cancer Biology*, 51, pp. 149-159.
- Colomer, R. et al. (2024) 'Biomarkers In Breast Cancer 2024: An Updated Consensus Statement By The Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology', *Clinical and Translational Oncology* [Preprint], (0123456789). Available at: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03541-1>.
- Crosby, D. et al. (2022) 'Early detection of cancer', *Science*, 375(6586), p. eaay9040.
- Cullen, J.M. and Breen, M. (2016a) 'An Overview of Molecular Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Diagnosis', in *Tumors in Domestic Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1-26.
- Fanciulli, M. (2006) *Rb and Tumorigenesis*, Rb and Tumorigenesis.
- Gondhowiardjo, S. et al. (2021) 'Research Article Cancer Epidemiology Based on Hospital-Based Cancer Registry at National Referral Hospital of Indonesia', *Cancer Epidemiology at National Referral Hospital eJKI*, 9(1). Available at: <https://doi.org/10.23886/ejki.9.31.Abstract>.
- Hanahan, D. (2022) 'Hallmarks of Cancer: New Dimensions', *Cancer Discovery*, 12(1), pp. 31-46.
- Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) 'Hallmarks of Cancer: The Next Generation', *Cell*, 144(5), pp. 646-674.



- Hidayati, T. and Akrom (2021) *Epidemiologi & Biomolekuler Kanker*. Hanahan, D. (2022) 'Hallmarks of Cancer: New Dimensions', *Cancer Discovery*, 12(1), pp. 31–46.
- Kholifah, E. (2019) *Studi In Vitro dan In Silico Efek Kurkumin dan PGV 0 Terhadap Metastasis dengan Target Protein Matrix Metalloproteinase 9 Pada Sel Kanker Payudara 4T1*. Thesis. Universitas Gadjah Mada.
- Kholifah, E. and Insani, N. (2023) 'Anticancer Activity Of *Acmella Uliginosa* Against WiDr Colon Cancer Cell Line and T47D Breast Cancer Cell Line', *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 16(2), pp. 640–644.
- Lempesis, I.G. et al. (2023) 'Role of stress in the pathogenesis of cancer (Review)', *International Journal of Oncology*, 63(5), pp. 1–14.
- Liu, X., Jiang, H. and Wang, X. (2024) 'Advances in Cancer Research: Current and Future Diagnostic and Therapeutic Strategies', *Biosensors*, 14(2), p. 100.
- Marei, H.E. et al. (2021) 'p53 Signaling In Cancer Progression And Therapy', *Cancer Cell International*, 21(1), p. 703.
- Murwanti, R. et al. (2020) 'Curcumin and its Analogue Targeting  $\beta$ -Catenin and GSK-3 $\beta$  in Wnt Signaling Pathways: In Vitro and In Silico Study', *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(4), pp. 1715–1719.
- Perillo, B. et al. (2020) 'ROS in Cancer Therapy: The Bright Side Of The Moon', *Experimental and Molecular Medicine*, 52(2), pp. 192–203. Available at: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>.
- Remelia, M. (2023) 'Imortalisasi Sel dan Tumorigenesis', in M.R.S. Dr. dr. I Made Christian B., Onk(K), and A. Dr. Wahyuni, S.Si., M.Si. (eds) *Biologi Kanker*. Eureka Media Aksara. Sharma, S., Kelly, T.K. and Jones, P.A. (2010) 'Epigenetics in cancer', *Carcinogenesis*, 31(1), pp. 27–36.

- Rubinstein, W.S. et al. (2024) 'Cancer Screening With Multicancer Detection Tests: A Translational Science Review', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(4), pp. 368–382.
- Sharma, S., Kelly, T.K. and Jones, P.A. (2010) 'Epigenetics in cancer', *Carcinogenesis*, 31(1), pp. 27–36.
- Suryoadji, K.A. and Ridwan, Alifaturrasyid Syafaatullah, F.K. (2022) 'Vaksin HPV Sebagai Strategi Pencegahan Kanker Serviks Di Indonesia', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 10(1), p. hal 114-120. Available at: <https://bapin-ismki.ejournal.id/jimki/article>.
- Thenrajan, T., Alwarappan, S. and Wilson, J. (2023) 'Molecular Diagnosis and Cancer Prognosis—A Concise Review', *Diagnostics*, 13(4), p. 766.