



The Prodia Education and Research Institute

drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, Ph.D.
Melani, M.Kes.
Louisa Enestina, S.Si.
Ruth Maduma D. Sianturi, M.Si.
Catharina Aprillia P.U., S.Si., M.Pharm.

Editor:
Nurrani Mustika Dewi, S.KM, M.Farm.

Mengenal Kanker Pankreas

Terobosan Baru dalam Diagnosis
dan Pengobatan



Mengenal Kanker Pankreas

Terobosan Baru dalam Diagnosis
dan Pengobatan

drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, Ph.D.

Melani, M.Kes.

Louisa Enestina, S.Si.

Ruth Maduma D. Sianturi, M.Si.

Catharina Aprillia P.U., S.Si., M.Pharm.

Editor:

Nurrani Mustika Dewi, S.KM, M.Farm.



MENGENAL KANKER PANKREAS
Terobosan Baru dalam Diagnosis dan Pengobatan

Ditulis oleh:

drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, Ph.D.

Melani, M.Kes.

Louisa Enestina, S.Si.

Ruth Maduma D. Sianturi, M.Si.

Catharina Aprillia P.U., S.Si., M.Pharm.

Diterbitkan oleh:

The Prodia Education and Research Institute

Prodia Tower, Lt 9

Jl. Kramat Raya No.150, Jakarta Pusat

<https://prodia.institute/>



Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apa pun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan I, Juni 2025

Editor:

Nurrani Mustika Dewi, S.KM, M.Farm.

Perancang sampul: Muhammad Ridho Naufal

Penata letak: Muhammad Ridho Naufal

ISBN : 978-634-04-0297-1 (PDF)

viii + 240 hlm. ; 15,5x23 cm.

©Juni 2025



Prakata

Kanker pankreas memiliki tingkat kematian yang tinggi karena sulit dideteksi sejak dini dan sering berkembang tanpa gejala hingga stadium lanjut. Faktor risiko seperti genetik, pola hidup tidak sehat, dan paparan zat beracun turut meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker ini. Pemahaman yang lebih baik tentang kanker pankreas menjadi langkah awal dalam upaya pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

Terobosan dalam diagnosis kini memungkinkan deteksi kanker pankreas lebih cepat dan akurat. Biomarker baru, seperti *circular RNA* (circRNA) dan *extracellular vesicle* (EV)-Protein, dapat dianalisis melalui *liquid biopsy*, sementara kecerdasan buatan (AI) membantu meningkatkan akurasi pencitraan medis. Dengan inovasi ini, deteksi dini menjadi lebih mungkin, membuka peluang pengobatan yang lebih efektif.

Di bidang terapi, pendekatan terapi target dan imunoterapi mulai diterapkan, terutama bagi pasien dengan mutasi genetik tertentu. Kombinasi kemoterapi dengan terapi berbasis biomarker menunjukkan hasil lebih baik dalam meningkatkan harapan hidup. Dengan berbagai inovasi ini, masa depan diagnosis dan pengobatan kanker pankreas semakin menjanjikan, memberikan harapan baru bagi pasien dan tenaga medis.



Daftar Isi

Prakata	iii
Daftar Isi	v

BAB I

PANKREAS—1

Anatomi Pankreas	1
Fungsi Fisiologis Pankreas	4
Gangguan pada Organ Pankreas	7

BAB II

KANKER PANKREAS—23

Pengenalan Kanker Pankreas	23
Patofisiologi Kanker Pankreas	24
Diagnosis Kanker Pankreas	29

BAB III

FAKTOR RISIKO KANKER PANKREAS—37

Pentingnya Memahami Risiko Kanker Pankreas	37
Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi	38
Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi	42

BAB IV

BIOMARKER PADA KANKER PANKREAS—45

<i>Biomarker</i> Diagnostik	45
<i>Biomarker</i> Prognostik	51
<i>Biomarker</i> Prediktif	56

BAB V

PENEMUAN TERBARU *BIOMARKER* PREDIKTIF UNTUK KANKER PANKREAS—61

<i>Biomarker</i> Protein.....	61
<i>Biomarker</i> DNA	68
<i>Biomarker</i> Metabolomik.....	71
Penanda Imun dan Stroma.....	73
<i>Biomarker</i> Mikrobioma	78

BAB VI

PERAWATAN PADA PASIEN KANKER PANKREAS—81

Operasi.....	81
Radioterapi	83
Kemoterapi	85

BAB VII

DETEKSI KANKER PANKREAS DENGAN PEMANFAATAN KECERDASAN BUATAN (AI)—95

Pemanfaatan AI dalam Diagnosis Kanker Pankreas.....	95
Pemanfaatan AI dalam Patologi	108
Pemanfaatan AI dalam Penentuan <i>Biomarker</i>	110

BAB VIII

PENGEMBANGAN DETEKSI DINI PDAC—113

Metode Deteksi CircRNA dalam <i>Liquid Biopsy</i>	114
Pengembangan Panel RNA Sirkular untuk Deteksi Dini PDAC... 123	
EV Sebagai <i>Biomarker</i> untuk Deteksi Dini PDAC.....	129

BAB IX

APLIKASI NANOMATERIAL DALAM DIAGNOSIS KANKER

PANKREAS—137

Nanomaterial sebagai Agen Kontras.....	137
Nanomaterial sebagai <i>Sensitizer Biomarker</i>	141
Nanomaterial sebagai <i>Probe</i> Diagnostik untuk Kanker Pankreas	145

BAB X

TARGETED THERAPY PADA KANKER PANKREAS—151

Terapi Sitotoksik	151
Terapi Pemeliharaan (<i>Maintenance Therapy</i>)	154
Pengobatan Presisi (<i>Precision Medicine</i>)	155

BAB XI

IMUNOTERAPI DALAM KANKER PANKREAS—157

Jenis Pengobatan Imunoterapi dalam Kanker Pankreas	157
Kombinasi Imunoterapi dengan Terapi Lain	164
Tantangan dalam Imunoterapi Kanker Pankreas.....	168

BAB XII

SEL PUNCA KANKER PANKREAS—171

Pengenalan Sel Punca.....	171
Jenis-Jenis Sel Punca	172
Transplantasi Sel Punca	179

Senyawa Bahan Alami sebagai Agen Antikanker pada CSC Pankreas	182
Kendala Utama dalam Menargetkan CSC Pankreas.....	186
Terapi Sel Punca pada Kanker Pankreas.....	189

BAB XIII

JALUR PENSINYALAN PENTING DALAM CSC PADA KANKER PANKREAS—197

Jalur Pensinyalan <i>Notch</i>	197
Jalur Pensinyalan <i>Hedgehog</i> (Hh).....	199
Jalur Pensinyalan WNT/ β - <i>Catenin</i>	200

BAB XIV

TME PADA SEL KANKER PANKREAS—205

Karakteristik TME Kanker Pankreas	205
Molekul Sinyal yang Disekresikan dalam TME.....	210
Peran Sel Imunosupresif dalam TME	214

BAB XV

TREN KANKER PANKREAS DI DUNIA—217

Tren Kejadian	217
Tren Peningkatan Insiden dan Mortalitas.....	219

Daftar Singkatan	221
Daftar Pustaka.....	227
Profil Penulis	233
Profil Penulis	239



BAB I

PANKREAS

Anatomi Pankreas

Pankreas adalah organ berbentuk panjang dan pipih yang terletak di rongga perut bagian atas yang melekat pada bagian pertama usus kecil (duodenum), tepatnya di belakang lambung dan di depan tulang belakang (Wood *et al.*, 2022). Organ pankreas berbentuk seperti ikan, bertekstur menyerupai spons dengan panjang sekitar 17-20 cm. Pankreas merupakan kelenjar pencernaan terbesar kedua di dalam tubuh yang memiliki 2 fungsi utama yaitu menghasilkan enzim pencernaan ke usus kecil yang membantu memecah karbohidrat, lemak dan protein dalam makanan (fungsi eksokrin), serta menghasilkan beberapa hormon (fungsi endokrin) seperti insulin, somatostatin dan glukagon (Yuan *et al.*, 2021). Secara umum, pankreas terbagi menjadi tiga bagian utama, yaitu:

1. Kepala pankreas

Kepala pankreas adalah bagian terbesar dari pankreas yang terletak di sisi kanan rongga perut, di dalam lengkung duodenum. Bagian ini berfungsi untuk menyalurkan enzim-enzim pencernaan yang dihasilkan pankreas ke usus halus melalui saluran pankreas utama (ductus pancreaticus). Kepala pankreas juga memiliki processus uncinatus, sebuah tonjolan kecil yang melengkung di sekitar pembuluh darah mesenterika superior, yang berperan dalam stabilitas posisi pankreas dan interaksinya dengan sistem vaskular organ-organ pencernaan lainnya.

Selain berfungsi dalam pencernaan, kepala pankreas juga memiliki struktur vaskular yang kompleks, di mana darah dipasok oleh cabang-cabang arteri pankreatikoduodenalis dan drainase darah melalui vena pankreatikoduodenalis menuju vena porta hepatis. Saluran pankreas utama mengalirkan sekresi enzim ke dalam duodenum melalui papila Vateri, sementara saluran pankreas aksesori, yang ada pada sebagian individu, memberikan jalur sekresi tambahan. Kesehatan kepala pankreas sangat penting dalam mencegah gangguan pencernaan, dan kelainan pada bagian ini sering kali terkait dengan kondisi serius seperti pankreatitis atau kanker pankreas.

2. Badan atau leher pankreas

Badan atau leher pankreas merupakan bagian tengah pankreas yang menghubungkan kepala dan ekor, dengan posisi memanjang sedikit ke atas di bagian belakang lambung. Secara anatomis, badan pankreas terletak di depan aorta abdominalis dan di belakang perut, menjadikannya bagian yang cukup terlindungi oleh struktur sekitarnya. Bagian ini juga memiliki hubungan erat dengan pembuluh darah besar, seperti arteri dan vena lienalis, yang berperan dalam suplai darah ke pankreas dan limpa.

Leher pankreas, yang merupakan bagian sempit antara kepala dan badan, terletak di depan vena porta dan pembuluh darah mesenterika superior. Struktur ini memiliki signifikansi klinis karena sering menjadi

lokasi kompresi vaskular dalam kondisi patologis tertentu, seperti tumor pankreas atau pankreatitis kronis.

Secara histologis, badan pankreas didominasi oleh jaringan eksokrin yang terdiri dari asinus pankreas, yang bertanggung jawab atas produksi enzim pencernaan. Enzim-enzim ini, seperti amilase, lipase, dan protease, berperan penting dalam pemecahan karbohidrat, lemak, dan protein dalam saluran pencernaan. Sekresi enzim ini diatur oleh berbagai hormon, seperti sekretin dan kolesistokinin, yang merangsang pankreas untuk mengeluarkan enzim sesuai dengan kebutuhan pencernaan. Selain jaringan eksokrin, badan pankreas juga mengandung pulau Langerhans, yang terdiri dari sel-sel endokrin yang menghasilkan hormon penting seperti insulin dan glukagon untuk mengatur kadar gula darah.

Dari segi fisiologis, badan pankreas berperan dalam menjaga homeostasis metabolik dan pencernaan. Gangguan pada bagian ini, seperti inflamasi kronis akibat pankreatitis atau tekanan tumor terhadap pembuluh darah di sekitarnya, dapat menyebabkan gangguan suplai darah dan disfungsi enzimatik yang berdampak pada sistem pencernaan dan metabolisme tubuh. Oleh karena itu, kesehatan badan pankreas sangat penting untuk menjaga keseimbangan enzim pencernaan serta kestabilan kadar glukosa dalam darah.

3. Ekor pankreas

Ekor pankreas adalah bagian paling sempit yang terletak di sisi kiri rongga perut dan berdekatan dengan limpa. Secara anatomis, ekor pankreas memanjang dari badan pankreas menuju hilus limpa dan mendapatkan suplai darah utama dari arteri lienalis. Letaknya yang dekat dengan limpa membuatnya lebih rentan terhadap cedera dalam kasus trauma perut atau prosedur bedah seperti splenektomi.

Secara histologis, ekor pankreas mengandung lebih banyak pulau Langerhans dibandingkan bagian lainnya. Pulau Langerhans terdiri dari sel beta yang memproduksi insulin untuk menurunkan kadar gula darah dan sel alfa yang menghasilkan glukagon untuk

meningkatkan. Gangguan pada bagian ini, seperti tumor neuro-endokrin, dapat menyebabkan masalah metabolik yang signifikan.

Selain fungsi endokrin, ekor pankreas juga berperan dalam sistem eksokrin, meskipun dalam jumlah lebih kecil dibandingkan kepala dan badan pankreas. Sel eksokrin di bagian ini tetap berkontribusi dalam produksi enzim pencernaan yang disalurkan melalui saluran pankreas utama ke duodenum. Meskipun ukurannya kecil, ekor pankreas memiliki peran penting dalam keseimbangan hormon dan sistem pencernaan (Yuan *et al.*, 2021).

Fungsi Fisiologis Pankreas

Pankreas merupakan organ vital yang memiliki peran penting dalam sistem pencernaan dan metabolisme tubuh. Organ ini menjalankan dua fungsi utama, yaitu:

1. Fungsi eksokrin

Fungsi eksokrin pankreas adalah menghasilkan enzim pencernaan untuk memecah makanan, sehingga proses penyerapan makanan menjadi lebih mudah (Yamada *et al.*, 2005). Enzim-enzim pencernaan yang dihasilkan oleh pankreas adalah:

a. Enzim lipase

Enzim lipase berperan dalam pemecahan lemak menjadi asam lemak dan gliserol agar dapat diserap oleh usus. Enzim ini bekerja sama dengan empedu yang diproduksi oleh hati untuk mengemulsi lemak, sehingga meningkatkan efisiensi pemecahannya. Lipase sangat penting dalam proses pencernaan makanan yang mengandung lemak, seperti minyak, mentega, dan produk susu. Kekurangan enzim ini dapat menyebabkan gangguan pencernaan, seperti steatorrhea, yaitu kondisi di mana lemak tidak tercerna dengan baik dan menyebabkan tinja berminyak.

b. Enzim amilase

Enzim amilase bertanggung jawab dalam pemecahan karbohidrat kompleks, seperti pati dan glikogen, menjadi gula sederhana,

seperti maltosa dan glukosa, yang lebih mudah diserap oleh tubuh sebagai sumber energi. Amilase pankreas melengkapi fungsi amilase saliva yang sudah mulai bekerja sejak makanan dikunyah. Kekurangan enzim ini dapat menyebabkan gangguan pencernaan karbohidrat, yang ditandai dengan perut kembung dan diare akibat fermentasi karbohidrat yang tidak tercerna di usus.

c. Enzim protease

Enzim protease, juga dikenal sebagai peptidase atau proteolitik, berperan dalam pemecahan protein menjadi peptida dan asam amino yang lebih kecil, sehingga dapat diserap oleh tubuh. Protease pankreas meliputi tripsin dan kimotripsin, yang dihasilkan dalam bentuk tidak aktif (zimogen) dan diaktifkan di usus untuk mencegah pencernaan diri oleh pankreas. Selain membantu pencernaan protein, protease juga memiliki fungsi protektif, yaitu mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur dalam usus. Defisiensi enzim ini dapat menyebabkan gangguan pencernaan protein dan meningkatkan risiko infeksi usus.

2. Fungsi endokrin

Fungsi endoktrin pankreas berkaitan dengan produksi hormon yang mengatur kadar glukosa dalam darah. Hormon-hormon ini dihasilkan oleh sel-sel dalam pulau Langerhans, yang tersebar di seluruh pankreas, terutama di bagian ekor. Hormon utama yang dihasilkan pankreas meliputi:

a. Insulin

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel beta dalam pulau Langerhans dan berfungsi menurunkan kadar glukosa darah. Insulin bekerja dengan cara meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh, terutama di otot dan jaringan lemak, serta merangsang hati untuk menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen.

Selain itu, insulin juga menghambat pemecahan lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif, sehingga tubuh lebih mengandalkan glukosa. Kekurangan insulin atau resistensi

terhadap insulin dapat menyebabkan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi dan gangguan metabolisme lainnya.

b. Glukagon

Glukagon diproduksi oleh sel alfa pankreas dan berperan dalam meningkatkan kadar glukosa darah. Saat kadar glukosa dalam darah rendah, glukagon dilepaskan untuk merangsang hati memecah glikogen menjadi glukosa (glikogenolisis) dan melepaskannya ke dalam darah. Selain itu, glukagon juga berperan dalam glukoneogenesis, yaitu proses pembentukan glukosa baru dari sumber non-karbohidrat seperti asam amino dan lemak. Hormon ini bekerja secara antagonis terhadap insulin untuk menjaga keseimbangan kadar gula darah, terutama selama puasa atau aktivitas fisik yang berat.

c. Somatostatin

Somatostatin adalah hormon yang diproduksi oleh sel delta pankreas dan berperan dalam menghambat sekresi hormon lainnya, seperti insulin dan glukagon, untuk menjaga keseimbangan metabolisme.

Selain itu, somatostatin juga menghambat sekresi enzim pencernaan dan hormon-hormon gastrointestinal, seperti gastrin dan sekretin, sehingga membantu mengatur laju pencernaan. Dengan cara ini, somatostatin mencegah sistem pencernaan bekerja secara berlebihan, yang dapat mengganggu homeostasis tubuh. Hormon ini sering digunakan dalam terapi medis untuk mengobati gangguan endokrin dan gastrointestinal tertentu.

Secara keseluruhan, pankreas memiliki peran penting dalam sistem pencernaan dan regulasi gula darah. Fungsi eksokrin dan endokrinnya bekerja sama untuk memastikan proses metabolisme tubuh berjalan dengan baik. Menjaga kesehatan pankreas sangat penting untuk mendukung keseimbangan tubuh secara keseluruhan.

Gangguan pada Organ Pankreas

Pankreas dapat mengalami berbagai gangguan yang memengaruhi fungsi eksokrin dan endokrinnya. Gangguan ini dapat berdampak serius pada sistem pencernaan dan metabolisme tubuh. Beberapa kondisi medis yang umum terkait dengan pankreas antara lain:

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik kronis yang terjadi akibat ketidakseimbangan produksi atau fungsi insulin, hormon yang diproduksi oleh pankreas untuk mengatur kadar glukosa dalam darah (Al-Hussein *et al.*, 2021). Kondisi ini menyebabkan kadar gula darah meningkat secara abnormal dan dapat memicu berbagai komplikasi serius jika tidak ditangani dengan baik. Diabetes melitus terbagi menjadi dua jenis, yaitu tipe 1 dan tipe 2.

Diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat gangguan autoimun yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta pankreas, sehingga tubuh tidak dapat memproduksi insulin sama sekali. Penyakit ini umumnya terdeteksi sejak usia anak-anak atau remaja dan memerlukan terapi insulin seumur hidup. Sementara itu, diabetes melitus tipe 2 lebih sering terjadi pada orang dewasa dan berkaitan dengan resistensi insulin, di mana tubuh masih memproduksi insulin, tetapi tidak dapat menggunakannya secara optimal. Faktor-faktor seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang tidak sehat turut meningkatkan risiko diabetes tipe 2.

Kedua jenis diabetes ini dapat menyebabkan komplikasi serius jika tidak dikontrol dengan baik, seperti kerusakan saraf (neuropati), penyakit jantung, gangguan ginjal, gangguan penglihatan, dan luka kronis yang sulit sembuh. Adapun, secara umum beberapa gejala yang dialami oleh penderita diabetes adalah:

Gejala umum diabetes meliputi beberapa tanda yang dapat berkembang secara perlahan atau muncul secara tiba-tiba, tergantung pada jenis diabetes yang diderita. Berikut adalah beberapa gejala umum diabetes beserta penjelasannya:

- a. Sering buang air kecil (poliuria)
Penderita diabetes sering mengalami peningkatan frekuensi buang air kecil, terutama di malam hari. Hal ini terjadi karena kadar glukosa dalam darah yang tinggi menyebabkan ginjal bekerja lebih keras untuk membuang kelebihan gula melalui urin. Akibatnya, volume urin meningkat, dan penderita lebih sering buang air kecil.
- b. Sering merasa haus (polidipsia)
Kehilangan cairan akibat sering buang air kecil menyebabkan tubuh mengalami dehidrasi. Sebagai respons, tubuh memberikan sinyal rasa haus yang meningkat agar penderita mengonsumsi lebih banyak cairan guna menggantikan cairan yang hilang.
- c. Meningkatnya nafsu makan (polifagia)
Meskipun penderita diabetes memiliki kadar gula darah tinggi, sel-sel tubuh tidak dapat menggunakannya secara optimal sebagai sumber energi. Kondisi ini membuat tubuh mengirimkan sinyal lapar yang berlebihan karena merasa kekurangan energi, sehingga penderita mengalami peningkatan nafsu makan.
- d. Mudah lelah dan lemas
Karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi, penderita diabetes sering merasa cepat lelah dan tidak bertenaga meskipun telah mengonsumsi makanan dalam jumlah yang cukup.
- e. Penglihatan kabur
Kadar gula darah yang tinggi dapat menyebabkan pembengkakan pada lensa mata dan gangguan pada pembuluh darah di retina, yang mengakibatkan penglihatan menjadi buram atau kabur. Jika tidak dikendalikan, komplikasi ini dapat menyebabkan kerusakan permanen pada mata dan meningkatkan risiko kebutaan.
- f. Luka yang sulit sembuh
Diabetes dapat menyebabkan gangguan pada sistem peredaran darah dan fungsi sel imun, sehingga luka pada penderita diabetes cenderung lebih lama sembuh. Selain itu, kadar gula darah yang

tinggi dapat menjadi lingkungan yang ideal bagi pertumbuhan bakteri, meningkatkan risiko infeksi pada luka.

- g. Kesemutan atau mati rasa pada tangan dan kaki
Kerusakan saraf akibat kadar gula darah yang tinggi (neuropati diabetik) dapat menyebabkan sensasi kesemutan, mati rasa, atau bahkan nyeri yang sering terjadi di area tangan dan kaki. Jika tidak ditangani, kondisi ini dapat berkembang menjadi komplikasi yang lebih serius, seperti ulkus diabetik atau gangguan motorik.

Gejala-gejala ini dapat berkembang secara perlahan, terutama pada diabetes melitus tipe 2, atau muncul tiba-tiba pada diabetes melitus tipe 1. Oleh karena itu, penting untuk mengenali gejala sejak dini agar diabetes dapat didiagnosis dan ditangani dengan tepat guna mencegah komplikasi lebih lanjut.

2. Pankreatitis akut

Pankreatitis akut terjadi ketika enzim pencernaan yang dihasilkan pankreas mulai mencerna jaringan pankreas sebelum mencapai usus kecil (Beatty *et al.*, 2020). Beberapa penyebab utamanya adalah:

a. Batu empedu

Batu empedu terbentuk dari kolesterol atau zat lain yang mengeras di kantong empedu. Jika batu ini berpindah dan menyumbat saluran pankreas, aliran enzim pencernaan menjadi terganggu. Akibatnya, enzim yang seharusnya membantu pencernaan di usus malah mulai menyerang pankreas, menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan pankreas yang dikenal sebagai pankreatitis akut.

b. Konsumsi alkohol berlebihan

Alkohol dalam jumlah besar dapat merusak sel pankreas dan mengganggu fungsi enzim pencernaan. Konsumsi alkohol jangka panjang dapat menyebabkan peradangan kronis pada pankreas, yang berujung pada pankreatitis akut atau bahkan kronis. Selain itu, alkohol juga dapat meningkatkan produksi zat beracun dalam pankreas yang memperparah peradangan dan kerusakan organ ini.

c. Infeksi virus

Beberapa infeksi virus dapat menyerang pankreas dan memicu peradangan. Virus gondongan, hepatitis, dan coxsackievirus diketahui berkontribusi pada pankreatitis akut dengan cara merusak jaringan pankreas atau memicu respons imun yang berlebihan. Infeksi ini dapat menyebabkan pembengkakan pankreas dan gangguan produksi enzim, yang pada akhirnya menghambat proses pencernaan.

d. Efek samping obat

Beberapa obat dapat menyebabkan pankreatitis sebagai efek samping, terutama obat diuretik, antibiotik tertentu, dan obat kemoterapi. Mekanisme pastinya bervariasi, tetapi sebagian besar dikaitkan dengan reaksi toksik yang merusak sel pankreas atau mengganggu produksi enzimnya. Oleh karena itu, penting bagi pasien yang mengonsumsi obat-obatan ini untuk berkonsultasi dengan dokter jika mengalami gejala pankreatitis.

e. Kelainan genetik

Beberapa kondisi genetik seperti fibrosis kistik dan mutasi pada gen *protease serine 1 (PRSS1)*, *serine protease inhibitor kazal-type 1 (SPINK1)*, atau *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* dapat meningkatkan risiko pankreatitis akut. Kelainan ini dapat menyebabkan gangguan pada produksi dan pelepasan enzim pankreas, serta menyumbat saluran pankreas dengan lendir kental. Akibatnya, pankreas menjadi lebih rentan terhadap peradangan dan kerusakan jaringan, yang dapat berkembang menjadi pankreatitis kronis jika tidak ditangani dengan baik.

Selanjutnya, pankreatitis akut ditandai dengan beberapa gejala utama, yaitu:

a. Nyeri perut mendadak

Nyeri perut yang muncul secara tiba-tiba merupakan gejala utama pankreatitis akut. Rasa sakit biasanya terasa di bagian tengah atau atas perut dan dapat menjalar hingga ke punggung atau dada. Nyeri ini sering kali bertambah parah setelah makan atau saat

menarik napas dalam-dalam, karena peradangan pankreas dapat menekan organ di sekitarnya.

b. Demam

Peningkatan suhu tubuh sering terjadi sebagai respons alami tubuh terhadap peradangan. Pada pankreatitis akut, infeksi atau peradangan pada pankreas dapat memicu reaksi sistem imun yang menyebabkan demam. Jika tidak segera ditangani, demam yang berkepanjangan bisa menjadi tanda komplikasi yang lebih serius.

c. Mual dan muntah

Peradangan pada pankreas mengganggu sistem pencernaan dan produksi enzim, sehingga menyebabkan rasa mual dan muntah berkepanjangan. Gangguan ini dapat menghambat kemampuan tubuh untuk mencerna makanan dengan baik, yang pada akhirnya dapat menyebabkan dehidrasi serta kekurangan nutrisi.

d. Diare

Pankreas berperan dalam menghasilkan enzim yang diperlukan untuk mencerna lemak dan nutrisi lainnya. Ketika organ ini mengalami gangguan, produksi enzim dapat berkurang sehingga menyebabkan pencernaan yang buruk. Akibatnya, penderita pankreatitis akut sering mengalami diare dengan tinja yang berminyak dan berbau menyengat.

e. Perut bengkak dan nyeri saat disentuh

Peradangan pada pankreas dapat menyebabkan pembengkakan pada perut, yang sering kali disertai dengan rasa nyeri saat disentuh. Kondisi ini terjadi akibat penumpukan cairan di dalam rongga perut dan reaksi peradangan yang mengiritasi jaringan di sekitarnya, menyebabkan ketidaknyamanan yang signifikan.

f. Kulit dan mata menguning (*Jaundice*)

Jika pankreatitis disebabkan oleh batu empedu, penyumbatan saluran empedu dapat terjadi, yang kemudian menyebabkan penumpukan bilirubin dalam darah. Kondisi ini ditandai dengan perubahan warna kulit dan mata menjadi kuning, serta urine yang

berwarna lebih gelap. *Jaundice* merupakan tanda bahwa fungsi hati dan empedu juga terdampak oleh peradangan pada pankreas.

- g. Detak jantung cepat dan sesak napas
Nyeri hebat yang dialami penderita pankreatitis akut dapat memicu respons tubuh berupa peningkatan detak jantung atau palpitasi. Selain itu, peradangan yang parah bisa menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit, yang dapat memperburuk kerja jantung dan menyebabkan sesak napas atau sensasi lemah yang berlebihan.

Pankreatitis akut merupakan kondisi serius yang ditandai dengan berbagai gejala. Penyebab utama dari kondisi ini bisa bervariasi, Jika tidak segera ditangani, pankreatitis akut dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih parah, bahkan mengancam nyawa. Oleh karena itu, pengenalan gejala dan diagnosis dini sangat penting untuk mencegah komplikasi yang lebih lanjut.

3. Pankreatitis kronis

Pankreatitis kronis merupakan peradangan pankreas yang berlangsung dalam jangka panjang. Seperti halnya pankreatitis akut, kondisi ini sering kali dipicu oleh kebiasaan mengonsumsi alkohol secara berlebihan (Mayerle *et al.*, 2007). Selain alkohol, faktor lain yang dapat menyebabkan pankreatitis kronis meliputi batu empedu, gangguan autoimun, hiperparatiroidisme, kelainan genetik, kadar lemak darah tinggi (hiperlipidemia), serta efek samping dari beberapa jenis obat.

Penderita pankreatitis kronis dapat mengalami gejala dalam waktu yang lama, bahkan selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Beberapa gejala utama yang perlu diwaspadai antara lain:

- a. Nyeri perut yang menjalar ke punggung
Pankreatitis kronis sering kali menyebabkan nyeri di perut bagian atas yang dapat menjalar ke punggung. Nyeri ini bersifat menetap dan dapat memburuk setelah makan, terutama jika makanan yang dikonsumsi mengandung banyak lemak.

- b. **Mual dan muntah setelah makan**
Gangguan fungsi pankreas dalam memproduksi enzim pencernaan dapat menyebabkan mual dan muntah, terutama setelah mengonsumsi makanan tertentu. Gejala ini dapat menyebabkan dehidrasi serta ketidakseimbangan elektrolit jika berlangsung secara terus-menerus.
- c. **Penurunan nafsu makan**
Peradangan kronis pada pankreas dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan gangguan pencernaan, sehingga penderita cenderung mengalami penurunan nafsu makan. Kondisi ini dapat mengarah pada kekurangan nutrisi dalam jangka panjang.
- d. **Penurunan berat badan**
Akibat terganggunya proses pencernaan dan penyerapan nutrisi, penderita pankreatitis kronis sering mengalami penurunan berat badan yang drastis. Meski asupan makanan cukup, tubuh tidak mampu menyerap nutrisi dengan baik, terutama lemak dan protein.
- e. **Kotoran berminyak**
Karena pankreas tidak dapat memproduksi enzim lipase dalam jumlah yang cukup, tubuh kesulitan mencerna lemak dengan baik. Akibatnya, tinja menjadi berminyak, lengket, berwarna pucat, dan berbau tajam. Kondisi ini disebut *steatorrhea* dan merupakan tanda utama malabsorpsi lemak.
- f. **Kulit dan mata menguning**
Jika pankreatitis kronis menyebabkan penyumbatan pada saluran empedu, bilirubin dapat menumpuk dalam tubuh dan menyebabkan jaundice atau penyakit kuning. Hal ini ditandai dengan kulit dan bagian putih mata yang tampak kuning, urine berwarna gelap, serta tinja yang berwarna pucat.
Dalam kasus yang lebih lanjut, pankreatitis kronis dapat merusak fungsi pankreas dalam memproduksi insulin. Jika hal ini terjadi, penderita berisiko mengalami diabetes dengan gejala seperti sering

merasa haus, mudah lelah, dan sering buang air kecil. Oleh karena itu, pengelolaan pankreatitis kronis yang tepat sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

4. Kanker pankreas

Kanker pankreas merupakan salah satu jenis kanker yang jarang terjadi, tetapi memiliki tingkat kematian yang tinggi karena sering kali tidak terdeteksi pada tahap awal (Mizarhi *et al.*, 2020). Berdasarkan data Global Cancer Observatory pada tahun 2022, insidensi kanker pankreas menduduki peringkat nomor 12 (dengan jumlah insiden sebesar 510.992), namun menduduki peringkat nomor 6 pada risiko kematian (dengan jumlah kematian sebesar 467.409). Hal ini disebabkan karena kanker pankreas memiliki prognosis yang buruk. Sering kali kanker pankreas baru terdeteksi pada stadium lanjut. Gejala awal cenderung samar atau tidak muncul sama sekali, sehingga umumnya diagnosis terlambat ditetapkan (Ferlay *et al.*, 2024).

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko seseorang terkena kanker pankreas antara lain riwayat keluarga dengan kanker pankreas, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol, serta adanya penyakit seperti sirosis, diabetes, dan pankreatitis.

Pada tahap awal, kanker pankreas sering kali tidak menunjukkan gejala yang jelas. Namun, seiring perkembangan penyakit, beberapa tanda dan gejala dapat muncul, antara lain:

a. Kulit dan mata tampak kuning

Penyumbatan saluran empedu akibat kanker pankreas mengakibatkan penumpukan bilirubin dalam tubuh, yang menyebabkan jaundice atau penyakit kuning. Akibatnya, kulit dan bagian putih mata tampak menguning. Selain itu, bilirubin yang berlebihan dalam darah juga dapat menyebabkan perubahan warna urine menjadi lebih gelap dan kotoran menjadi lebih pucat.

b. Nyeri perut yang menjalar ke punggung

Tumor yang tumbuh di pankreas dapat menekan saraf dan organ di sekitarnya, menyebabkan nyeri pada perut bagian atas yang sering kali menjalar ke punggung. Nyeri ini cenderung memburuk saat

penderita berbaring atau setelah makan. Dalam beberapa kasus, rasa sakit ini dapat terasa terus-menerus dan tidak membaik dengan obat penghilang rasa sakit biasa.

- c. Kehilangan selera makan
Gangguan fungsi pankreas akibat kanker dapat menyebabkan pencernaan menjadi tidak optimal, sehingga perut terasa penuh lebih cepat meskipun makan dalam porsi kecil. Kondisi ini mengakibatkan penurunan nafsu makan dan berkurangnya asupan nutrisi, yang pada akhirnya dapat memperburuk kondisi tubuh penderita.
- d. Berat badan turun drastis tanpa alasan yang jelas
Kanker pankreas dapat mengganggu metabolisme tubuh, sehingga nutrisi yang masuk tidak dapat diserap dengan baik. Akibatnya, penderita mengalami penurunan berat badan yang signifikan dalam waktu singkat, meskipun pola makan tidak mengalami perubahan yang drastis.
- e. Demam
Peradangan yang terjadi akibat kanker pankreas dapat memicu respons imun tubuh, yang menyebabkan demam. Infeksi sekunder yang mungkin terjadi akibat gangguan sistem pencernaan juga dapat meningkatkan suhu tubuh penderita, sering kali disertai dengan rasa lemas dan menggigil.
- f. Gatal pada kulit
Penumpukan bilirubin dalam tubuh akibat penyumbatan saluran empedu tidak hanya menyebabkan *jaundice*, tetapi juga dapat memicu rasa gatal yang hebat pada kulit. Gatal ini sering kali tidak mereda meskipun telah digaruk, dan dapat menjadi salah satu tanda awal adanya gangguan pada saluran empedu akibat kanker pankreas.
- g. Mual dan muntah
Tumor yang tumbuh di sekitar pankreas dapat menghambat jalannya makanan melalui saluran pencernaan, yang menyebabkan

perut terasa tidak nyaman, mual, dan sering kali disertai muntah. Gejala ini biasanya muncul setelah makan dan dapat memperburuk kehilangan selera makan pada penderita.

h. Kotoran berwarna pucat atau keputihan
Karena kanker pankreas dapat menyebabkan penyumbatan pada saluran empedu, produksi empedu yang membantu proses pencernaan lemak menjadi terganggu. Akibatnya, feses kehilangan pigmen warna normalnya dan tampak lebih pucat atau keputihan, sering kali juga disertai dengan tekstur yang lebih berminyak.

i. Warna urin gelap
Bilirubin yang tidak dapat dikeluarkan melalui saluran empedu akan masuk ke aliran darah dan kemudian disaring oleh ginjal, yang menyebabkan urin menjadi lebih gelap dari biasanya, sering kali menyerupai warna teh atau cokelat pekat. Perubahan warna urin ini sering kali menjadi salah satu tanda awal yang dapat membantu mendeteksi adanya gangguan pada pankreas atau saluran empedu

Secara keseluruhan, kanker pankreas merupakan kondisi serius yang sering kali tidak terdeteksi pada tahap awal karena gejalanya yang mirip dengan gangguan pencernaan lainnya. Oleh karena itu, penting bagi setiap individu untuk waspada terhadap tanda-tanda peringatan yang dapat mengindikasikan gangguan pada pankreas. Pemeriksaan medis secara rutin dan deteksi dini sangat penting untuk meningkatkan peluang kesembuhan dan mengurangi risiko komplikasi lebih lanjut.

5. Pseudokista pankreas

Pseudokista pankreas adalah kondisi medis yang terjadi sebagai akibat dari peradangan pankreas, yang dapat menyebabkan pembentukan kantung berisi cairan di dalam pankreas. Kondisi ini bisa juga terjadi akibat cedera pada perut yang mengakibatkan kerusakan pada pankreas dan pembengkakan.

Meskipun bukan kanker, pseudokista pankreas dapat menimbulkan berbagai gejala yang mengganggu dan berpotensi menyebabkan

komplikasi. Beberapa gejala yang umum terjadi pada penderita pseudokista pankreas meliputi:

a. Mual dan muntah

Penderita pseudokista pankreas sering kali mengalami mual dan muntah sebagai akibat dari gangguan pencernaan yang disebabkan oleh kantung cairan yang terbentuk di dalam pankreas. Cairan dalam pseudokista dapat memberi tekanan pada saluran pencernaan, menyebabkan rasa mual dan akhirnya memicu muntah, terutama setelah makan.

b. Diare

Diare pada penderita pseudokista pankreas bisa terjadi karena gangguan dalam pencernaan yang disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas untuk menghasilkan cukup enzim pencernaan. Hal ini menyebabkan tubuh kesulitan dalam mencerna lemak, yang akhirnya menyebabkan tinja encer atau diare.

c. Kehilangan nafsu makan

Rasa tidak nyaman dan gangguan pencernaan yang disebabkan oleh pseudokista pankreas dapat menyebabkan penurunan nafsu makan. Rasa penuh atau kembung yang cepat setelah makan juga berkontribusi pada hilangnya minat untuk makan, yang dapat menyebabkan kekurangan asupan nutrisi.

d. Penurunan berat badan

Penurunan berat badan pada penderita pseudokista pankreas dapat disebabkan oleh dua faktor, yaitu kehilangan nafsu makan dan gangguan penyerapan nutrisi akibat ketidakmampuan pankreas untuk menghasilkan enzim pencernaan yang cukup. Hal ini mengakibatkan tubuh kekurangan energi meskipun konsumsi makanan tidak berubah.

e. Demam

Demam pada penderita pseudokista pankreas bisa muncul akibat infeksi atau peradangan yang terjadi pada pankreas atau sekitar saluran pencernaan. Pseudokista pankreas, yang merupakan hasil

dari peradangan, dapat berkembang menjadi infeksi yang meningkatkan suhu tubuh sebagai bagian dari respons imun tubuh.

f. Munculnya benjolan di perut

Pseudokista pankreas yang berkembang bisa menyebabkan pembengkakan pada area pankreas, yang kadang-kadang dapat terasa sebagai benjolan di perut. Benjolan ini bisa terasa lunak atau keras, tergantung pada ukuran dan konsistensi pseudokista tersebut.

g. Penyakit kuning (kulit dan mata menguning)

Penyumbatan saluran empedu akibat pseudokista pankreas yang besar atau menekan saluran empedu dapat menyebabkan penumpukan bilirubin dalam tubuh, yang mengarah pada jaundice. Hal ini ditandai dengan kulit dan bagian putih mata yang menguning serta perubahan warna urin menjadi lebih gelap.

h. Nyeri perut

Nyeri perut adalah gejala yang paling sering muncul pada penderita pseudokista pankreas. Nyeri ini sering kali terasa di bagian atas perut dan dapat menjalar ke punggung. Nyeri bisa memburuk setelah makan atau berbaring, karena peningkatan tekanan pada pankreas yang terinflamasi atau pseudokista yang terbentuk.

Gejala-gejala ini menunjukkan adanya masalah serius pada pankreas. Jika tidak ditangani dengan tepat, pseudokista pankreas bisa menyebabkan masalah kesehatan yang lebih serius, seperti infeksi atau gangguan fungsi organ. Oleh karena itu, diagnosis dan penanganan dini sangat penting untuk menghindari komplikasi lebih lanjut.

6. Fibrosis kistik

Fibrosis kistik adalah penyakit genetik yang menyebabkan produksi lendir dalam tubuh menjadi lebih kental dan lengket, mengakibatkan penyumbatan pada berbagai saluran tubuh, termasuk saluran pankreas. Pada penderita fibrosis kistik, pankreas dan saluran pencernaan mengalami gangguan yang dapat mempengaruhi proses pencernaan dan

penyerapan nutrisi. Berikut adalah beberapa gejala yang sering terjadi akibat fibrosis kistik yang mempengaruhi pankreas.

- a. Tinja berminyak dan sangat bau
Lendir yang kental dan lengket akibat fibrosis kistik menghambat aliran enzim pencernaan dari pankreas ke usus. Hal ini menyebabkan makanan, terutama lemak, tidak dapat dicerna dengan baik. Akibatnya, tinja menjadi lebih berminyak dan memiliki bau yang sangat tajam, karena lemak yang tidak tercerna keluar bersama feses.
- b. Diare parah atau sembelit
Gangguan pada pankreas yang disebabkan oleh fibrosis kistik menyebabkan kesulitan dalam pencernaan makanan, sehingga penderita sering mengalami diare parah atau bahkan sembelit. Hal ini terjadi karena tubuh tidak dapat menyerap cairan dengan baik atau karena makanan tidak dapat dicerna dengan sempurna, yang berujung pada gangguan pencernaan.
- c. Penyakit kuning
Fibrosis kistik dapat menyebabkan penyumbatan saluran empedu, yang mengarah pada penumpukan bilirubin dalam tubuh. Akibatnya, penderita bisa mengalami gejala penyakit kuning, yang ditandai dengan kulit dan bagian putih mata yang menguning serta urin yang menjadi lebih gelap.
- d. Penurunan berat badan
Gangguan penyerapan nutrisi akibat ketidakmampuan pankreas untuk menghasilkan enzim pencernaan yang cukup menyebabkan tubuh kekurangan gizi. Penderita fibrosis kistik sering mengalami penurunan berat badan meskipun pola makan mereka tidak banyak berubah, karena tubuh tidak bisa menyerap nutrisi dengan baik dari makanan yang dikonsumsi.
Penderita fibrosis kistik membutuhkan penanganan medis yang tepat untuk mengelola gejala-gejala tersebut dan mencegah komplikasi yang lebih serius. Perawatan yang tepat, termasuk terapi enzim

pankreas, diet khusus, dan pengobatan untuk mengatasi masalah pencernaan, sangat penting untuk menjaga kualitas hidup dan mencegah penurunan kondisi kesehatan lebih lanjut.

7. Sindrom Zollinger-Ellison

Sindrom Zollinger-Ellison adalah kelainan yang disebabkan oleh tumor yang memproduksi hormon gastrin secara berlebihan, yang dapat terjadi di pankreas, usus halus, atau usus kecil. Produksi gastrin yang berlebihan ini merangsang produksi asam lambung yang berlebihan, sehingga meningkatkan risiko terjadinya ulkus atau luka pada lambung dan usus halus.

Gejala umum dari sindrom Zollinger-Ellison yang perlu diperhatikan adalah sebagai berikut:

- a. Rasa sakit pada perut bagian atas yang sering disertai dengan sensasi terbakar (sakit maag)
Rasa sakit di bagian atas perut, terutama yang disertai dengan sensasi terbakar, adalah gejala utama sindrom ini. Hal ini terjadi karena produksi asam lambung yang berlebihan yang merusak lapisan pelindung lambung dan usus halus, sehingga menimbulkan iritasi dan peradangan yang dikenal dengan istilah sakit maag. Ulkus atau luka pada lambung atau usus halus juga sering ditemukan pada penderita sindrom ini.
- b. Diare
Penderita sindrom Zollinger-Ellison sering mengalami diare yang disebabkan oleh peningkatan asam lambung yang berlebih, yang dapat mengganggu proses pencernaan dan penyerapan makanan di usus. Peningkatan asam juga dapat menyebabkan iritasi pada usus, yang meningkatkan motilitas usus dan mempercepat proses pencernaan, menghasilkan tinja yang lebih cair.
- c. Gangguan pencernaan lainnya
Selain diare, gejala lain yang mungkin timbul adalah perut kembung, mual, dan rasa penuh setelah makan. Kondisi ini terjadi karena ketidakseimbangan produksi asam lambung yang

mengganggu proses pencernaan normal, menyebabkan makanan tidak tercerna dengan baik dan menambah rasa tidak nyaman pada saluran pencernaan.

Penderita sindrom Zollinger-Ellison perlu mendapatkan penanganan medis, yang sering melibatkan pengobatan untuk mengurangi produksi asam lambung, serta prosedur medis lainnya untuk menangani tumor penyebabnya.

8. Infisiun

Insufisiensi pankreas, atau insufisiensi pankreas eksokrin (EPI), adalah kondisi di mana pankreas gagal memproduksi atau melepaskan enzim pencernaan yang cukup untuk mencerna makanan dengan baik. Enzim-enzim tersebut, yang biasanya diproduksi oleh pankreas, diperlukan untuk memecah makanan di saluran pencernaan, memungkinkan tubuh menyerap nutrisi yang diperlukan untuk kesehatan (Singh *et al.*, 2017).

Ketika pankreas tidak dapat menghasilkan jumlah enzim yang memadai, makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dapat dicerna dengan efisien, yang dapat mengarah pada kekurangan gizi. Kondisi ini juga dapat menyebabkan gejala seperti:

a. Tinja berminyak

Karena pankreas tidak dapat menghasilkan enzim lipase dalam jumlah cukup, lemak dari makanan tidak dapat dicerna dengan baik. Akibatnya, tinja menjadi berminyak, berwarna pucat, berbau tajam, dan sulit disiram.

b. Perut kembung

Ketidakeimbangan dalam proses pencernaan menyebabkan fermentasi berlebihan di usus, yang menghasilkan gas dalam jumlah besar. Hal ini dapat membuat perut terasa penuh, kembung, dan tidak nyaman.

c. Diare

Kurangnya enzim pencernaan mengakibatkan makanan tidak tercerna dengan baik, sehingga menarik lebih banyak cairan ke

dalam usus dan menyebabkan diare kronis. Tinja cenderung encer dan sering kali mengandung sisa makanan yang tidak tercerna sempurna.

d. Penurunan berat badan

Gangguan dalam pencernaan dan penyerapan nutrisi menyebabkan tubuh tidak mendapatkan energi yang cukup, meskipun asupan makanan tetap normal. Hal ini dapat menyebabkan penurunan berat badan yang signifikan dalam waktu singkat.

e. Defisiensi vitamin dan mineral

Pankreas yang tidak berfungsi dengan baik menghambat penyerapan vitamin yang larut dalam lemak, seperti vitamin A, D, E, dan K. Kekurangan vitamin ini dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, seperti gangguan penglihatan, osteoporosis, kulit kering, dan gangguan pembekuan darah.

Penderita insufisiensi pankreas seringkali memerlukan terapi penggantian enzim pankreas untuk membantu pencernaan dan mencegah kekurangan gizi. Selain itu, mereka juga disarankan untuk mengonsumsi makanan yang kaya nutrisi dan mudah dicerna guna memaksimalkan penyerapan gizi. Pemantauan medis secara rutin sangat penting untuk menyesuaikan dosis enzim dan memastikan kondisi kesehatan tetap stabil.



BAB II

KANKER PANKREAS

Pengenalan Kanker Pankreas

Kanker pankreas adalah salah satu jenis kanker yang berkembang di pankreas, organ yang berperan dalam produksi enzim pencernaan dan hormon insulin (Kamisawa *et al.*, 2016). Penyakit ini sering kali sulit terdeteksi pada tahap awal karena gejalanya cenderung samar atau tidak spesifik. Pada banyak kasus, kanker pankreas baru terdiagnosis ketika sudah berada pada tahap lanjut, yang membuat pengobatan menjadi lebih kompleks. Faktor risiko utama kanker pankreas meliputi riwayat keluarga, kebiasaan merokok, obesitas, diabetes, serta pankreatitis kronis. Stadium kanker saat diagnosis yaitu sejauh mana kanker telah menyebar sangat mempengaruhi pilihan pengobatan dan peluang bertahan hidup. Semakin dini kanker terdeteksi, semakin besar kemungkinan pasien bertahan hidup setidaknya 5 tahun setelah diagnosis. Berdasarkan data SEER tahun 2014-2020, 51% dari pasien yang didiagnosa telah mengalami kanker pankreas yg bermetastasis,

29% telah menyebar ke nodus limfa regional, sementara 14% nya masih terlokalisasi di situs primer (National Cancer Institute, 2024).

Secara umum, kanker pankreas dapat dikategorikan menjadi dua jenis utama, yaitu adenokarsinoma duktal pankreas (*pancreatic ductal adenocarcinoma*/PDAC) dan tumor neuroendokrin pankreas. Adenokarsinoma merupakan jenis yang paling umum dan lebih agresif, berasal dari sel-sel yang melapisi saluran pankreas. Sementara itu, tumor neuroendokrin pankreas berkembang dari sel penghasil hormon di pankreas dan cenderung tumbuh lebih lambat dibanding adenokarsinoma. Perbedaan jenis kanker ini memengaruhi pilihan pengobatan dan prognosis pasien.

Gejala kanker pankreas sering kali baru muncul ketika tumor sudah cukup besar atau telah menyebar ke organ lain. Beberapa tanda yang umum dialami penderita meliputi nyeri perut yang menjalar ke punggung, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan yang drastis, penyakit kuning, serta gangguan pencernaan seperti mual, muntah, dan tinja berminyak. Pada kasus yang lebih lanjut, penderita dapat mengalami diabetes mendadak akibat terganggunya produksi insulin oleh pankreas.

Karena tingkat keganasannya yang tinggi, kanker pankreas memiliki angka harapan hidup yang relatif rendah dibandingkan jenis kanker lainnya. Pengobatan umumnya meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi radiasi, dan terapi target, tergantung pada stadium penyakit dan kondisi pasien. Pencegahan kanker pankreas dapat dilakukan dengan menerapkan gaya hidup sehat, seperti menghindari rokok, mengonsumsi makanan bergizi, menjaga berat badan ideal, dan rutin melakukan pemeriksaan kesehatan jika memiliki faktor risiko tertentu.

Patofisiologi Kanker Pankreas

Patogenesis kanker pankreas melibatkan berbagai mekanisme di tingkat molekuler, seluler dan populasi. Di tingkat molekuler, patogenesis dipicu oleh mutasi somatik dan pada gen penggerak, perubahan kromosom, perubahan epigenetik dan pemrograman ulang transkripsi dalam sel tumor. Di tingkat seluler, perubahan pada fibroblas terkait kanker dan disfungsi lingkungan mikro imun turut mendukung perkembangan tumor. Sementara

itu, di tingkat populasi, faktor risiko seperti mutasi DNA yang diwariskan, diabetes, obesitas, merokok dan pankreatitis kronis berkontribusi terhadap terjadinya kanker pankreas (Wood *et al.*, 2022).

Terdapat tiga prekursor utama yang berperan dalam perkembangan kanker pankreas, yaitu:

1. Neoplasia Intraepitelial Pankreas (PanIN)

PanIN merupakan neoplasma epitel mikroskopis non-invasif yang biasanya ditemukan di saluran kecil pankreas. Prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia dan umumnya terletak di kepala pankreas. PanIN sering dikaitkan dengan karsinoma invasif dan pankreatitis kronis. Mutasi *Kirsten rat sarcoma virus (KRAS)* yang terjadi pada kodon 12, 13, dan 61 berperan penting dalam perkembangannya. Metode diagnosis yang sering digunakan adalah *endoscopic ultrasound (EUS)*, yang dapat mendeteksi kelainan pada pankreas sejak tahap awal (Goral, 2015).

PDAC muncul dari lesi prakanker noninvasif yang dapat disembuhkan jika dideteksi dan diobati cukup dini. Lesi prakanker ini diklasifikasikan berdasarkan ukuran dan keterlibatannya dengan sistem duktus pankreas. Sebagian besar PDAC berasal dari PanIN, neoplasma yang melibatkan duktus pankreas dengan ukuran kurang dari 5 mm. Neoplasma prakanker yang lebih jarang, neoplasma kistik musinosa, berbeda secara klinis dan patologis. Neoplasma ini tidak melibatkan sistem duktus dan memiliki stroma tipe ovarium yang khas, lebih sering ditemukan pada wanita, serta biasanya melibatkan badan atau ekor pankreas. Ciri patologis yang unik dari setiap lesi menimbulkan tantangan klinis yang berbeda. Karena ukurannya yang tidak terlalu besar, PanIN jarang terdeteksi secara tidak sengaja. Meskipun karakteristik patologis PanIN telah dipahami dengan baik, asal usul sel kanker pankreas masih kontroversial. Lokasi anatomi prakanker dalam sistem duktal mendukung hipotesis asal sel duktal, namun studi pada model murine menunjukkan bahwa sel asinus dapat mengalami metaplasia dan menghasilkan PanIN setelah cedera pankreas.

Neoplasma pankreas prakanker sangat umum dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Misalnya, satu studi otopsi pada orang dewasa yang lebih tua mengidentifikasi PanIN pada lebih dari 75% pankreas yang diambil sampelnya secara lengkap. Meskipun lesi ini berisiko berkembang menjadi PDAC, sebagian besar tidak akan berkembang menjadi kanker dan tidak berisiko menyebar ke luar pankreas. Secara morfologis, lesi ini dikategorikan sebagai tingkat rendah atau tingkat tinggi berdasarkan atipia arsitektur dan sitologi. Sistem penilaian dua tingkat ini (tingkat rendah vs. tingkat tinggi) merupakan revisi dari sistem tiga tingkat yang sebelumnya digunakan, dengan tujuan meningkatkan reproduktifitas antar pengamat dan memberikan dampak klinis yang lebih jelas (Wood *et al.*, 2022).

2. Neoplasma Musinosa Papiler Intraduktal (IPMN)

IPMN adalah tumor yang berkembang dari saluran pankreas utama atau cabangnya dan memiliki karakteristik utama berupa produksi musin. Tumor ini biasanya kecil, tumbuh secara perlahan, dan sering kali tidak menimbulkan gejala. Karena ukurannya yang lebih besar dari PanIN, IPMN umumnya terdeteksi secara tidak sengaja melalui studi pencitraan abdomen, sehingga memerlukan pendekatan berbasis data untuk pengawasan dan intervensi. Faktor risiko utama IPMN adalah kebiasaan merokok, serta keterkaitannya dengan beberapa sindrom genetik seperti *Peutz-Jeghers syndrome*, *Familial Adenomatous Polyposis (FAP)*, dan *Familial Pancreatic Cancer (FPC)*.

IPMN terbagi menjadi dua subtipe utama, yaitu IPMN-MD (tipe saluran utama) dan IPMN-BD (tipe saluran cabang). Meskipun hanya menyumbang sekitar 1–2% dari semua tumor eksokrin pankreas, IPMN mencakup 20–50% dari seluruh tumor kistik pankreas. Karena ukurannya yang kecil dan sering kali asimtomatik, insiden pastinya sulit diketahui (Goral, 2015).

Proporsi PDAC yang cenderung lebih kecil (<10%) berasal dari IPMN, sebagai lesi makrokistik yang melibatkan sistem duktus pankreas. Pada IPMN, tingkat displasia berkorelasi dengan arah diferensiasi sel neoplastik. IPMN tipe lambung sering menunjukkan

displasia tingkat rendah, sedangkan pada intestinasl dan pankreatis lebih cenderung berkembang menjadi displasia tingkat tinggi. Lesi prakanker tingkat tinggi banyak ditemukan pada pankreata yang terkait dengan PDAC dibandingkan dengan lesi prakanker tingkat rendah. Hal ini menunjukkan bahwa prakanker (IPMN) tingkat tinggi memiliki risiko lebih besar untuk bertransformasi menjadi karsinoma invasif. IPMN tingkat tinggi berfungsi sebagai prekursor langsung untuk pembentukan PDAC. Tingkat morfologi displasia berhubungan erat dengan risiko progresi menuju kanker invasive (Wood *et al.*, 2022).

3. Neoplasma Kistik Musinosa (MCN)

MCN biasanya berbentuk soliter dengan ukuran bervariasi antara 5 hingga 35 cm dan paling sering ditemukan di kepala dan ekor pankreas. Berdasarkan tingkat keparahan displasia, MCN dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama, yaitu:

a. MCN Ringan

MCN ringan merupakan tahap awal dari neoplasma kistik yang melibatkan proliferasi epitel mukinosa. Pada tahap ini, perubahan pada struktur sel relatif minimal, dan sel-sel epitel masih menunjukkan pola yang hampir normal. Meskipun ada peningkatan jumlah sel, sel-sel tersebut tidak mengalami perubahan yang signifikan, sehingga risiko keganasan masih sangat rendah.

Selain itu, inti sel dalam MCN ringan terlihat teratur tanpa tanda-tanda atipia yang jelas. Proses pembelahan sel (mitosis) juga jarang ditemukan, yang menunjukkan bahwa sel-sel tersebut masih dalam kondisi stabil dan tidak berkembang biak dengan cepat. Keberadaan struktur yang hampir normal pada tahap ini memberikan indikasi bahwa kanker belum berkembang, meskipun pemantauan terus-menerus tetap diperlukan.

Meskipun MCN ringan tergolong sebagai kondisi yang tidak langsung mengarah pada kanker, pemantauan lebih lanjut tetap menjadi langkah penting. Dengan memantau secara berkala, dapat dipastikan bahwa setiap perubahan atau perkembangan yang mengarah pada keganasan dapat terdeteksi lebih dini. Pemantauan

ini dapat dilakukan melalui pemeriksaan pencitraan seperti USG atau CT scan, serta pemeriksaan biopsi jika diperlukan.

b. MCN Sedang

MCN sedang menunjukkan perubahan seluler yang lebih nyata dibandingkan dengan MCN ringan. Terdapat peningkatan proliferasi epitel, dengan perubahan arsitektur seluler yang lebih mencolok. Inti sel mulai menunjukkan atipia dengan bentuk yang lebih tidak teratur dan peningkatan aktivitas mitosis. Meskipun belum bersifat invasif, lesi ini memiliki potensi lebih besar untuk berkembang menjadi kanker jika tidak ditangani dengan tepat.

c. MCN Berat

MCN berat ditandai dengan displasia yang signifikan, di mana terjadi proliferasi epitel yang berlebihan, kehilangan struktur seluler yang normal, serta peningkatan jumlah dan ukuran inti sel yang tidak teratur. Aktivitas mitosis tinggi dan dapat ditemukan tanda-tanda awal keganasan. Pada tahap ini, risiko transformasi menjadi adenokarsinoma sangat tinggi, sehingga intervensi medis seperti reseksi bedah sering kali diperlukan untuk mencegah perkembangan menjadi kanker pankreas invasif.

Sementara secara makroskopis, MCN dapat dibedakan menjadi tiga jenis utama, yaitu:

a. MCN Soliter

MCN soliter merupakan tipe yang hanya terdiri dari satu massa kistik tunggal tanpa adanya septa atau pembagian ruangan di dalamnya. Lesi ini biasanya berisi cairan mukoid atau musin yang kental dan dapat berukuran bervariasi. Karena sifatnya yang soliter, diagnosis dan pengangkatan tumor sering kali lebih mudah dibandingkan dengan tipe lain.

b. MCN Multilokular

MCN multilokular ditandai dengan adanya beberapa ruang atau lokuli dalam satu lesi kistik. Struktur ini sering kali dibatasi oleh septa tipis yang membagi tumor menjadi beberapa bagian yang

berbeda. MCN multilokular memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi ganas dibandingkan dengan tipe soliter, terutama jika ditemukan perubahan displasia pada dinding kista.

c. MCN Unilokular

MCN unilokular hanya memiliki satu ruang kistik besar tanpa sekat atau septa di dalamnya. Lesi ini biasanya berisi cairan musin dan dapat mengalami pertumbuhan progresif. Meskipun lebih sederhana dalam struktur, MCN unilokular tetap memiliki potensi untuk berkembang menjadi keganasan, terutama jika terjadi perubahan seluler pada dinding kista.

MCN memiliki potensi untuk berkembang menjadi kanker pankreas, sehingga deteksi dini dan pemantauan ketat sangat diperlukan (Goral, 2015).

Diagnosis Kanker Pankreas

Diagnosis kanker pankreas dilakukan melalui serangkaian pemeriksaan yang mencakup evaluasi riwayat medis pasien dan keluarga, serta pemeriksaan fisik secara menyeluruh. Dokter akan menilai tanda-tanda vital seperti suhu tubuh, denyut nadi, dan tekanan darah, serta melakukan pemeriksaan umum untuk mendeteksi gejala yang mencurigakan. Sebagai langkah awal, pasien biasanya akan diminta menjalani tes laboratorium, termasuk analisis darah, urin, dan tinja, guna mendeteksi kelainan yang mungkin berkaitan dengan kanker pankreas.

Selain pemeriksaan laboratorium, dokter dapat menggunakan teknik pencitraan untuk mendapatkan gambaran lebih jelas mengenai pankreas. Salah satu metode yang digunakan adalah rangkaian menelan barium atau pemeriksaan saluran pencernaan bagian atas, di mana pasien harus meminum larutan barium sebelum dilakukan pemindaian dengan sinar-X. Barium akan membantu memperjelas struktur pankreas pada hasil pencitraan (Maharani, 2012).

Jika hasil pemeriksaan awal menunjukkan indikasi adanya tumor pankreas, dokter akan melanjutkan dengan serangkaian tes lanjutan, antara lain:

1. **Angiogram**

Angiogram adalah teknik pencitraan berbasis sinar-X yang digunakan untuk menilai kondisi pembuluh darah di sekitar pankreas. Prosedur ini melibatkan penyuntikan zat kontras ke dalam pembuluh darah agar strukturnya lebih jelas terlihat pada gambar hasil pencitraan. Dengan teknik ini, dokter dapat mengevaluasi kelainan pada pembuluh darah yang mungkin berhubungan dengan keberadaan tumor di pankreas.

Pemeriksaan angiogram berperan penting dalam menentukan apakah tumor telah mempengaruhi aliran darah atau menyebar ke pembuluh darah di sekitarnya. Jika tumor telah menginvasi pembuluh darah utama, tindakan pembedahan mungkin menjadi lebih kompleks atau bahkan tidak memungkinkan. Oleh karena itu, angiogram membantu dokter dalam merencanakan strategi pengobatan yang paling tepat bagi pasien.

Selain untuk diagnosis, angiogram juga dapat digunakan dalam prosedur intervensi, seperti embolisasi tumor, di mana pembuluh darah yang memberi suplai nutrisi ke tumor dapat ditutup untuk menghambat pertumbuhannya. Dengan begitu, teknik ini tidak hanya memberikan informasi diagnostik, tetapi juga dapat berperan dalam pengelolaan kanker pankreas secara lebih efektif.

2. ***Computed Tomography (CT) Scan***

CT scan adalah teknik pencitraan yang menggunakan kombinasi sinar-X dan teknologi komputer untuk menghasilkan gambar potongan melintang dari pankreas secara rinci. Prosedur ini memungkinkan dokter untuk mendeteksi adanya massa tumor, menilai ukuran serta lokasinya, dan menentukan tingkat keterlibatan struktur di sekitarnya. Dengan resolusi yang tinggi, CT scan menjadi salah satu alat utama dalam pemeriksaan kanker pankreas.

Selain mendeteksi keberadaan tumor, CT scan juga membantu dalam menilai apakah kanker telah menyebar ke organ lain, seperti

hati, paru-paru, atau kelenjar getah bening. Dengan informasi ini, dokter dapat menentukan stadium kanker dan merancang strategi pengobatan yang paling efektif. Pemeriksaan ini sering dilakukan dengan kontras intravena agar struktur pankreas dan pembuluh darah terlihat lebih jelas.

CT scan tidak hanya berguna dalam diagnosis awal, tetapi juga dalam pemantauan respons terhadap pengobatan. Setelah terapi, pemeriksaan ini dapat dilakukan kembali untuk mengevaluasi apakah tumor mengalami perubahan ukuran atau menyebar lebih lanjut. Dengan demikian, CT scan berperan penting dalam perencanaan dan evaluasi pengobatan kanker pankreas.

3. *Transabdominal Ultrasound*

Transabdominal ultrasound adalah metode pencitraan non-invasif yang menggunakan gelombang suara frekuensi tinggi untuk memperoleh gambaran pankreas dan organ di sekitarnya. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menempatkan perangkat ultrasound di atas perut pasien, yang kemudian mengirimkan gelombang suara ke dalam tubuh. Gelombang suara ini dipantulkan kembali dan diterjemahkan menjadi gambar yang membantu dokter dalam mengevaluasi kondisi pankreas.

Meskipun prosedur ini relatif mudah dilakukan dan tidak memerlukan paparan radiasi, keterbatasannya terletak pada tingkat ketepatan dalam mendeteksi tumor pankreas yang kecil. Faktor seperti gas di usus atau kedalaman pankreas dalam rongga perut dapat memengaruhi kejernihan gambar yang dihasilkan. Oleh karena itu, transabdominal ultrasound sering digunakan sebagai pemeriksaan awal sebelum pasien menjalani pencitraan yang lebih rinci.

Dalam beberapa kasus, *transabdominal ultrasound* dapat membantu mengidentifikasi adanya pembesaran pankreas, kista, atau perubahan struktural lainnya. Namun, jika hasilnya tidak cukup jelas, dokter biasanya merekomendasikan pemeriksaan lanjutan seperti CT scan atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) untuk memastikan diagnosis yang lebih akurat. Dengan demikian, metode ini berperan sebagai alat skrining awal dalam evaluasi penyakit pankreas.

4. *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatogram (ERCP)*

ERCP adalah prosedur diagnostik yang menggabungkan endoskopi dan pencitraan sinar-X untuk menilai kondisi saluran empedu dan pankreas. Dalam prosedur ini, dokter memasukkan tabung fleksibel (endoskop) melalui mulut, melewati kerongkongan dan lambung, hingga mencapai duodenum. Setelah itu, zat kontras disuntikkan ke dalam saluran empedu dan pankreas untuk membantu memperjelas gambaran struktur saluran tersebut pada pencitraan sinar-X.

Prosedur ERCP memungkinkan dokter untuk mendeteksi berbagai kelainan, seperti penyumbatan, penyempitan, atau adanya tumor yang menghambat aliran empedu dan enzim pankreas. Selain sebagai alat diagnostik, ERCP juga dapat digunakan untuk tindakan terapeutik, seperti mengangkat batu empedu atau melebarkan saluran yang menyempit akibat tumor. Dengan demikian, ERCP menjadi pilihan penting dalam evaluasi dan penanganan gangguan pada sistem empedu dan pankreas.

Jika ditemukan adanya sumbatan akibat tumor, dokter dapat memasang stent, yaitu tabung kecil yang berfungsi menjaga aliran empedu agar tetap lancar. Pemasangan stent ini dapat membantu mengurangi gejala penyakit kuning yang sering terjadi akibat penyumbatan saluran empedu. Dengan manfaat diagnostik dan terapeutiknya, ERCP menjadi prosedur yang sangat berguna dalam menangani berbagai masalah pada pankreas dan saluran empedu.

5. EUS

EUS adalah teknik pencitraan yang lebih sensitif dalam mendeteksi kanker pankreas dibandingkan dengan transabdominal ultrasound. Prosedur ini menggunakan endoskop yang dilengkapi dengan probe ultrasound di ujungnya, yang dimasukkan melalui mulut hingga mencapai lambung atau duodenum. Dengan posisi yang lebih dekat ke pankreas, EUS dapat menghasilkan gambar resolusi tinggi yang lebih jelas, memungkinkan deteksi tumor kecil yang mungkin tidak teridentifikasi dengan metode pencitraan lainnya.

Keunggulan utama EUS adalah kemampuannya dalam memberikan visualisasi detail struktur pankreas dan jaringan sekitarnya. Teknik ini sering digunakan untuk mengevaluasi ukuran, lokasi, dan penyebaran tumor pankreas secara lebih akurat. Dengan sensitivitas yang tinggi, EUS menjadi metode penting dalam menentukan stadium kanker pankreas dan membantu dokter dalam merencanakan strategi pengobatan yang tepat.

Selain sebagai alat diagnostik, EUS juga sering digunakan untuk memandu prosedur biopsi pankreas. Dengan teknik yang dikenal sebagai *fine needle aspiration* (FNA), dokter dapat mengambil sampel jaringan dari pankreas untuk dianalisis di laboratorium. Biopsi ini sangat penting untuk menegakkan diagnosis kanker pankreas dan menentukan jenis sel kanker yang ada, sehingga memungkinkan pemilihan terapi yang lebih tepat dan efektif.

6. Biopsi

Biopsi merupakan prosedur diagnostik yang bertujuan untuk mengambil sampel jaringan pankreas guna diperiksa di bawah mikroskop oleh ahli patologi. Pemeriksaan ini sangat penting dalam memastikan keberadaan sel kanker serta menentukan jenis dan tingkat keganasannya. Dengan informasi yang diperoleh dari biopsi, dokter dapat menegakkan diagnosis yang lebih akurat dan merancang strategi pengobatan yang paling sesuai bagi pasien.

Terdapat beberapa metode biopsi yang dapat digunakan, salah satunya adalah FNA, yang biasanya dipandu oleh CT scan atau EUS. Dengan teknik ini, dokter dapat memasukkan jarum halus ke dalam pankreas secara presisi untuk mengambil sampel jaringan. Metode lain, seperti biopsi bedah atau *core needle biopsy*, juga dapat dilakukan jika diperlukan jaringan dalam jumlah lebih besar untuk analisis lebih lanjut.

Selain untuk diagnosis, biopsi juga berperan dalam menentukan pendekatan terapi yang paling efektif bagi pasien kanker pankreas. Hasil biopsi dapat membantu dokter dalam memilih jenis pengobatan, seperti kemoterapi, imunoterapi, atau terapi target, sesuai dengan

karakteristik sel kanker yang ditemukan. Oleh karena itu, biopsi menjadi langkah penting dalam perencanaan pengobatan yang lebih personal dan efektif.

Pemeriksaan-pemeriksaan ini dilakukan secara bertahap sesuai dengan indikasi klinis yang ditemukan pada pasien. Di sisi lain, terdapat beberapa tantangan dalam diagnosis kanker pankreas, diantaranya yaitu:

1. Letak anatomi yang sulit dijangkau

Pankreas terletak di dalam rongga perut, tepatnya di belakang lambung dan dekat dengan tulang belakang. Posisi ini membuat pankreas sulit dijangkau secara langsung melalui pemeriksaan fisik biasa, karena tidak dapat diraba dengan mudah oleh dokter. Selain itu, pankreas terletak di area yang lebih dalam dan terlindung oleh organ-organ lain, seperti lambung dan usus, yang menjadikannya lebih sulit untuk dieksplorasi.

Kesulitan ini juga memengaruhi teknik pencitraan standar, seperti ultrasonografi (USG) konvensional, yang memiliki keterbatasan dalam memperoleh gambaran pankreas dengan jelas. USG seringkali tidak dapat menghasilkan citra yang cukup detail, terutama pada pankreas yang terletak lebih dalam. Akibatnya, deteksi dini kanker pankreas seringkali terhambat, sehingga diagnosis baru dapat ditegakkan pada stadium yang lebih lanjut, ketika tumor sudah berkembang.

Guna mengatasi keterbatasan ini, diperlukan teknik pencitraan yang lebih canggih, seperti CT scan, MRI, atau EUS. Teknik-teknik ini dapat memberikan gambaran yang lebih jelas dan detail mengenai kondisi pankreas dan struktur sekitarnya. Namun, penggunaan teknologi canggih ini tidak selalu tersedia di semua fasilitas kesehatan, sehingga diagnosis dan pengobatan kanker pankreas seringkali terhambat, terutama di daerah dengan sumber daya terbatas.

2. Sulit dibedakan dari pankreatitis

Kanker pankreas sering kali sulit dibedakan dari pankreatitis kronis karena keduanya memiliki gejala dan gambaran klinis yang serupa. Kedua kondisi ini dapat menyebabkan nyeri perut, gangguan pencernaan, serta penurunan berat badan. Selain itu, pada pemeriksaan pencitraan seperti USG atau CT scan, massa tumor kanker pankreas

dapat menyerupai jaringan pankreas yang mengalami peradangan atau fibrosis akibat pankreatitis.

Kesamaan dalam gambaran pencitraan ini dapat menyebabkan kesalahan diagnosis, di mana kanker pankreas bisa dikira sebagai pankreatitis kronis atau sebaliknya. Hal ini berisiko menunda pengobatan yang tepat, terutama jika pasien hanya mendapat terapi untuk peradangan sementara kanker terus berkembang. Oleh karena itu, dokter perlu melakukan evaluasi lebih lanjut sebelum memastikan diagnosis.

Guna membedakan antara kanker pankreas dan pankreatitis kronis, diperlukan pemeriksaan tambahan seperti MRI, *positron emission tomography* (PET) scan, atau biopsi. MRI dan PET scan dapat membantu mendeteksi karakteristik spesifik dari tumor ganas, sementara biopsi memungkinkan analisis langsung terhadap jaringan pankreas. Dengan kombinasi berbagai metode diagnostik, tingkat akurasi dalam membedakan kedua kondisi ini dapat ditingkatkan, sehingga pasien mendapatkan penanganan yang lebih tepat.

3. Deteksi terlambat dan prognosis buruk

Kanker pankreas sering kali terdeteksi pada tahap lanjut karena gejalanya yang tidak spesifik pada fase awal. Nyeri perut, kehilangan nafsu makan, dan penurunan berat badan sering disalahartikan sebagai gangguan pencernaan biasa, sehingga pasien cenderung mengabaikan tanda-tanda tersebut. Selain itu, tidak adanya metode skrining yang efektif untuk mendeteksi kanker pankreas pada tahap dini membuat penyakit ini sulit ditemukan sebelum berkembang lebih jauh.

Akibat keterlambatan dalam diagnosis, banyak kasus kanker pankreas baru teridentifikasi ketika tumor sudah menyebar ke organ lain atau melibatkan pembuluh darah besar di sekitarnya. Pada tahap ini, pilihan pengobatan menjadi terbatas, karena pembedahan yang merupakan metode terapi paling efektif sering kali tidak dapat dilakukan. Sebagian besar pasien akhirnya hanya dapat menjalani kemoterapi atau terapi paliatif untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit.

Prognosis kanker pankreas tergolong buruk dibandingkan jenis kanker lainnya, dengan tingkat kelangsungan hidup yang rendah. Bahkan dengan pengobatan yang agresif, angka harapan hidup lima tahun setelah diagnosis tetap sangat rendah. Oleh karena itu, upaya deteksi dini dengan pemantauan gejala serta penelitian untuk mengembangkan metode skrining yang lebih efektif menjadi sangat penting dalam meningkatkan kemungkinan penyembuhan dan memperpanjang harapan hidup pasien.

Karena tantangan dalam diagnosis kanker pankreas yang cukup kompleks, deteksi dini menjadi sangat penting untuk meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan. Penggunaan metode pencitraan canggih dan pemeriksaan *biomarker* dapat membantu dalam identifikasi dini, sehingga pasien dapat segera mendapatkan penanganan yang lebih efektif.



BAB III

FAKTOR RISIKO KANKER PANKREAS

Pentingnya Memahami Risiko Kanker Pankreas

Pengawasan dan memahami pola epidemiologi kanker pankreas melalui studi berbasis data terbaru sangat penting, mengingat adanya perbedaan besar antar populasi yang dapat mempengaruhi perencanaan kebijakan kesehatan. Evaluasi terhadap tren insiden dan mortalitas kanker pankreas tidak hanya memberikan gambaran tentang beban penyakit saat ini, tetapi juga menjadi dasar untuk merancang strategi pencegahan yang lebih efektif dan intervensi klinis yang lebih tepat sasaran. Selain itu, pergeseran trend yang menunjukkan peningkatan kasus pada populasi usia muda menekankan perlunya pendekatan yang lebih proaktif dalam pengawasan kesehatan masyarakat di berbagai tingkatan.

Menurut American Cancer Society, memang benar bahwa rerata risiko seseorang untuk terkena kanker pankreas seumur hidupnya adalah sekitar

1 dari 64 (1.6%). Risiko ini bisa lebih tinggi atau lebih rendah tergantung pada faktor-faktor tertentu. Beban kanker pankreas di dunia terus meningkat dan menjadi perhatian serius dalam bidang kesehatan masyarakat global. Penyakit ini kini menempati posisi yang menonjol sebagai salah satu penyebab utama kematian akibat kanker, dengan tingkat kelangsungan hidup lima tahun yang sangat rendah. Selain keterlambatan diagnosis dan keterbatasan pilihan terapi efektif turut memperparah dampaknya. Dengan tingginya angka insiden dan mortalitas, kanker pankreas menimbulkan beban ekonomi dan sosial yang besar, sehingga dibutuhkan pendekatan komprehensif dalam pencegahan, deteksi dini dan pengembangan terapi yang lebih inovatif. Faktor-faktor seperti peningkatan angka harapan hidup, perubahan pola makan, obesitas dan kebiasaan merokok berkontribusi terhadap lonjakan kasus kanker pankreas dalam beberapa tahun terakhir (Huang *et al.*, 2021).

Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi merujuk pada kebiasaan atau kondisi kesehatan yang dapat diubah atau dikendalikan untuk mengurangi kemungkinan terjadinya suatu penyakit, termasuk kanker pankreas. Beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu:

1. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko signifikan dalam perkembangan kanker pankreas (Lugo *et al.*, 2018). Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa individu yang merokok memiliki risiko 1,7 kali lebih tinggi untuk mengembangkan kanker pankreas dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah merokok. Hal ini disebabkan oleh berbagai zat beracun dalam rokok yang dapat merusak sel pankreas dan memicu mutasi genetik.

Paparan asap rokok dalam jangka panjang dapat menyebabkan peradangan kronis pada pankreas, yang berkontribusi terhadap perkembangan sel abnormal. Selain itu, zat karsinogen dalam rokok, seperti nitrosamin, dapat merangsang pertumbuhan sel kanker dengan

mengganggu mekanisme perbaikan DNA dan meningkatkan stres oksidatif pada sel pankreas.

Selain mempercepat pertumbuhan sel kanker, merokok juga dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk bagi penderita kanker pankreas. Perokok yang telah didiagnosis kanker pankreas cenderung memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan non-perokok, karena efek rokok yang dapat meningkatkan agresivitas tumor serta mengurangi efektivitas terapi yang diberikan.

2. Minuman alkohol

Minum alkohol dapat meningkatkan risiko kanker pankreas melalui mekanisme stres oksidatif dan peroksidasi lipid, yang menyebabkan kerusakan sel dan memicu peradangan kronis pada pankreas. Konsumsi alkohol dalam jumlah berlebihan juga dapat mempercepat perkembangan tumor dengan meningkatkan aktivitas peradangan, yang pada akhirnya merangsang pertumbuhan sel kanker.

Metabolisme alkohol dalam tubuh melibatkan enzim alkohol dehidrogenase (ADH) dan aldehida dehidrogenase (ALDH). Alkohol pertama-tama diubah menjadi asetaldehida oleh ADH, kemudian asetaldehida diubah menjadi asetat non-toksik oleh ALDH untuk diekskresikan. Namun, individu dengan varian alel ALDH2 yang menyebabkan aktivitas enzim lebih rendah mengalami akumulasi asetaldehida dalam tubuh, yang meningkatkan risiko kanker pankreas.

Orang Asia Timur cenderung memiliki metabolisme asetaldehida yang kurang efisien akibat varian ALDH2, yang menyebabkan akumulasi asetaldehida lebih tinggi setelah konsumsi alkohol. Akumulasi ini dikaitkan dengan risiko kanker pankreas yang lebih besar pada populasi tersebut. Oleh karena itu, konsumsi alkohol dapat menjadi faktor risiko yang lebih signifikan bagi individu dengan metabolisme asetaldehida yang tidak optimal.

3. Faktor diet

Pola makan berperan penting dalam risiko kanker pankreas, terutama konsumsi daging merah dan daging yang dimasak pada suhu tinggi. Proses memasak dengan suhu tinggi menghasilkan amina

heterosiklik dan senyawa mutagenik lain yang dapat merusak sel pankreas dan memicu pertumbuhan sel kanker. Selain itu, *advanced glycation end-products* (AGE) yang terbentuk dalam makanan olahan dan dipanggang dapat meningkatkan stres oksidatif serta peradangan dalam tubuh, yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker pankreas.

Sebaliknya, pola makan yang kaya buah-buahan, sayuran, dan makanan nabati lainnya dapat membantu mengurangi risiko kanker pankreas. Kandungan serat, vitamin, serta fitokimia dalam makanan nabati memiliki efek protektif karena bersifat antioksidan, anti-mutagenik, dan anti-karsinogenik. Senyawa ini membantu melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas dan menghambat proses karsinogenesis.

Selain kandungan nutrisi yang bermanfaat, pola makan nabati juga dapat menurunkan peradangan kronis dan resistensi insulin, yang merupakan faktor risiko tambahan untuk kanker pankreas. Oleh karena itu, mengadopsi pola makan seimbang yang lebih banyak mengandung makanan nabati dibandingkan dengan produk hewani dapat menjadi langkah preventif dalam mengurangi risiko kanker pankreas.

4. Infeksi

Infeksi tertentu, seperti *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker pankreas. Bakteri ini dapat menyebabkan kelebihan produksi asam lambung yang memicu peningkatan sekresi bikarbonat oleh pankreas. Dalam jangka panjang, kondisi ini dapat mengubah lingkungan mikro pankreas, meningkatkan stres seluler, dan memicu perubahan pada sel epitel duktus pankreas yang dapat berkembang menjadi kanker.

Selain itu, infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan penekanan somatostatin, hormon yang mengatur produksi asam lambung. Akibatnya, pankreas terus-menerus terpapar kondisi hiperklorhidria, yang meningkatkan aktivitas regenerasi seluler secara tidak normal. Pergantian sel epitel duktus yang lebih cepat dapat meningkatkan paparan terhadap

karsinogen, seperti senyawa N-nitroso yang berasal dari makanan atau sumber lain, sehingga memperbesar risiko terjadinya mutasi sel kanker.

Individu yang mengalami kolonisasi *H. pylori* tanpa gejala, dispepsia non-ulkus, atau ulkus duodenum lebih rentan terhadap perkembangan kanker pankreas. Selain infeksi bakteri, paparan senyawa karsinogenik dari makanan atau lingkungan juga dapat memperburuk dampak negatif pada pankreas. Oleh karena itu, deteksi dan pengobatan infeksi lambung, serta mengurangi paparan karsinogen, dapat menjadi langkah penting dalam pencegahan kanker pankreas.

5. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko utama dalam perkembangan kanker pankreas. Kelebihan lemak tubuh, terutama lemak visceral, dapat memicu peradangan kronis dan resistensi insulin, yang menciptakan lingkungan mendukung pertumbuhan sel kanker. Studi menunjukkan bahwa individu dengan indeks massa tubuh tinggi memiliki risiko lebih besar terkena kanker pankreas dibandingkan mereka yang memiliki berat badan normal.

Peran mutasi *KRAS* dalam kanker pankreas semakin jelas, terutama dalam kaitannya dengan obesitas. Mutasi ini merupakan peristiwa awal dalam perkembangan kanker pankreas dan dapat diperburuk oleh stres metabolik akibat obesitas. Interaksi antara gen *Yes-associated protein (YAP)* dan jaringan lemak menghasilkan kondisi mikro lingkungan yang mempercepat aktivasi sel kanker. Model penelitian pada tikus menunjukkan bahwa mutasi *KRAS* tidak cukup untuk memicu kanker pankreas tanpa adanya faktor tambahan seperti obesitas dan peradangan kronis.

Obesitas juga berkontribusi terhadap perubahan metabolik yang mendukung pertumbuhan tumor. Gangguan metabolisme akibat obesitas menyebabkan peningkatan kadar insulin, faktor pertumbuhan (seperti *insulin-like growth factor/IGF-1*), dan sitokin proinflamasi, yang semuanya dapat merangsang proliferasi sel kanker. Dengan demikian, pengelolaan berat badan dan pola makan sehat menjadi langkah

penting dalam mengurangi risiko kanker pankreas serta menghambat perkembangan penyakit pada individu dengan predisposisi genetik.

Mengelola faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti pola makan, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan obesitas, sangat penting dalam mencegah kanker pankreas. Perubahan gaya hidup yang lebih sehat dapat menurunkan risiko penyakit ini dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Dengan langkah pencegahan yang tepat, kemungkinan berkembangnya kanker pankreas dapat dikurangi secara signifikan.

Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi merupakan faktor-faktor yang tidak bisa diubah atau dikendalikan seseorang tetapi tetap berkontribusi terhadap risiko terkena kanker. Faktor-faktor ini meliputi:

1. Usia

Usia merupakan salah satu faktor risiko utama dalam perkembangan kanker pankreas. Penyakit ini lebih sering terjadi pada individu yang lebih tua, dengan kasus yang sangat jarang ditemukan pada orang di bawah usia 30 tahun. Seiring bertambahnya usia, sel-sel tubuh mengalami akumulasi mutasi genetik dan paparan faktor lingkungan yang dapat memicu pertumbuhan sel kanker.

Data menunjukkan bahwa sekitar 90% pasien kanker pankreas didiagnosis setelah usia 55 tahun, dengan mayoritas kasus terjadi pada rentang usia 70–80 tahun. Proses penuaan dapat menyebabkan perubahan dalam sistem imun dan metabolisme, yang dapat mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap perkembangan sel kanker. Selain itu, kondisi medis kronis yang lebih umum pada usia lanjut, seperti diabetes dan pankreatitis, juga dapat meningkatkan risiko kanker pankreas.

Meskipun usia tidak dapat diubah, deteksi dini dan gaya hidup sehat dapat membantu mengurangi risiko kanker pankreas. Pemeriksaan rutin dan skrining bagi individu dengan riwayat keluarga atau faktor risiko lain dapat meningkatkan peluang diagnosis lebih awal, sehingga

memungkinkan penanganan yang lebih efektif dan memperbaiki prognosis pasien.

2. Jenis kelamin

Jenis kelamin berperan sebagai faktor risiko dalam kanker pankreas, dengan insidensi yang lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Perbedaan ini diduga terkait dengan perbedaan kadar hormon steroid, di mana wanita memiliki kadar hormon yang lebih tinggi yang dapat memberikan efek perlindungan terhadap perkembangan kanker pankreas. Studi menunjukkan bahwa wanita memiliki risiko lebih rendah terkena kanker pankreas dibandingkan pria secara global.

Penelitian lebih lanjut menemukan bahwa terapi hormon menopause (*menopausal hormone therapy/MHT*) dapat lebih mengurangi risiko kanker pankreas pada wanita. Dibandingkan dengan wanita yang tidak menerima MHT, penggunaan terapi ini dapat menurunkan prevalensi kanker pankreas hingga 23%, dan efek perlindungannya meningkat dengan durasi penggunaan. Pemberian MHT selama lebih dari tiga tahun bahkan dapat menurunkan risiko hingga 60%, menunjukkan bahwa hormon estrogen mungkin memiliki peran dalam mencegah perkembangan kanker pankreas.

Berdasarkan data dari Amerika Serikat selama periode 2001–2020, angka kejadian dan kematian akibat kanker pankreas lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor hormonal dan perbedaan gaya hidup antara pria dan wanita mungkin berkontribusi terhadap risiko kanker pankreas. Meskipun jenis kelamin tidak dapat diubah, penelitian ini menunjukkan bahwa faktor hormonal dapat menjadi pertimbangan dalam strategi pencegahan dan pengobatan kanker pankreas di masa depan.

Meskipun faktor risiko yang tidak dapat diubah seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat genetik tidak bisa dikendalikan, memahami pengaruhnya dapat membantu dalam deteksi dini dan pencegahan kanker. Individu dengan risiko tinggi dapat mengambil langkah proaktif, seperti menjalani skrining rutin dan menjaga gaya hidup sehat, untuk mengurangi kemungkinan berkembangnya penyakit. Dengan pemantauan yang tepat, peluang

untuk mendeteksi dan menangani kanker pada tahap awal dapat meningkat, sehingga memberikan hasil pengobatan yang lebih baik.



BAB IV

BIOMARKER PADA KANKER PANKREAS

Biomarker Diagnostik

Biomarker diagnostik pada kanker pankreas merupakan indikator biologis yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan, stadium, serta prognosis penyakit. Kanker pankreas sering kali sulit didiagnosis pada tahap awal karena gejalanya yang tidak spesifik dan letaknya yang tersembunyi di dalam rongga perut. Oleh karena itu, identifikasi *biomarker* yang sensitif dan spesifik sangat penting untuk meningkatkan deteksi dini dan efektivitas terapi.

Beberapa *biomarker* yang umum digunakan dalam diagnosis kanker pankreas adalah:

1. *Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9)*

CA 19-9 adalah *biomarker* utama yang digunakan dalam deteksi dan pemantauan kanker pankreas (Goonetilleke *et al.* 2007). Sebagai antigen yang dilepaskan oleh sel kanker, kadar CA 19-9 dalam darah sering

meningkat pada pasien kanker pankreas. Namun, peningkatan ini juga dapat terjadi pada kondisi lain seperti pankreatitis, sirosis hati, dan obstruksi saluran empedu, sehingga menjadikannya kurang spesifik sebagai alat skrining dini.

Dalam praktik klinis, CA 19-9 lebih sering digunakan untuk memantau respons terhadap terapi dan mendeteksi kekambuhan setelah pengobatan. Penurunan kadar CA 19-9 setelah terapi menandakan respons yang baik, sedangkan peningkatan kembali dapat mengindikasikan kekambuhan atau progresi penyakit. Namun, tidak semua pasien kanker pankreas menghasilkan CA 19-9 dalam jumlah yang signifikan, sehingga *biomarker* ini tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya alat diagnostik.

Karena keterbatasannya, melalui penelitian terus dikembangkan *biomarker* tambahan untuk meningkatkan akurasi deteksi. Kombinasi CA 19-9 dengan metode seperti RNA sirkular (circRNA) atau extracellular vesicles (EV)-Protein dalam liquid biopsy telah menunjukkan hasil yang lebih baik. Meskipun CA 19-9 tetap penting dalam manajemen kanker pankreas, penggunaannya perlu dikombinasikan dengan metode lain agar lebih akurat.

2. *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*

CEA adalah *biomarker* yang sering digunakan dalam deteksi berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Sebagai glikoprotein, CEA dapat ditemukan dalam kadar tinggi pada pasien dengan tumor ganas, tetapi juga dapat meningkat dalam kondisi non-kanker seperti penyakit hati kronis dan peradangan. Karena itu, meskipun memiliki peran dalam diagnosis, CEA tidak cukup spesifik untuk digunakan sebagai satu-satunya indikator kanker pankreas.

Dalam konteks kanker pankreas, kadar CEA dalam darah dapat membantu dalam menilai stadium penyakit serta memperkirakan prognosis pasien. Pasien dengan kadar CEA yang tinggi sering kali memiliki kondisi kanker yang lebih lanjut atau lebih agresif. Selain itu, perubahan kadar CEA selama perawatan dapat memberikan gambaran

tentang respons pasien terhadap terapi, sehingga memudahkan dokter dalam menentukan strategi pengobatan yang lebih tepat.

Agar hasil diagnosis lebih akurat, CEA biasanya digunakan bersama dengan *biomarker* lain seperti CA 19-9. Kombinasi kedua *biomarker* ini dapat meningkatkan sensitivitas dalam mendeteksi kanker pankreas serta membantu dalam pemantauan pasien setelah terapi. Dengan demikian, meskipun CEA bukan penanda spesifik untuk kanker pankreas, keberadaannya tetap memberikan manfaat dalam evaluasi klinis dan manajemen penyakit.

3. Mutasi *KRAS*

Mutasi *KRAS* merupakan salah satu perubahan genetik yang paling sering ditemukan pada kanker pankreas, dengan sekitar 90% kasus menunjukkan adanya mutasi ini. Gen *KRAS* berperan dalam mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel, tetapi ketika mengalami mutasi, gen ini dapat mengaktifkan jalur sinyal yang tidak terkendali, mendorong proliferasi sel kanker. Karena mutasi ini terjadi pada tahap awal perkembangan kanker pankreas, *KRAS* sering dianggap sebagai pendorong utama dalam proses keganasan.

Pemeriksaan mutasi *KRAS* dapat dilakukan melalui biopsi jaringan atau *liquid biopsy*, yang mendeteksi DNA tumor yang beredar dalam darah. *Liquid biopsy* menjadi metode yang lebih non-invasif dibandingkan biopsi jaringan, sehingga dapat digunakan untuk pemantauan penyakit secara berkala. Identifikasi mutasi *KRAS* juga membantu dalam menentukan prognosis pasien, karena keberadaannya sering dikaitkan dengan bentuk kanker yang lebih agresif dan sulit diobati.

Meskipun mutasi *KRAS* sangat umum pada kanker pankreas, hingga saat ini belum ada terapi target yang secara langsung menonaktifkan mutasi ini dengan efektif. Namun, beberapa penelitian sedang dikembangkan untuk menemukan inhibitor *KRAS* yang dapat menghambat aktivitas onkogenik dari mutasi tersebut. Selain itu, adanya mutasi *KRAS* juga dapat memengaruhi efektivitas pengobatan tertentu, sehingga menjadi faktor penting dalam pemilihan strategi terapi yang tepat.

Dalam beberapa kasus, terapi kombinasi yang menargetkan jalur sinyal terkait dengan KRAS, seperti jalur Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) dan Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan tumor. Pengembangan terapi yang lebih spesifik terhadap KRAS masih menjadi tantangan besar, tetapi dengan kemajuan teknologi dalam bidang terapi target dan imunoterapi, diharapkan strategi pengobatan yang lebih efektif dapat ditemukan untuk pasien kanker pankreas yang memiliki mutasi KRAS.

4. MikroRNA (miRNA)

miRNA adalah molekul kecil RNA non-koding yang berperan penting dalam regulasi ekspresi gen dengan cara menghambat translasi atau menyebabkan degradasi mRNA target. miRNA berfungsi dalam berbagai proses biologis, termasuk diferensiasi sel, proliferasi, dan apoptosis. Dalam kondisi patologis seperti kanker, ekspresi miRNA dapat mengalami perubahan signifikan, sehingga berkontribusi pada perkembangan dan progresi tumor.

Pada kanker pankreas, beberapa jenis miRNA, seperti miR-21, miR-155, dan miR-196a, ditemukan dalam kadar yang lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan normal. miR-21, misalnya, berperan sebagai oncomiR yang meningkatkan kelangsungan hidup sel kanker dengan menekan gen tumor supresor. Sementara itu, miR-196a diketahui terkait dengan agresivitas kanker pankreas dan prognosis yang buruk. Profil ekspresi miRNA ini dapat memberikan wawasan penting tentang mekanisme molekuler kanker pankreas dan potensi target terapi baru.

Selain perannya dalam patogenesis kanker pankreas, miRNA juga memiliki potensi sebagai *biomarker* diagnostik dan prognostik. Pola ekspresi miRNA dapat digunakan untuk mendeteksi kanker pankreas pada tahap awal, membedakannya dari penyakit pankreas lainnya, serta memprediksi respons terhadap terapi. Dengan demikian, analisis miRNA dalam darah atau jaringan pasien dapat menjadi alat yang sangat berharga untuk meningkatkan deteksi dini dan pengelolaan kanker pankreas.

5. *Circulating Tumor DNA (ctDNA)*

ctDNA adalah fragmen DNA yang dilepaskan oleh sel kanker ke dalam aliran darah akibat proses apoptosis atau nekrosis. Fragmen ini mengandung informasi genetik spesifik dari tumor, termasuk mutasi, amplifikasi, atau perubahan epigenetik yang terjadi pada sel kanker. Karena ctDNA bersirkulasi dalam darah, analisisnya dapat dilakukan melalui tes non-invasif yang dikenal sebagai liquid biopsy, sehingga menjadi metode yang lebih nyaman dibandingkan biopsi jaringan konvensional.

Dalam kanker pankreas, ctDNA dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk deteksi dini dan pemantauan perkembangan penyakit. Kehadiran dan konsentrasi ctDNA dalam darah dapat mencerminkan beban tumor, sementara perubahan pola mutasi dapat memberikan indikasi tentang respons terhadap terapi. Misalnya, peningkatan kadar ctDNA setelah pengobatan dapat menunjukkan resistensi terhadap terapi, sedangkan penurunan kadar ctDNA dapat mengindikasikan efektivitas pengobatan.

Selain itu, analisis ctDNA memungkinkan identifikasi mutasi genetik yang relevan untuk terapi yang dipersonalisasi. Mutasi pada gen seperti *KRAS*, *tumor protein p53 (TP53)*, atau *Mothers against decapentaplegic homolog 4 (SMAD4)* yang ditemukan dalam ctDNA dapat membantu dalam pemilihan terapi yang lebih tepat untuk pasien. Seiring dengan perkembangan teknologi *liquid biopsy*, penggunaan ctDNA dalam diagnosis dan pemantauan kanker pankreas memiliki potensi besar untuk meningkatkan deteksi dini serta efektivitas terapi yang lebih terarah.

6. *Biomarker Eksosom*

Eksosom adalah vesikel kecil berukuran 30–150 nm yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel, termasuk sel kanker, ke dalam cairan biologis seperti darah dan cairan serebrospinal. Eksosom mengandung berbagai molekul bioaktif, seperti protein, lipid, dan RNA, yang mencerminkan karakteristik sel asalnya. Dalam konteks kanker, eksosom berperan dalam komunikasi antar sel dan dapat mempengaruhi lingkungan

mikro tumor (tumor micro-environment/TME), termasuk mendukung proliferasi sel kanker, metastasis, serta resistensi terhadap terapi.

Biomarker berbasis eksosom semakin mendapat perhatian dalam diagnosis dan pemantauan kanker pankreas. Salah satu kandidat potensial adalah Glypican (GPC)1+ eksosom, yang ditemukan dalam kadar tinggi pada pasien kanker pankreas dibandingkan individu sehat atau penderita penyakit pankreas jinak. Eksosom ini memiliki keunggulan dibandingkan *biomarker* konvensional karena stabilitasnya dalam cairan tubuh serta kemampuannya dalam memberikan informasi spesifik tentang asal-usul tumor.

Dengan teknologi liquid biopsy, analisis eksosom dapat dilakukan secara non-invasif untuk mendeteksi kanker pankreas pada tahap awal, memantau respons terapi, serta mengidentifikasi target terapeutik baru. Keunggulan eksosom dalam membawa informasi molekuler yang kaya menjadikannya alat diagnostik yang menjanjikan, berpotensi meningkatkan deteksi dini dan efektivitas pengobatan kanker pankreas di masa depan.

7. Metabolit Spesifik

Metabolit spesifik merupakan produk akhir dari proses metabolisme yang dapat mencerminkan perubahan biokimia dalam tubuh, termasuk yang terjadi pada sel kanker. Sel kanker mengalami *reprogramming* metabolik untuk memenuhi kebutuhan pertumbuhan dan proliferasi yang cepat, sehingga menghasilkan pola metabolit yang khas. Analisis metabolit ini dapat memberikan wawasan penting mengenai perubahan metabolisme yang terjadi dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas.

Dalam kanker pankreas, beberapa metabolit telah diidentifikasi sebagai *biomarker* potensial. Misalnya, peningkatan kadar asam amino rantai bercabang (branched-chain amino acid/BCAA) seperti leusin, isoleusin, dan valin telah dikaitkan dengan perkembangan kanker pankreas. Selain itu, perubahan kadar asam empedu tertentu juga ditemukan pada pasien dengan kanker pankreas dibandingkan individu

sehat. Pola metabolit ini dapat memberikan indikasi awal mengenai keberadaan tumor sebelum gejala klinis muncul.

Pendekatan berbasis metabolomik terus berkembang sebagai metode diagnostik yang inovatif. Dengan menggunakan teknologi canggih seperti spektrometri massa dan resonansi magnetik nuklir (NMR), para peneliti dapat mengidentifikasi dan mengukur metabolit spesifik dalam darah atau urin pasien. Studi metabolomik ini berpotensi meningkatkan deteksi dini kanker pankreas serta membantu dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif berdasarkan karakteristik metabolik individu pasien.

Penggunaan kombinasi berbagai *biomarker* ini dalam pendekatan multimodal dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnosis kanker pankreas, memungkinkan deteksi lebih dini, serta membantu dalam pemilihan terapi yang lebih efektif.

Biomarker Prognostik

Biomarker prognostik kanker pankreas adalah penanda yang dapat membantu dokter menentukan perawatan yang optimal untuk setiap pasien (Winter *et al.*, 2013). Beberapa contoh *biomarker* prognostik kanker pankreas adalah:

1. *Extracellular Matrix Protein 1-Y Chondroitin Sulfate Proteoglycan (EPYC)*

EPYC adalah protein yang ditemukan dalam jaringan kanker pankreas dan berperan dalam interaksi antara sel dan lingkungan sekitar tumor. Protein ini terlibat dalam pembentukan matriks ekstraseluler, yaitu jaringan yang memberikan dukungan struktural bagi sel-sel. Dalam konteks kanker pankreas, EPYC dapat mempengaruhi pertumbuhan dan penyebaran tumor.

Penelitian menunjukkan bahwa jika kadar EPYC dalam sel kanker pankreas tinggi, hal ini dapat menunjukkan bahwa kanker tersebut lebih agresif dan berpotensi berkembang dengan cepat. Oleh karena itu, EPYC dapat digunakan untuk memperkirakan seberapa buruk atau

berat kanker pankreas pada pasien. Semakin tinggi ekspresi EPYC, semakin besar kemungkinan kanker tersebut akan menyebar ke bagian tubuh lain.

Karena peran pentingnya dalam perkembangan tumor, EPYC menjadi target yang menarik untuk terapi kanker. Dengan memantau kadar EPYC, dokter bisa menentukan pengobatan yang lebih tepat dan memantau respons pasien terhadap terapi.

2. MYB *Proto-Oncogene Like 2* (MYBL2)

MYBL2 adalah *biomarker* prognostik yang penting dalam kanker pankreas. MYBL2 berkaitan dengan tumor mutational burden (TMB), yang merupakan jumlah mutasi dalam genom tumor. TMB adalah faktor kunci dalam menentukan efektivitas terapi berbasis imun, karena semakin tinggi TMB, semakin besar kemungkinan tumor akan merespons imunoterapi. Oleh karena itu, MYBL2 dapat digunakan untuk memperkirakan tingkat TMB pada pasien kanker pankreas.

Ekspresi tinggi MYBL2 berhubungan dengan jumlah mutasi yang lebih banyak dalam sel tumor, yang bisa mempengaruhi bagaimana tumor tersebut bereaksi terhadap pengobatan. Ini menjadikan MYBL2 sebagai indikator yang berguna dalam memilih terapi yang tepat untuk pasien, terutama dalam pengobatan berbasis imun. Pasien dengan tingkat ekspresi MYBL2 yang tinggi mungkin lebih cocok untuk terapi yang meningkatkan respon imun tubuh terhadap tumor.

Dengan demikian, MYBL2 memiliki peran penting dalam strategi pengobatan yang lebih personal. Dengan memeriksa ekspresi MYBL2, dokter dapat lebih akurat dalam merencanakan terapi yang lebih efektif dan sesuai dengan karakteristik tumor pasien. Penelitian lebih lanjut mengenai MYBL2 diharapkan dapat membuka jalan untuk terapi yang lebih inovatif dan terfokus pada kanker pankreas.

3. *Ephrin-A4* (EFNA4)

EFNA4 merupakan *biomarker* yang berperan dalam regulasi sinyal antar sel dan berkontribusi pada perkembangan kanker pankreas. Protein ini termasuk dalam keluarga ephrin, yang diketahui berperan dalam berbagai proses biologis, termasuk pertumbuhan dan pergerakan

sel. Dalam konteks kanker, EFNA4 berperan dalam meningkatkan proliferasi sel kanker serta membentuk lingkungan yang mendukung perkembangan tumor.

Studi menunjukkan bahwa ekspresi EFNA4 yang tinggi pada kanker pankreas berhubungan dengan karakteristik tumor yang lebih agresif. Sel kanker dengan kadar EFNA4 yang tinggi cenderung memiliki kemampuan migrasi dan invasi yang lebih besar, sehingga meningkatkan risiko penyebaran kanker ke organ lain. Selain itu, keberadaan EFNA4 yang berlebih juga dikaitkan dengan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), yang mendukung suplai nutrisi bagi pertumbuhan tumor.

Karena perannya yang signifikan dalam perkembangan kanker pankreas, EFNA4 dapat menjadi alat prognostik yang membantu menilai tingkat keparahan penyakit. Dengan memahami ekspresi EFNA4 pada pasien, dokter dapat mempertimbangkan strategi pengobatan yang lebih efektif, seperti terapi yang ditargetkan untuk menghambat jalur sinyal EFNA4, sehingga dapat memperlambat perkembangan tumor dan meningkatkan peluang keberhasilan terapi.

4. miRNA

miRNA merupakan *biomarker* prognostik yang berperan dalam menilai perjalanan kanker pankreas dan kemungkinan respons pasien terhadap terapi. Sebagai regulator ekspresi gen, miRNA dapat mempengaruhi berbagai proses biologis dalam sel kanker, termasuk proliferasi, apoptosis, dan metastasis. Beberapa jenis miRNA seperti miR-21, miR-155, dan miR-196a telah ditemukan dalam kadar tinggi pada pasien kanker pankreas dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.

Profil ekspresi miRNA dapat membantu dokter dalam menilai tingkat keparahan penyakit dan menentukan strategi pengobatan yang lebih efektif. Misalnya, miR-21 yang over-ekspresif berhubungan dengan resistensi terhadap kemoterapi, sedangkan pola ekspresi miRNA tertentu dapat memberikan indikasi tentang potensi kekambuhan setelah terapi. Dengan memahami ekspresi miRNA, dokter

dapat memperkirakan kemungkinan keberhasilan pengobatan dan menyesuaikan pendekatan terapi yang lebih personal.

Sebagai alat prognostik, miRNA juga menawarkan peluang dalam mengembangkan terapi berbasis miRNA, baik dengan menekan miRNA yang berperan dalam perkembangan tumor atau meningkatkan ekspresi miRNA yang memiliki efek protektif. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai miRNA sebagai *biomarker* prognostik diharapkan dapat membuka peluang baru dalam meningkatkan efektivitas pengobatan dan meningkatkan harapan hidup pasien kanker pankreas.

5. Cell-free Nucleic Acid (cfNA)

cfNA dalam darah merupakan *biomarker* prognostik yang menjanjikan dalam kanker pankreas. Fragmen DNA dan RNA dari sel kanker yang dilepaskan ke dalam aliran darah dapat memberikan gambaran molekuler tentang karakteristik tumor tanpa memerlukan prosedur invasif. Dengan menganalisis cfNAs, dokter dapat memperoleh informasi tentang mutasi genetik, pola ekspresi gen, dan mekanisme yang berperan dalam perkembangan kanker pankreas, sehingga membantu dalam menilai prognosis pasien.

Keunggulan cfNAs sebagai *biomarker* prognostik terletak pada kemampuannya dalam memantau dinamika penyakit secara real-time. Perubahan kadar cfNAs dalam darah dapat mencerminkan respons terhadap terapi yang diberikan, membantu dokter dalam menilai efektivitas pengobatan dan menyesuaikan strategi terapeutik jika diperlukan. Selain itu, deteksi dini peningkatan cfNAs dapat menjadi indikasi awal adanya kekambuhan, sehingga memungkinkan intervensi lebih cepat untuk meningkatkan peluang keberhasilan terapi.

Sebagai pendekatan non-invasif, analisis cfNAs memiliki potensi besar untuk diintegrasikan dalam praktik klinis guna meningkatkan manajemen pasien kanker pankreas. Meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan akurasi dan standarisasi metode deteksinya, penggunaan cfNAs dalam penilaian prognosis

dapat membantu dokter dalam merancang pengobatan yang lebih personal dan meningkatkan harapan hidup pasien.

6. CA19-9

CA19-9 adalah salah satu *biomarker* serum yang paling umum digunakan dalam evaluasi kanker pankreas. Meskipun bukan *biomarker* yang sangat spesifik, namun peningkatan kadar CA19-9 dalam darah sering dikaitkan dengan keberadaan tumor pankreas. Selain untuk membantu mendeteksi kanker, *biomarker* ini juga berperan dalam menilai tingkat keparahan penyakit serta memprediksi respons terhadap pengobatan.

Dalam konteks prognosis, kadar CA19-9 yang tetap tinggi setelah operasi dapat menjadi indikasi risiko kekambuhan yang lebih besar. Pasien dengan penurunan signifikan kadar CA19-9 setelah tindakan bedah atau terapi cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan mereka yang kadar *biomarker*-nya tetap tinggi. Oleh karena itu, pemantauan kadar CA19-9 secara berkala dapat membantu dokter dalam mengevaluasi efektivitas terapi serta mendeteksi kemungkinan kambuhnya penyakit pada tahap awal.

Meskipun CA19-9 memiliki peran penting dalam manajemen kanker pankreas, penggunaannya sering dikombinasikan dengan *biomarker* lain untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan prognosis. Beberapa pasien kanker pankreas tidak mengalami peningkatan kadar CA19-9 karena faktor genetik yang mempengaruhi ekspresi antigen ini. Oleh sebab itu, pendekatan multimodal yang melibatkan berbagai *biomarker* dan teknik pencitraan medis tetap diperlukan untuk mendapatkan gambaran yang lebih akurat tentang perkembangan penyakit dan efektivitas terapi yang diberikan.

Dengan semakin berkembangnya penelitian tentang *biomarker* prognostik, pendekatan yang berbasis pada *biomarker* ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas diagnosis serta membantu dalam perencanaan terapi yang lebih presisi bagi pasien kanker pankreas.

Biomarker Prediktif

Biomarker prediktif adalah indikator biologis yang digunakan untuk memperkirakan respons pasien terhadap jenis terapi tertentu. Dalam kanker pankreas, *biomarker* ini membantu dokter dalam menentukan pengobatan yang paling efektif berdasarkan karakteristik molekuler tumor, sehingga terapi yang diberikan lebih personal dan tepat sasaran. Berikut adalah beberapa *biomarker* prediktif yang berperan dalam kanker pankreas:

1. Mutasi *Breast Cancer (BRCA)1/BRCA2*

Mutasi pada gen *BRCA1* dan *BRCA2* merupakan biomarker prediktif penting dalam kanker pankreas karena dapat menunjukkan kemungkinan respons terhadap terapi berbasis inhibitor *Poly ADP-ribose Polymerase* (PARP) (Limijadi *et al.*, 2024). Mutasi ini menyebabkan defisiensi dalam mekanisme perbaikan DNA, yang membuat sel kanker lebih rentan terhadap obat yang menargetkan jalur perbaikan DNA alternatif. Oleh karena itu, pasien dengan mutasi *BRCA* memiliki potensi lebih besar untuk mendapatkan manfaat dari terapi yang dirancang untuk mengeksploitasi kelemahan genetik ini.

Penggunaan inhibitor PARP, seperti Olaparib, telah terbukti efektif dalam menghambat pertumbuhan tumor pada pasien kanker pankreas dengan mutasi *BRCA*. Obat ini bekerja dengan mengganggu perbaikan DNA di dalam sel kanker, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel secara selektif. Efektivitas terapi ini telah dikonfirmasi dalam berbagai penelitian klinis, menjadikannya pilihan pengobatan yang lebih spesifik bagi kelompok pasien tertentu.

Karena perannya sebagai *biomarker* prediktif, pengujian mutasi *BRCA* menjadi langkah penting dalam menentukan strategi pengobatan yang paling sesuai bagi pasien kanker pankreas. Dengan melakukan tes genetik, dokter dapat mengidentifikasi pasien yang berpotensi merespons terapi berbasis inhibitor PARP, sehingga memungkinkan pendekatan pengobatan yang lebih personal dan meningkatkan peluang keberhasilan terapi.

2. TMB

TMB merupakan indikator jumlah mutasi dalam genom sel kanker yang dapat mempengaruhi respons terhadap imunoterapi. Semakin tinggi jumlah mutasi, semakin besar kemungkinan sistem imun mengenali sel kanker sebagai ancaman dan menyerangnya. Dengan begitu, TMB sering digunakan untuk memprediksi efektivitas terapi berbasis imun, khususnya dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas.

Pada pasien kanker pankreas, meskipun imunoterapi belum menjadi standar pengobatan utama, mereka yang memiliki TMB tinggi berpotensi mendapatkan manfaat lebih besar dari terapi inhibitor programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1), seperti pembrolizumab. Hal ini dikarenakan jumlah mutasi yang tinggi dapat meningkatkan produksi neoantigen, yang kemudian memicu aktivasi sel imun untuk menghancurkan sel kanker. Oleh sebab itu, pengujian TMB dapat menjadi langkah penting dalam menentukan pasien yang paling berpeluang mendapatkan manfaat dari imunoterapi.

Mengetahui status TMB pasien dapat membantu dokter dalam memilih terapi yang lebih tepat guna. Dengan memanfaatkan *biomarker* ini, pengobatan dapat lebih dipersonalisasi, sehingga pasien dengan TMB tinggi dapat diarahkan ke terapi imun yang lebih sesuai, sementara pasien dengan TMB rendah dapat mempertimbangkan strategi pengobatan lain yang lebih efektif bagi kondisi mereka.

3. *Microsatellite Instability-High (MSI-H)/Defective Mismatch Repair (dMMR)*

MSI-H dan dMMR adalah *biomarker* prediktif yang menunjukkan adanya gangguan dalam mekanisme perbaikan DNA sel kanker. Ketika sel gagal memperbaiki kesalahan dalam replikasi DNA, jumlah mutasi dalam tumor meningkat, menghasilkan lebih banyak neoantigen yang dapat dikenali oleh sistem imun. Hal ini membuat tumor dengan MSI-H atau dMMR lebih responsif terhadap imunoterapi berbasis checkpoint inhibitor, seperti pembrolizumab, yang bekerja dengan mengaktifkan kembali sistem imun untuk melawan sel kanker.

Dalam kanker pankreas, MSI-H dan dMMR jarang ditemukan, tetapi jika hadir, kedua *biomarker* ini dapat menjadi indikator penting untuk menentukan terapi yang lebih efektif. Pasien dengan karakteristik ini memiliki peluang lebih besar untuk merespons imunoterapi dibandingkan dengan pasien tanpa MSI-H/dMMR. Oleh karena itu, pengujian MSI-H dan dMMR dapat membantu dokter dalam merancang strategi pengobatan yang lebih personal, meningkatkan peluang keberhasilan terapi, dan menghindari pengobatan yang kurang efektif.

4. Ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)

HER2 adalah *biomarker* prediktif yang dapat membantu menentukan respons pasien terhadap terapi target dalam kanker pankreas. Meskipun lebih umum ditemukan dalam kanker payudara dan lambung, beberapa kasus kanker pankreas juga menunjukkan ekspresi HER2 yang tinggi. Kehadiran HER2 dalam jumlah berlebih dapat mengindikasikan bahwa tumor lebih mungkin merespons pengobatan yang secara khusus menargetkan jalur HER2.

Terapi berbasis HER2, seperti trastuzumab dan pertuzumab, bekerja dengan menghambat sinyal pertumbuhan yang berasal dari protein ini, sehingga dapat menghambat proliferasi sel kanker. Pasien dengan kanker pankreas HER2-positif cenderung menunjukkan respons yang lebih baik terhadap terapi ini dibandingkan dengan pasien tanpa ekspresi HER2 yang tinggi. Oleh karena itu, pengujian HER2 dapat membantu dalam menyesuaikan pengobatan agar lebih efektif bagi individu yang memiliki karakteristik molekuler ini.

Meskipun terapi yang khusus menargetkan pada HER2 belum menjadi standar dalam pengobatan kanker pankreas, identifikasi ekspresi HER2 melalui uji molekuler dapat menjadi faktor penting dalam pemilihan strategi pengobatan. Dengan perkembangan terapi presisi, pasien dengan kanker pankreas HER2-positif berpotensi mendapatkan manfaat dari terapi target yang lebih spesifik, yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dibandingkan dengan pendekatan standar.

5. Mutasi *KRAS*

Mutasi *KRAS* merupakan *biomarker* prediktif utama dalam kanker pankreas yang berperan dalam menentukan potensi respons terhadap terapi target. Mutasi ini menyebabkan aktivasi jalur sinyal yang mendorong pertumbuhan sel kanker, sehingga membuat tumor lebih agresif dan sulit diobati. Karena *KRAS* adalah salah satu mutasi yang paling sering ditemukan dalam kanker pankreas, identifikasinya dapat membantu memprediksi efektivitas terapi tertentu serta menentukan pilihan pengobatan yang lebih personal bagi pasien.

Saat ini, beberapa inhibitor *KRAS*, seperti sotorasib dan adagrasib, sedang dikembangkan untuk menargetkan mutasi spesifik *KRAS* G12C. Meskipun efektivitasnya telah terbukti pada jenis kanker lain, seperti kanker paru-paru, dalam kasus kanker pankreas, respons terhadap inhibitor *KRAS* masih dalam tahap penelitian lebih lanjut. Oleh karena itu, pengujian mutasi *KRAS* dapat membantu mengidentifikasi pasien yang mungkin memperoleh manfaat dari terapi berbasis *KRAS* atau kombinasi dengan terapi lain.

Deteksi mutasi *KRAS* dapat dilakukan melalui biopsi jaringan atau *liquid biopsy* untuk menganalisis DNA tumor dalam sirkulasi darah. Dengan mengetahui status *KRAS* pasien, dokter dapat menilai kemungkinan keberhasilan terapi target serta mempertimbangkan strategi pengobatan yang lebih tepat. Sebagai *biomarker* prediktif, mutasi *KRAS* tidak hanya membantu dalam pemilihan terapi, tetapi juga memberikan wawasan tentang potensi resistensi terhadap pengobatan tertentu, sehingga memungkinkan pendekatan yang lebih individual dalam pengelolaan kanker pankreas.

6. Ekspresi PD-L1

Ekspresi PD-L1 merupakan *biomarker* prediktif yang dapat membantu menentukan respons pasien terhadap imunoterapi berbasis *checkpoint inhibitor*. PD-L1 adalah protein yang diekspresikan pada permukaan sel tumor dan berinteraksi dengan PD-1 pada sel T, yang menyebabkan penekanan respons imun. Dengan adanya ekspresi PD-L1 yang

tinggi, sel kanker dapat menghindari serangan sistem kekebalan tubuh, sehingga memungkinkan pertumbuhan tumor yang lebih agresif.

Dalam konteks terapi, pasien dengan kanker pankreas yang menunjukkan ekspresi PD-L1 tinggi lebih mungkin merespons imunoterapi seperti pembrolizumab atau nivolumab. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat interaksi PD-1/PD-L1, memungkinkan sel T untuk mengenali dan menyerang sel kanker dengan lebih efektif. Meskipun imunoterapi belum menjadi standar utama dalam pengobatan kanker pankreas, ekspresi PD-L1 dapat menjadi indikator penting dalam menentukan apakah pasien berpotensi mendapatkan manfaat dari terapi ini.

Pengujian ekspresi PD-L1 biasanya dilakukan melalui biopsi jaringan tumor untuk mengevaluasi tingkat ekspresinya. Informasi ini dapat membantu dokter dalam menyusun strategi pengobatan yang lebih tepat dan personal bagi pasien. Meskipun ekspresi PD-L1 yang tinggi meningkatkan kemungkinan respons terhadap imunoterapi, efektivitasnya tetap dapat bervariasi antar pasien, sehingga sering kali diperlukan kombinasi dengan *biomarker* lain untuk memperkirakan hasil pengobatan secara lebih akurat.

Dengan adanya *biomarker* prediktif ini, pendekatan terapi kanker pankreas menjadi lebih personal dan berbasis karakteristik biologis tumor. Hal ini memungkinkan dokter untuk memilih pengobatan yang paling efektif bagi setiap pasien, meningkatkan peluang keberhasilan terapi, dan mengurangi efek samping yang tidak perlu.



BAB V

PENEMUAN TERBARU *BIOMARKER* PREDIKTIF UNTUK KANKER PANKREAS

Biomarker Protein

Biomarker protein berperan penting dalam diagnosis, prognosis, dan pemantauan respons terhadap terapi pada kanker pankreas (Cohen *et al.*, 2017). Hingga saat ini, CA 19-9 merupakan satu-satunya *biomarker* yang diterima secara luas dan disetujui oleh U.S. Food and Drug Administration (FDA) untuk kanker pankreas. Namun, berbagai *biomarker* protein lainnya juga sedang dikembangkan untuk meningkatkan akurasi deteksi dan perawatan pasien. Berikut adalah beberapa *biomarker* protein yang memiliki potensi klinis dalam kanker pankreas:

1. CA 19-9

CA 19-9 adalah *biomarker* protein yang banyak digunakan dalam deteksi dan pemantauan kanker pankreas. Protein ini dilepaskan

oleh sel kanker dan dapat dideteksi dalam darah. Dengan sensitivitas sekitar 79% dan spesifisitas 82%, CA 19-9 berperan penting dalam menilai perkembangan penyakit dan efektivitas terapi pada pasien kanker pankreas.

Meskipun memiliki nilai klinis yang tinggi, penggunaan CA 19-9 sebagai alat diagnostik memiliki keterbatasan. Sekitar 10% populasi dengan genotipe Lewis-negatif tidak dapat mengekspresikan CA 19-9, sehingga hasil tes pada kelompok ini mungkin tidak akurat. Selain itu, kadar CA 19-9 dapat meningkat pada berbagai kondisi non-kanker, termasuk pankreatitis dan penyakit hati, sehingga interpretasi hasil harus dilakukan secara hati-hati.

Selain sebagai alat pemantauan, CA 19-9 juga digunakan dalam mendeteksi kekambuhan kanker pankreas setelah terapi. Jika kadar CA 19-9 tetap tinggi setelah pengobatan, hal ini dapat mengindikasikan adanya residu tumor atau kemungkinan kekambuhan. Oleh karena itu, CA 19-9 sering dikombinasikan dengan pencitraan atau *biomarker* lain untuk meningkatkan akurasi dalam evaluasi klinis pasien.

2. CEA

CEA adalah *biomarker* protein yang sering digunakan dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Pada pasien PDAC, lebih dari 60% mengalami peningkatan kadar CEA dalam darah. Meskipun sensitivitasnya lebih rendah dibandingkan CA 19-9, CEA tetap dapat memberikan informasi tambahan terkait perkembangan penyakit dan respons terapi.

Sebagai *biomarker* protein, CEA memiliki keterbatasan dalam hal spesifisitas karena peningkatannya juga dapat terjadi pada kondisi non-kanker, seperti penyakit inflamasi dan gangguan hati. Oleh karena itu, penggunaan CEA dalam kanker pankreas lebih sering dikombinasikan dengan *biomarker* lain, terutama CA 19-9, untuk meningkatkan akurasi dalam deteksi dan pemantauan penyakit.

Dalam konteks klinis, CEA sering digunakan sebagai indikator prognosis dan pemantauan terapi pada pasien kanker pankreas. Jika kadar CEA tetap tinggi atau meningkat setelah pengobatan, hal ini

dapat menjadi tanda adanya sisa tumor atau kekambuhan. Dengan demikian, meskipun bukan *biomarker* utama, CEA tetap berperan sebagai *biomarker* protein yang mendukung evaluasi klinis pasien kanker pankreas.

3. CA 125

CA 125 adalah *biomarker* protein yang awalnya dikembangkan untuk kanker ovarium, tetapi juga memiliki peran dalam kanker pankreas. Dalam kasus PDAC, peningkatan kadar CA 125 dapat ditemukan, meskipun sensitivitasnya sedikit lebih rendah dibandingkan CA 19-9. Namun, keberadaannya dalam darah dapat memberikan informasi tambahan terkait perkembangan penyakit dan prognosis pasien.

Kombinasi CA 125 dengan CA 19-9 telah terbukti meningkatkan akurasi dalam mendeteksi kanker pankreas. Penggunaan kedua *biomarker* ini bersama-sama dapat meningkatkan spesifisitas dalam mendiagnosis kasus yang sulit teridentifikasi hanya dengan CA 19-9. Oleh karena itu, CA 125 dapat menjadi *biomarker* pendukung dalam evaluasi kanker pankreas, terutama untuk memantau perkembangan penyakit dan respons terhadap terapi.

Meskipun hasil awal menunjukkan manfaat kombinasi CA 125 dan CA 19-9, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan efektivitasnya dalam praktik klinis. Variasi kadar CA 125 pada kondisi non-kanker, seperti peradangan dan penyakit hati, juga harus diperhitungkan dalam interpretasi hasil. Dengan demikian, penggunaannya pada deteksi kanker pankreas sebaiknya dilakukan sebagai bagian dari pendekatan multimodal dalam diagnosis dan pemantauan pasien.

4. CA 50, CA 72-4, dan CA 242

CA 50, CA 72-4, dan CA 242 adalah *biomarker* protein yang termasuk dalam kelompok antigen karbohidrat yang telah dipelajari dalam konteks kanker pankreas. Ketiga *biomarker* ini memiliki mekanisme serupa dengan CA 19-9, dengan peningkatan kadarnya di dalam darah dapat mengindikasikan adanya tumor ganas. Namun, sensitivitas dan spesifisitas masing-masing *biomarker* ini masih bervariasi dan umumnya lebih rendah dibandingkan CA 19-9.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi *biomarker*, seperti CA 50, CA 72-4, dan CA 242, dapat meningkatkan spesifisitas dalam mendeteksi PDAC. Kombinasi ini bertujuan untuk mengatasi keterbatasan yang ada pada penggunaan CA 19-9 sebagai satu-satunya *biomarker* utama. Dengan menggabungkan beberapa antigen karbohidrat, diharapkan akurasi diagnostik dapat lebih ditingkatkan, terutama dalam kasus dengan ekspresi CA 19-9 yang rendah.

Meskipun ada potensi dalam penggunaan *biomarker* ini, hingga saat ini tidak ada kombinasi antigen karbohidrat tunggal yang diadopsi secara luas dalam praktik klinis. Salah satu kendala utama adalah kurangnya standarisasi dalam pengukuran kadar *biomarker* ini serta perbedaan dalam hasil yang diperoleh dari berbagai studi klinis. Selain itu, variasi individu dalam ekspresi antigen ini juga membuat penggunaannya masih bersifat terbatas.

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel pasien yang lebih besar untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi CA 50, CA 72-4, dan CA 242 dalam diagnosis dan pemantauan kanker pankreas. Jika validasi klinis yang lebih kuat tersedia, kombinasi ini berpotensi menjadi *biomarker* tambahan dalam deteksi dini dan evaluasi prognosis pasien dengan kanker pankreas.

5. *Macrophage Inhibitory Cytokine 1* (MIC-1)

MIC-1 adalah *biomarker* protein yang termasuk dalam kelompok sitokin dan berperan dalam regulasi respons imun. *Biomarker* ini awalnya dikaitkan dengan berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal, payudara, dan prostat, sebelum kemudian ditemukan memiliki keterkaitan dengan kanker pankreas. Studi menunjukkan bahwa kadar MIC-1 dalam darah meningkat secara signifikan pada pasien PDAC dibandingkan individu sehat, menjadikannya kandidat potensial sebagai penanda diagnostik.

Selain itu, MIC-1 memiliki keunggulan dalam membedakan kanker pankreas tahap awal dari kondisi lain seperti pankreatitis atau tumor jinak, yang sering kali menjadi tantangan dalam diagnosis. Dengan sensitivitas yang sebanding dengan CA 19-9, *biomarker* ini

dapat digunakan sebagai alat tambahan untuk meningkatkan akurasi dalam mendeteksi PDAC, terutama pada kasus di mana CA 19-9 tidak cukup spesifik atau sensitif.

Meskipun potensi MIC-1 sebagai *biomarker* kanker pankreas cukup menjanjikan, penggunaannya dalam praktik klinis masih memerlukan validasi lebih lanjut. Studi tambahan diperlukan untuk menentukan ambang batas kadar MIC-1 yang optimal, serta mengonfirmasi efektivitasnya dalam berbagai populasi pasien. Jika penelitian lanjutan berhasil menguatkan temuan awal, MIC-1 dapat menjadi *biomarker* tambahan yang bermanfaat dalam deteksi dan pemantauan kanker pankreas.

6. Mucin 1 (MUC1)

MUC1 adalah *biomarker* protein yang termasuk dalam kelompok glikoprotein musin dan diekspresikan berlebihan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Ekspresi abnormal MUC1 berkontribusi terhadap pertumbuhan tumor, resistensi terhadap terapi, serta kemampuan metastasis. Dalam konteks kanker pankreas, MUC1 dapat dideteksi melalui antibodi monoklonal seperti *4-level pulse amplitude modulation* (PAM4), yang memiliki sensitivitas sebesar 77% dan spesifisitas 95%, menjadikannya lebih akurat dibandingkan CA 19-9 dalam beberapa penelitian.

Karena ekspresinya yang tinggi pada sel kanker, MUC1 tidak hanya digunakan sebagai biomarker diagnostik tetapi juga sebagai target terapi yang potensial. Terapi berbasis antibodi yang menargetkan MUC1 sedang dikembangkan untuk meningkatkan respons imun terhadap sel kanker pankreas. Studi menunjukkan bahwa antibodi monoklonal terhadap MUC1 dapat membantu mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker, serta memberikan harapan bagi pendekatan terapi yang lebih spesifik dan efektif.

Meskipun penelitian mengenai MUC1 sebagai *biomarker* kanker pankreas terus berkembang, masih diperlukan validasi lebih lanjut sebelum dapat diterapkan secara luas dalam praktik klinis. Kombinasi MUC1 dengan *biomarker* lain, seperti CA 19-9, berpotensi

meningkatkan akurasi diagnostik dan membantu dalam pemantauan perkembangan penyakit. Dengan semakin banyaknya studi yang mengeksplorasi peran MUC1, *biomarker* ini dapat menjadi bagian penting dari strategi diagnostik dan terapeutik kanker pankreas di masa depan.

7. *Osteopontin* (OPN)

OPN adalah *biomarker* protein yang berperan dalam berbagai proses biologis, termasuk migrasi sel, peradangan, dan apoptosis. Dalam kanker pankreas, OPN diekspresikan dalam jumlah yang lebih tinggi dan dikaitkan dengan peningkatan agresivitas tumor serta risiko metastasis. Oleh karena itu, OPN telah dikaji sebagai *biomarker* potensial untuk mendeteksi dan mengevaluasi perkembangan kanker pankreas.

Studi menunjukkan bahwa OPN memiliki sensitivitas sebesar 80% dan spesifisitas hingga 97% dalam mendeteksi kanker pankreas. Meskipun angka ini cukup tinggi, beberapa penelitian mengungkapkan bahwa OPN belum terbukti lebih unggul dibandingkan *biomarker* protein lainnya, seperti CA 19-9. Oleh sebab itu, penggunaannya dalam praktik klinis masih terbatas dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi berskala besar.

Pada saat ini, OPN lebih dipertimbangkan sebagai *biomarker* tambahan yang dapat dikombinasikan dengan CA 19-9 atau *biomarker* protein lainnya untuk meningkatkan akurasi deteksi kanker pankreas. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menentukan perannya dalam diagnosis dini serta potensinya sebagai target terapi untuk pengobatan kanker pankreas di masa depan.

8. Fragmen Kolagen

Fragmen kolagen adalah *biomarker* protein yang berperan dalam perkembangan kanker pankreas, terutama karena keberadaan stroma fibrotik yang padat. Stroma ini terdiri dari berbagai jenis kolagen, termasuk tipe I, III, dan IV, yang mengalami perubahan akibat interaksi antara sel kanker dan fibroblas terkait kanker (CAF). Perubahan ini dapat menghasilkan fragmen kolagen yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, yang kemudian dapat digunakan sebagai indikator potensi agresivitas tumor.

Studi menunjukkan bahwa tingkat fragmen kolagen yang tinggi dalam darah berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek pada pasien kanker pankreas. Hal ini menunjukkan bahwa degradasi matriks ekstraseluler oleh enzim proteolitik dalam mikrolingkungan tumor berkontribusi pada progresi penyakit dan penyebaran sel kanker. Oleh karena itu, fragmen kolagen dapat menjadi *biomarker* potensial untuk memantau perkembangan penyakit serta efektivitas terapi.

Dalam konteks terapi berbasis 5-*fluorouracil* (5-FU), fragmen kolagen dapat digunakan sebagai indikator respons pasien terhadap pengobatan. Identifikasi tingkat fragmen kolagen sebelum dan selama terapi dapat membantu dokter dalam mengevaluasi prognosis dan menyesuaikan strategi pengobatan. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengonfirmasi keakuratan dan kegunaan fragmen kolagen dalam praktik klinis kanker pankreas.

9. *Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1* (hENT1)

hENT1 adalah protein transporter nukleosida yang memainkan peran penting dalam penyerapan *gemcitabine*, obat kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker pankreas. Sebagai *biomarker* protein, hENT1 menentukan efisiensi masuknya *gemcitabine* ke dalam sel kanker, sehingga mempengaruhi keberhasilan terapi.

Studi menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi hENT1 yang tinggi memiliki respons yang lebih baik terhadap terapi *gemcitabine*, sedangkan pasien dengan ekspresi rendah cenderung menunjukkan resistensi terhadap obat tersebut. Oleh karena itu, analisis ekspresi hENT1 dapat membantu dalam menentukan apakah seorang pasien lebih cocok menerima *gemcitabine* atau perlu diarahkan ke terapi alternatif.

Karena perannya sebagai *biomarker* protein prediktif, hENT1 dapat digunakan dalam strategi pengobatan yang lebih personalisasi untuk kanker pankreas. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan metode standar dalam mengukur ekspresinya serta mengoptimalkan penggunaannya dalam praktik klinis.

10. *Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD)*

DPD adalah enzim utama yang berperan dalam metabolisme 5-FU, obat kemoterapi yang sering digunakan dalam pengobatan kanker pankreas. Enzim ini menguraikan 5-FU di hati sebelum mencapai sel kanker, sehingga kadar DPD dalam tubuh dapat memengaruhi efektivitas terapi.

Studi menunjukkan bahwa pasien dengan kadar DPD yang tinggi cenderung memiliki respons yang lebih buruk terhadap terapi berbasis 5-FU, karena obat tersebut lebih cepat di metabolisme sebelum memberikan efek sitotoksik pada sel kanker. Sebaliknya, kadar DPD yang rendah dapat meningkatkan risiko toksisitas akibat akumulasi 5-FU dalam tubuh.

Sebagai *biomarker* protein prediktif, pengukuran kadar DPD dapat membantu dalam menentukan apakah pasien kanker pankreas akan mendapatkan manfaat dari terapi berbasis 5-FU atau memerlukan strategi pengobatan alternatif. Oleh karena itu, skrining DPD sebelum pemberian 5-FU dapat meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko efek samping.

Biomarker protein memainkan peran penting dalam diagnosis, prognosis, dan prediksi respons terhadap terapi dalam kanker pankreas. CA 19-9 tetap menjadi *biomarker* utama, tetapi berbagai *biomarker* lain seperti CEA, CA 125, MIC-1, MUC1, dan hENT1 menawarkan potensi tambahan dalam meningkatkan akurasi deteksi dan pengelolaan penyakit. Kombinasi beberapa *biomarker* ini dapat menjadi strategi yang lebih efektif dalam menangani kanker pankreas di masa depan.

Biomarker DNA

Biomarker DNA merupakan penanda genetik yang dapat digunakan untuk mendeteksi mutasi genetik dan perubahan epigenetik yang berhubungan dengan kanker pankreas. Beberapa *biomarker* DNA yang memiliki potensi klinis dalam kanker pankreas yaitu:

1. *Cell-Free* DNA (cfDNA)

cfDNA adalah fragmen DNA yang dilepaskan oleh sel selama proses apoptosis atau nekrosis dan dapat ditemukan dalam darah. Pada pasien kanker pankreas, jumlah cfDNA dalam darah meningkat karena pelepasan DNA dari sel kanker yang mengalami kematian (Jaworski *et al.*, 2020).

Meskipun pengukuran langsung cfDNA belum cukup akurat sebagai metode diagnostik, analisis mutasi spesifik dalam cfDNA menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam *liquid biopsy*. Dengan mendeteksi mutasi DNA yang berasal dari tumor, cfDNA dapat digunakan untuk memantau perkembangan penyakit, mengevaluasi respons terhadap terapi, dan mendeteksi kekambuhan lebih awal dibandingkan metode pencitraan tradisional.

2. Mutasi *KRAS* (*KRAS*mut)

Mutasi *KRAS* merupakan salah satu *biomarker* DNA yang paling sering ditemukan pada kanker pankreas, dengan lebih dari 85% kasus menunjukkan mutasi ini. Sebagian besar mutasi *KRAS* terkonsentrasi pada ekson 12, dengan varian yang paling sering dijumpai adalah G12D, G12V, dan G12R.

Karena mutasi ini terjadi pada tahap awal perkembangan tumor, deteksi *KRAS* dalam cfDNA dapat digunakan sebagai indikator dini kanker pankreas. Selain itu, kadar *KRAS*mut dalam cfDNA dapat membantu memantau efektivitas terapi, karena peningkatan kadar *KRAS*mut sering dikaitkan dengan progresi penyakit atau resistensi terhadap pengobatan tertentu.

3. Hipermetilasi DNA

Hipermetilasi DNA adalah perubahan epigenetik yang menyebabkan inaktivasi gen penekan tumor, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan kanker pankreas. Studi menunjukkan bahwa pasien dengan lebih dari 10 gen yang mengalami hipermetilasi memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan mereka yang memiliki lebih sedikit perubahan epigenetik.

Beberapa gen yang sering mengalami hipermetilasi dalam kanker pankreas adalah *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1 (ADAMTS1)* dan *Basonuclin Zinc Finger Protein 1 (BNC1)*. Pola hipermetilasi ini dapat dideteksi dalam cfDNA melalui *liquid biopsy* dan digunakan untuk membedakan kanker pankreas dari kondisi non-kanker, seperti pankreatitis. Dengan demikian, analisis metilasi DNA berpotensi menjadi *biomarker* diagnostik non-invasif yang lebih akurat dalam mendeteksi kanker pankreas stadium awal.

4. Status Metilasi DNA Leukosit

Selain metilasi pada cfDNA, perubahan pola metilasi dalam DNA leukosit juga dapat digunakan sebagai *biomarker* kanker pankreas. Model prediksi berbasis metilasi DNA telah dikembangkan dengan menggunakan situs CpG spesifik, seperti IL10_P348, LCN2_P86, dan ZAP70_P220, yang dapat membedakan pasien kanker pankreas dari individu sehat.

Dalam studi yang melibatkan pasien dengan tumor pankreas yang masih dapat direseksi, tingkat metilasi DNA tertentu mampu memprediksi tingkat keberhasilan pembedahan dan kelangsungan hidup pasien. Oleh karena itu, analisis metilasi DNA leukosit tidak hanya berperan dalam diagnosis tetapi juga dalam menentukan prognosis pasien kanker pankreas.

5. Kombinasi cfDNA dengan *Biomarker* Protein

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi *biomarker* DNA dengan *biomarker* protein dapat meningkatkan akurasi deteksi kanker pankreas. Misalnya, dalam proyek CancerSEEK, sensitivitas deteksi cfDNA meningkat hingga 75% ketika dikombinasikan dengan *biomarker* protein seperti CA 19-9 dan thrombospondin-2 (THBS2).

Kombinasi ini memungkinkan diskriminasi yang lebih baik antara kanker pankreas dan penyakit lainnya, terutama dalam mendeteksi tumor stadium awal yang sulit diidentifikasi hanya dengan menggunakan *biomarker* tunggal. Dengan adanya pendekatan berbasis kombinasi ini, deteksi dini kanker pankreas dapat menjadi lebih akurat, sehingga memungkinkan intervensi yang lebih cepat dan efektif.

Dengan berkembangnya teknologi *liquid biopsy*, *biomarker* DNA semakin menjadi alat penting dalam deteksi dini, prognosis, dan pemantauan terapi kanker pankreas. Penggunaan cfDNA, mutasi *KRAS*, dan analisis epigenetik dalam kombinasi dengan *biomarker* lain berpotensi meningkatkan akurasi diagnosis dan efektivitas pengobatan, sehingga memberikan peluang yang lebih besar bagi pasien untuk mendapatkan terapi yang lebih personal dan tepat sasaran.

***Biomarker* Metabolomik**

Biomarker metabolomik adalah *biomarker* berbasis metabolit yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi perubahan metabolisme yang terjadi akibat perkembangan kanker pankreas (Mehta *et al.*, 2017). Metabolomik berfokus pada analisis produk metabolisme seluler dalam darah, jaringan, atau cairan tubuh lainnya untuk mendeteksi perbedaan pola metabolik antara pasien kanker, individu sehat, dan pasien dengan penyakit pankreas lainnya. Meskipun belum digunakan secara luas dalam praktik klinis, penelitian menunjukkan bahwa metabolomik memiliki potensi besar dalam diagnosis dini, penilaian prognosis, dan prediksi respons terhadap terapi pada kanker pankreas.

Sebuah studi kasus-kontrol oleh Mayerle *dkk.* (2007) menganalisis profil metabolik darah dari 914 pasien, termasuk pasien kanker pankreas, pankreatitis kronis, sirosis hati, dan individu sehat. Hasil penelitian ini mengidentifikasi kombinasi sembilan metabolit dengan tambahan CA 19-9, yang mampu membedakan kanker pankreas dari pankreatitis kronis dengan nilai prediktif negatif hingga 99,9%. Kombinasi ini menunjukkan bahwa penggabungan *biomarker* metabolik dengan *biomarker* konvensional seperti CA 19-9 dapat meningkatkan akurasi deteksi dini kanker pankreas, terutama dalam membedakannya dari penyakit pankreas lainnya dengan gejala serupa.

Selain sebagai alat diagnostik, *biomarker* metabolomik juga memiliki peran dalam menilai prognosis pasien kanker pankreas. Dalam sebuah penelitian terhadap 106 pasien yang menjalani operasi kanker pankreas, analisis metabolomik jaringan tumor menunjukkan bahwa pasien dengan

kadar glukosa, askorbat (vitamin C), dan taurin yang lebih tinggi memiliki kelangsungan hidup yang lebih lama. Sebaliknya, pasien dengan kadar kolin, etanolamin, *gliserofosfokolin*, fenilalanin, tirosin, dan beberapa asam amino lainnya yang lebih rendah cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk. Dari semua metabolit ini, etanolamin memiliki akurasi tertinggi dalam membedakan pasien dengan kelangsungan hidup panjang dan pendek, dengan AUC 0,86, sensitivitas 77,8%, dan spesifisitas 75%.

Selain itu, *biomarker* metabolomik juga dapat digunakan untuk menilai respons terhadap terapi kanker pankreas, khususnya dalam kemoterapi berbasis *gemcitabine*. Studi yang menganalisis 25 pasien kanker pankreas yang menjalani operasi dan terapi *gemcitabine* adjuvan menemukan bahwa tingginya kadar asam laktat dalam tumor berkorelasi dengan hasil klinis yang buruk setelah terapi.

Sebaliknya, pasien dengan kadar asam laktat rendah dan ekspresi protein hENT1 yang lebih tinggi menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih lama. Hasil ini menunjukkan bahwa asam laktat dapat digunakan sebagai *biomarker* prediktif untuk mengevaluasi efektivitas terapi *gemcitabine*, sehingga membantu dokter dalam menyesuaikan strategi pengobatan yang lebih efektif bagi pasien.

Meskipun *biomarker* metabolomik menunjukkan potensi besar, masih terdapat beberapa tantangan dalam penerapannya secara klinis. Faktor seperti perbedaan metode pengumpulan dan analisis sampel, kurangnya standar dalam interpretasi hasil, serta variasi hasil antar penelitian menjadi hambatan dalam memastikan keakuratan *biomarker* metabolik. Oleh karena itu, diperlukan validasi klinis yang lebih luas dan penelitian dengan desain yang lebih kuat agar *biomarker* metabolomik dapat digunakan secara efektif dalam diagnosis, prognosis, dan pemantauan terapi kanker pankreas.

Secara keseluruhan, *biomarker* metabolomik menawarkan pendekatan inovatif yang berpotensi menjadi alat diagnostik, prognostik, dan prediktif dalam kanker pankreas. Dengan semakin berkembangnya teknologi metabolomik, kombinasi *biomarker* metabolik dengan *biomarker* konvensional seperti CA 19-9 diharapkan dapat meningkatkan keakuratan deteksi kanker pankreas sejak tahap awal, membantu dalam penentuan prognosis pasien,

serta memungkinkan terapi yang lebih personal dan efektif bagi penderita kanker pankreas.

Penanda Imun dan Stroma

Penanda imun dan stroma memainkan peran penting dalam menilai infiltrasi sel imun dan komponen stromal dalam jaringan tumor kanker pankreas (Resovi *et al.*, 2018). Pemahaman tentang *biomarker* ini dapat membantu menentukan prognosis pasien serta mengarahkan strategi terapi yang lebih efektif. Beberapa *biomarker* imun dan stroma utama yang berperan dalam menilai TME kanker pankreas meliputi:

1. *Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Pi Subunit* (GABRP)
GABRP adalah subunit reseptor asam gamma-aminobutirat tipe A yang memiliki peran dalam regulasi TME pada kanker pankreas. Ekspresi GABRP dalam jaringan kanker pankreas telah dikaitkan dengan perubahan dalam infiltrasi sel imun, yang dapat mempengaruhi dinamika interaksi antara tumor dan sistem kekebalan tubuh. Hal ini menjadikannya *biomarker* potensial dalam memahami perkembangan kanker pankreas.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat ekspresi GABRP yang lebih tinggi dalam tumor pankreas dapat berhubungan dengan peningkatan aktivitas imun dalam TME. Interaksi ini dapat berdampak pada respons tubuh terhadap kanker, baik dalam hal pertumbuhan sel tumor maupun efektivitas terapi imun. Oleh karena itu, GABRP dapat memberikan wawasan tentang bagaimana tumor beradaptasi terhadap tekanan imunologis.

Karena perannya yang berkaitan dengan sistem imun dan perkembangan tumor, GABRP memiliki potensi sebagai indikator prognostik sekaligus target terapi baru dalam kanker pankreas. Memahami lebih dalam tentang mekanisme kerja GABRP dapat membantu dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif, terutama dalam pendekatan imunoterapi yang bertujuan untuk meningkatkan respons imun antitumor.

2. *Microtubule Associated Monooxygenase, Calponin and LIM Domain Containing 2 (MICAL2)*

MICAL2 adalah *biomarker* prognostik independen yang berperan dalam perkembangan kanker pankreas. Ekspresi tinggi MICAL2 sering dikaitkan dengan karakteristik tumor yang lebih agresif, termasuk peningkatan proliferasi dan migrasi sel kanker. Kondisi ini membuat MICAL2 menjadi indikator penting dalam menilai perkembangan penyakit dan potensi risiko pasien.

Sebagai regulator dinamika sitoskeleton, MICAL2 berkontribusi dalam meningkatkan invasi dan penyebaran sel kanker pankreas. Peran ini memungkinkan sel kanker untuk bermigrasi lebih mudah ke jaringan sekitarnya, sehingga mempercepat progresi penyakit. Selain itu, MICAL2 juga dapat mempengaruhi respons sel kanker terhadap terapi, yang berkontribusi terhadap resistensi pengobatan pada beberapa kasus.

Karena hubungannya dengan agresivitas tumor dan prognosis yang lebih buruk, MICAL2 memiliki potensi sebagai *biomarker* untuk stratifikasi risiko pasien kanker pankreas. Dengan mengidentifikasi ekspresi MICAL2, dokter dapat menentukan strategi pengobatan yang lebih tepat guna, termasuk pendekatan terapi yang lebih agresif bagi pasien dengan risiko tinggi.

3. *Estimation of Stromal and Immune Cells in Malignant Tumors Using Expression Data (ESTIMATE)*

Model ESTIMATE digunakan untuk menganalisis komponen imun dan stroma dalam jaringan tumor berdasarkan data ekspresi gen. Dengan pendekatan ini, dapat diketahui sejauh mana infiltrasi sel imun dan sel stromal dalam mikro lingkungan tumor, yang berperan penting dalam perkembangan kanker. ESTIMATE membantu mengungkap interaksi antara sel kanker dan lingkungan sekitarnya, yang dapat mempengaruhi respons terhadap terapi.

Model ini menghasilkan dua skor utama, yaitu skor imun dan skor stroma. Skor imun mencerminkan jumlah infiltrasi sel imun dalam tumor, yang berkaitan dengan respons sistem kekebalan tubuh

terhadap kanker. Sementara itu, skor stroma mengindikasikan keberadaan sel stromal dalam jaringan tumor, yang dapat berkontribusi terhadap resistensi terapi dan progresi tumor. Kombinasi kedua skor ini memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai kompleksitas mikro lingkungan tumor.

Dengan menggunakan ESTIMATE, peneliti dan klinisi dapat menilai karakteristik lingkungan tumor secara lebih mendalam. Informasi ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang lebih mungkin merespons imunoterapi atau terapi berbasis mikro lingkungan tumor. Selain itu, model ini juga berpotensi membantu dalam pengembangan strategi pengobatan yang lebih personal bagi pasien kanker pankreas.

4. Skor Imun

Skor imun digunakan untuk menilai tingkat infiltrasi sel imun dalam jaringan tumor berdasarkan data ekspresi gen. Semakin tinggi skor imun, semakin banyak sel imun yang ditemukan dalam mikro lingkungan tumor, yang menunjukkan adanya respons imun yang aktif terhadap kanker. Faktor ini dapat berperan dalam menentukan seberapa baik sistem kekebalan tubuh pasien dapat mengenali dan melawan sel kanker.

Dalam beberapa kasus, skor imun yang tinggi dapat dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, terutama jika terdapat banyak sel imun efektor seperti sel T *cluster of differentiation* (CD)8+. Sel ini memiliki kemampuan untuk menyerang dan menghancurkan sel kanker secara langsung, sehingga dapat membantu menghambat pertumbuhan tumor. Sebaliknya, jika sel imun yang dominan adalah sel regulator atau supresor, respons imun terhadap kanker bisa terhambat, menyebabkan efektivitas terapi menjadi lebih rendah.

Analisis skor imun dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang lebih mungkin merespons imunoterapi atau strategi pengobatan berbasis sistem imun. Dengan memahami tingkat infiltrasi sel imun dalam tumor, klinisi dapat menyesuaikan terapi untuk meningkatkan

efektivitas pengobatan, baik melalui imunoterapi maupun kombinasi dengan pendekatan lainnya.

5. Skor Stroma

Skor stroma mengukur tingkat infiltrasi sel stroma dalam jaringan tumor berdasarkan data ekspresi gen. Sel stroma, terdiri dari CAF, komponen matriks ekstraseluler, dan berbagai elemen pendukung lainnya. Semakin tinggi skor stroma, semakin besar dominasi komponen non-kanker dalam tumor, yang dapat mempengaruhi sifat tumor secara keseluruhan, termasuk pertumbuhan dan respons terhadap terapi.

Tingginya skor stroma sering dikaitkan dengan lingkungan tumor yang lebih padat dan protektif bagi sel kanker. Fibroblas terkait kanker dan matriks ekstraseluler yang tebal dapat menciptakan penghalang fisik terhadap penetrasi obat, sehingga mengurangi efektivitas terapi, termasuk kemoterapi dan imunoterapi. Selain itu, interaksi antara sel kanker dan stroma dapat memicu sinyal yang mendukung pertumbuhan tumor dan metastasis.

Analisis skor stroma dapat membantu dalam menilai agresivitas tumor serta memprediksi resistensi terhadap terapi. Dengan memahami tingkat infiltrasi stroma, strategi pengobatan dapat disesuaikan, seperti dengan menargetkan komponen stromal untuk meningkatkan akses obat ke sel kanker dan meningkatkan respons terapi secara keseluruhan.

Selanjutnya, analisis penanda imun dan stroma dilakukan dengan berbagai metode untuk memahami peran TME dalam perkembangan kanker pankreas. Beberapa metode utama dalam analisis ini meliputi:

1. Analisis Ekspresi Gen Sel Imun dan Stroma dalam Sampel Tumor

Analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi ekspresi gen yang berhubungan dengan sel imun dan stromal dalam jaringan tumor. Teknik seperti RNA *sequencing* dan mikroarray digunakan untuk mengidentifikasi pola ekspresi gen yang mencerminkan infiltrasi sel imun dan komponen stromal. Hasil analisis ini dapat memberikan wawasan tentang interaksi antara tumor dan lingkungannya serta membantu dalam pengembangan strategi terapi yang lebih tepat.

2. Analisis *Regresi Cox Univariabel* dan Multivariabel

Analisis ini digunakan untuk menyelidiki hubungan antara ekspresi biomarker dengan prognosis pasien kanker pankreas. *Regresi Cox univariabel* menilai dampak setiap biomarker secara terpisah terhadap kelangsungan hidup pasien, sementara *regresi Cox* multivariabel mempertimbangkan berbagai faktor prognostik secara bersamaan untuk menentukan apakah suatu biomarker memiliki nilai prognostik independen. Pendekatan ini penting dalam mengidentifikasi biomarker yang secara signifikan berpengaruh terhadap progresi penyakit dan respons terhadap terapi.

3. Analisis Kuantitatif Subpopulasi Fibroblas Utama, Kolagen Intratumoral, dan Sel T CD8+

Analisis kuantitatif terhadap fibroblas utama, kolagen intratumoral, dan sel T CD8+ bertujuan untuk memahami peran TME dalam kanker pankreas. Fibroblas utama dalam stroma tumor dapat mendukung atau menghambat pertumbuhan kanker, yang dianalisis menggunakan imunohistokimia atau sitometri aliran.

Kolagen intratumoral, sebagai komponen matriks ekstraseluler, memengaruhi struktur tumor dan respons terapi, yang diukur dengan pewarnaan histologis seperti *Masson's trichrome staining*. Sementara itu, sel T CD8+ berperan dalam imunitas antitumor, dan jumlah serta distribusinya dalam tumor dianalisis melalui imunohistokimia atau sitometri aliran, yang berpengaruh terhadap efektivitas terapi imun.

Penanda imun dan stroma memiliki peran penting dalam menilai TME pada kanker pankreas. *Biomarker* seperti GABRP dan MICAL2 memberikan informasi prognostik yang berharga, sementara model seperti ESTIMATE serta skor imun dan stroma dapat membantu dalam menilai proporsi infiltrasi sel imun dan stroma dalam tumor.

Berbagai metode analisis, termasuk ekspresi gen, *regresi Cox*, serta kuantifikasi sel imun dan stroma, digunakan untuk memahami implikasi penanda-penanda ini terhadap perkembangan kanker dan respons terapi. Dengan pendekatan yang lebih komprehensif dalam menganalisis penanda

ini, diharapkan dapat dikembangkan strategi terapi yang lebih personalisasi untuk meningkatkan hasil klinis pasien kanker pankreas.

Biomarker Mikrobioma

Biomarker mikrobioma merupakan penanda yang berbasis pada keberadaan dan komposisi komunitas mikroorganisme di dalam tubuh. Dalam konteks kanker pankreas, *biomarker* ini semakin mendapat perhatian karena mikrobioma yang terdapat di usus dan rongga mulut diketahui memiliki keterkaitan erat dengan mikrobioma dalam tumor pankreas. Perubahan dalam keseimbangan mikrobioma ini dapat memberikan informasi yang berharga dalam mendeteksi penyakit, memperkirakan prognosis, serta menilai respons terhadap pengobatan.

Salah satu aspek penting dari *biomarker* mikrobioma adalah potensinya dalam deteksi dini. Studi menunjukkan bahwa individu dengan risiko tinggi mengalami perubahan tertentu dalam mikrobioma usus dan rongga mulut sebelum kanker berkembang lebih lanjut. Beberapa spesies bakteri dapat menjadi indikator awal, yang jika terdeteksi melalui metode analisis mikrobioma, dapat membantu dalam skrining yang lebih akurat dibandingkan metode konvensional.

Selain untuk deteksi, *biomarker* mikrobioma juga berperan dalam prognosis kanker pankreas. Misalnya, keberadaan *Fusobacterium* dalam jaringan tumor dikaitkan dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi dan perjalanan penyakit yang lebih agresif. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa peran *Fusobacterium* dapat berbeda tergantung pada lokasi keberadaannya, baik dalam rongga mulut maupun tumor pankreas itu sendiri. Keragaman mikrobioma secara keseluruhan juga berhubungan dengan harapan hidup pasien, di mana pasien dengan mikrobioma yang lebih beragam cenderung memiliki prognosis yang lebih baik.

Selain itu, *biomarker* mikrobioma juga dapat memengaruhi respons terhadap terapi kanker pankreas. Beberapa jenis bakteri dalam tumor diketahui berkontribusi terhadap resistensi obat, seperti *Gammaproteobacteria*, yang mampu menghambat efektivitas *gemcitabine*, salah satu obat kemoterapi utama untuk kanker pankreas. Temuan ini menunjukkan bahwa

analisis mikrobioma sebelum terapi dapat membantu dalam memilih strategi pengobatan yang lebih tepat guna meningkatkan efektivitas terapi.

Dengan berkembangnya teknologi analisis mikrobioma, penggunaan *biomarker* mikrobioma semakin menjanjikan dalam personalisasi pengobatan kanker pankreas. Identifikasi mikroorganisme tertentu dapat memberikan wawasan baru dalam memahami perjalanan penyakit dan membuka peluang untuk pengembangan terapi berbasis mikrobioma, seperti probiotik atau transplantasi mikrobiota feses, guna meningkatkan respons terhadap pengobatan.



BAB VI

PERAWATAN PADA PASIEN KANKER PANKREAS

Operasi

Operasi merupakan salah satu metode utama dalam penanganan kanker pankreas, terutama bagi pasien yang masih berada pada stadium awal dan tumor belum menyebar ke organ lain (Zervos *et al.*, 2004). Tujuan utama dari prosedur ini adalah untuk mengangkat tumor secara menyeluruh guna meningkatkan peluang kesembuhan atau memperpanjang harapan hidup pasien. Namun, karena sifat kanker pankreas yang agresif dan sering terdeteksi pada tahap lanjut, hanya sebagian kecil pasien yang memenuhi syarat untuk menjalani operasi. Beberapa jenis operasi yang dapat dilakukan pada kanker pankreas yaitu:

1. Operasi *Whipple* (*Pancreaticoduodenectomy*)

Operasi *Whipple* dilakukan pada pasien yang memiliki tumor di kepala pankreas. Prosedur ini melibatkan pengangkatan sebagian pankreas,

duodenum (usus dua belas jari), kantung empedu, dan bagian dari saluran empedu. Setelah organ-organ tersebut diangkat, bagian yang tersisa akan disambungkan kembali agar sistem pencernaan tetap berfungsi.

Meskipun operasi ini sangat kompleks dan memiliki risiko komplikasi, seperti infeksi dan gangguan pencernaan, prosedur ini tetap menjadi pilihan utama bagi pasien yang memenuhi kriteria untuk dilakukan tindakan bedah. Operasi *whipple* dapat memberikan peluang hidup yang lebih baik, terutama jika kanker belum menyebar ke organ lain.

2. Distal *Pancreatectomy*

Jika tumor berada di bagian tubuh atau ekor pankreas, prosedur bedah yang dilakukan adalah distal *pancreatectomy*. Operasi ini bertujuan untuk mengangkat bagian pankreas yang terkena tumor dan sering kali disertai dengan pengangkatan limpa. Pengangkatan limpa dilakukan jika kanker telah menyebar ke organ tersebut atau jika diperlukan untuk memastikan pengangkatan tumor secara menyeluruh. Meskipun prosedur ini lebih sederhana dibandingkan operasi *Whipple*, tetap terdapat risiko komplikasi, seperti perdarahan, infeksi, atau gangguan fungsi pencernaan.

Selain itu, karena limpa berperan dalam sistem kekebalan tubuh, pasien yang menjalani distal *pancreatectomy* mungkin memiliki risiko lebih tinggi terhadap infeksi tertentu. Oleh karena itu, dokter biasanya merekomendasikan vaksinasi tambahan sebelum atau setelah operasi untuk mengurangi risiko infeksi serius. Prosedur ini umumnya dilakukan jika kanker masih terbatas pada bagian distal pankreas dan belum menyebar ke pembuluh darah besar atau organ lain, sehingga peluang keberhasilan operasi lebih tinggi.

3. Total *Pancreatectomy*

Total pancreatectomy adalah prosedur bedah yang dilakukan ketika kanker pankreas telah menyebar luas ke sebagian besar pankreas. Operasi ini mencakup pengangkatan seluruh pankreas, bersama dengan kantung empedu, sebagian lambung, dan usus halus. Tindakan

ini diperlukan untuk menghilangkan tumor yang telah melibatkan banyak bagian pankreas dan mencegah penyebaran lebih lanjut ke organ lain. Meskipun memberikan peluang untuk mengontrol kanker, prosedur ini sangat kompleks dan memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi, seperti gangguan pencernaan dan infeksi.

Karena pankreas berfungsi dalam produksi insulin dan enzim pencernaan, pasien yang menjalani total *pancreatectomy* harus menjalani terapi pengganti insulin dan enzim pencernaan seumur hidup. Selain itu, mereka juga perlu pemantauan ketat terhadap kadar gula darah dan pola makan untuk memastikan bahwa metabolisme tubuh tetap terjaga dengan baik. Pemulihan pascaoperasi memerlukan perhatian medis yang terus-menerus guna mencegah komplikasi, seperti masalah pencernaan atau ketidakseimbangan glukosa dalam darah.

Meskipun operasi merupakan pilihan utama dalam perawatan kanker pankreas yang dapat dioperasi, tidak semua pasien dapat menjalani prosedur ini. Oleh karena itu, pendekatan terapi yang dipersonalisasi, termasuk kombinasi dengan kemoterapi dan perawatan suportif lainnya, sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu metode pengobatan yang digunakan dalam penanganan kanker pankreas, terutama bagi pasien yang tidak dapat menjalani operasi atau sebagai terapi tambahan setelah pembedahan (Palta, 2019). Terapi ini menggunakan sinar berenergi tinggi, seperti sinar-X atau proton, untuk menghancurkan sel kanker dan menghambat pertumbuhannya. Radioterapi dapat diberikan sendiri atau dikombinasikan dengan kemoterapi (kemoradiasi) untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Tujuan utama terapi ini adalah mengecilkan tumor, meredakan gejala, serta mencegah penyebaran lebih lanjut ke organ lain.

Dalam pelaksanaannya, radioterapi dapat dilakukan dengan dua metode utama, yaitu:

1. Radioterapi eksternal

Radioterapi eksternal menggunakan mesin untuk mengarahkan sinar radiasi berenergi tinggi, seperti sinar-X atau proton, ke area tumor dari luar tubuh. Terapi ini bertujuan menghancurkan sel kanker dengan merusak DNA mereka, sehingga sel kanker tidak dapat berkembang. Radioterapi diberikan dalam beberapa sesi selama beberapa minggu, dengan tujuan memberikan dosis radiasi yang cukup untuk menghancurkan tumor tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya.

Sebelum terapi dimulai, pasien menjalani perencanaan cermat menggunakan pencitraan seperti CT scan atau MRI untuk memastikan radiasi diarahkan dengan tepat ke lokasi tumor. Selama terapi, pasien akan berbaring di meja khusus, dan mesin radiasi akan mengarahkan sinar ke tubuh mereka. Proses ini tidak menimbulkan rasa sakit dan berlangsung singkat, meskipun efek samping bisa muncul setelah beberapa sesi.

Efek samping radioterapi eksternal meliputi kelelahan, mual, muntah, diare, atau iritasi kulit pada area yang diradiasi. Untuk mengurangi dampaknya, pasien disarankan menjaga pola makan sehat, menghindari aktivitas berat, dan berkonsultasi rutin dengan tim medis. Meskipun demikian, terapi ini sangat penting dalam pengobatan kanker pankreas, terutama bagi pasien yang tidak bisa menjalani operasi.

2. Radioterapi brakiterapi

Brakiterapi adalah jenis radioterapi internal yang digunakan dalam pengobatan kanker pankreas dengan menempatkan sumber radiasi langsung di dalam atau dekat tumor. Prosedur ini memungkinkan pemberian dosis radiasi tinggi secara lokal dengan meminimalkan paparan terhadap jaringan sehat di sekitarnya. Brakiterapi dapat dilakukan dengan menanamkan bahan radioaktif melalui kateter atau implan kecil yang ditempatkan di dalam tubuh pasien.

Sebelum brakiterapi dilakukan, pasien menjalani pencitraan seperti CT scan atau MRI untuk menentukan lokasi yang tepat untuk menempatkan sumber radiasi. Setelah dipasang, sumber radiasi akan bekerja selama beberapa waktu sesuai dengan rencana terapi, lalu bisa

diangkat atau dibiarkan tetap di tempatnya jika diperlukan. Metode ini umumnya digunakan pada pasien dengan tumor pankreas yang tidak dapat dioperasi, untuk mengurangi ukuran tumor dan meredakan gejala.

Efek samping brakiterapi bervariasi tergantung pada dosis dan lokasi penempatan radiasi. Beberapa pasien mungkin mengalami nyeri, mual, atau gangguan pencernaan. Meskipun demikian, karena radiasi diberikan langsung ke tumor, risiko kerusakan jaringan sehat lebih rendah dibandingkan radioterapi eksternal, sehingga dapat menjadi pilihan terapi yang efektif bagi pasien tertentu.

Secara keseluruhan, radioterapi merupakan salah satu pendekatan penting dalam pengobatan kanker pankreas, baik sebagai terapi utama, adjuvan, atau paliatif. Meskipun memiliki efek samping yang perlu dikelola, radioterapi dapat membantu mengurangi ukuran tumor, meredakan gejala, dan meningkatkan kualitas hidup pasien, terutama ketika tumor tidak dapat dioperasi.

Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu metode utama dalam pengobatan kanker pankreas yang bertujuan untuk menghancurkan atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Terapi ini dapat diberikan sebagai pengobatan tunggal atau dikombinasikan dengan prosedur lain seperti operasi dan radioterapi. Kemoterapi sering digunakan pada pasien dengan kanker pankreas stadium lanjut atau yang tidak dapat menjalani operasi, serta sebagai terapi adjuvan untuk mencegah kekambuhan setelah operasi.

Obat kemoterapi yang umum digunakan untuk kanker pankreas antara lain:

1. *Gemcitabine*

Gemcitabine merupakan obat kemoterapi yang sering digunakan dalam pengobatan kanker pankreas karena kemampuannya menghambat replikasi DNA pada sel kanker. Dengan cara ini, *gemcitabine* dapat memperlambat pertumbuhan tumor dan mencegah penyebaran lebih

lanjut. Obat ini biasanya diberikan melalui infus intravena dalam siklus tertentu sesuai dengan kondisi pasien dan respons terhadap terapi.

Dalam pengobatan kanker pankreas, *gemcitabine* dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau dikombinasikan dengan obat lain untuk meningkatkan efektivitasnya. Kombinasi dengan agen kemoterapi lain seperti nab-paclitaxel atau cisplatin telah menunjukkan hasil yang lebih baik dalam memperpanjang harapan hidup pasien. Namun, pemilihan terapi kombinasi harus mempertimbangkan kondisi kesehatan pasien dan toleransi terhadap efek samping yang ditimbulkan.

Meskipun *gemcitabine* lebih dapat ditoleransi dibandingkan beberapa obat kemoterapi lainnya, tetap ada risiko efek samping yang harus diwaspadai. Efek samping yang umum meliputi:

a. Kelelahan

Kelelahan adalah efek samping umum yang sering dialami oleh pasien yang menerima pengobatan dengan *gemcitabine*. Obat ini dapat mempengaruhi produksi energi dalam tubuh, yang mengakibatkan penurunan daya tahan tubuh.

Selain itu, *gemcitabine* juga dapat menurunkan jumlah sel darah merah, yang berfungsi untuk mengangkut oksigen ke seluruh tubuh, sehingga tubuh menjadi lebih lelah dan kurang bertenaga. Pasien yang mengalami kelelahan disarankan untuk mengatur jadwal aktivitas dan istirahat, serta mengonsumsi makanan bergizi untuk mendukung pemulihan energi dan menjaga keseimbangan tubuh.

b. Mual

Mual merupakan salah satu efek samping yang sering muncul pada pasien yang menjalani terapi *gemcitabine*. Obat ini dapat menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan atau memengaruhi pusat pencernaan di otak, yang menyebabkan rasa mual.

Biasanya, mual terjadi beberapa jam setelah pemberian obat dan dapat disertai dengan muntah. Untuk mengatasi mual, dokter dapat meresepkan obat antiemetik yang bekerja untuk mengurangi gejala tersebut. Selain itu, pasien disarankan untuk makan dalam

porsi kecil namun sering, dan menghindari makanan berat atau berminyak yang dapat memperburuk mual.

c. Penurunan jumlah sel darah putih

Kemudian efek samping yang signifikan dari pengobatan *gemcitabine* adalah penurunan jumlah sel darah putih, yang berfungsi untuk melawan infeksi. Efek ini terjadi karena *gemcitabine* menghambat pembentukan sel-sel baru, termasuk sel darah putih, di sumsum tulang.

Akibatnya, pasien menjadi lebih rentan terhadap infeksi, baik yang disebabkan oleh bakteri, virus, atau jamur. Untuk mengurangi risiko infeksi, pasien disarankan untuk menghindari kerumunan, menjaga kebersihan tangan, dan segera melapor kepada dokter jika muncul gejala infeksi seperti demam, menggigil, atau luka yang tidak sembuh.

Oleh karena itu, pemantauan rutin oleh tenaga medis sangat penting untuk mengelola efek samping dan menyesuaikan dosis jika diperlukan guna memastikan keamanan dan efektivitas terapi.

2. 5-FU

5-FU adalah obat kemoterapi yang bekerja dengan menghambat enzim penting dalam sintesis DNA, sehingga menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker. Mekanisme ini membuat 5-FU efektif dalam mengobati berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Karena sifatnya yang dapat menghentikan replikasi sel dengan cepat, obat ini sering digunakan dalam terapi kanker yang agresif.

Dalam pengobatan kanker pankreas, 5-FU biasanya diberikan melalui infus intravena dan sering dikombinasikan dengan agen kemoterapi lain seperti leucovorin atau oxaliplatin untuk meningkatkan efektivitasnya. Kombinasi ini bertujuan untuk meningkatkan tingkat respons pasien terhadap pengobatan dan memperpanjang harapan hidup mereka. Namun, dosis dan kombinasi terapi harus disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien untuk meminimalkan risiko efek samping yang berlebihan.

Seperti kebanyakan obat kemoterapi, 5-FU dapat menimbulkan efek samping yang perlu diperhatikan. Efek samping umum meliputi:

a. Diare

Diare merupakan efek samping umum yang dapat terjadi pada pasien yang menjalani terapi dengan 5-FU. Obat ini dapat merusak sel-sel epitel yang melapisi saluran pencernaan, sehingga mengganggu proses penyerapan cairan dan nutrisi.

Akibatnya, pasien mengalami tinja encer yang sering, yang dapat menyebabkan dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit. Untuk mengatasi diare, pasien dianjurkan untuk mengonsumsi cairan dalam jumlah cukup, menghindari makanan tinggi serat atau berminyak, serta menggunakan obat antidiare sesuai anjuran dokter jika diperlukan.

b. Sariawan

Sariawan atau mukositis dapat terjadi akibat efek 5-FU terhadap sel-sel yang melapisi mulut dan saluran pencernaan. Obat ini dapat menyebabkan iritasi dan peradangan pada mukosa mulut, yang ditandai dengan luka kecil, rasa nyeri, dan kesulitan makan atau minum.

Kondisi ini dapat memperburuk asupan nutrisi pasien, sehingga diperlukan perawatan yang tepat, seperti menjaga kebersihan mulut, menghindari makanan asam atau pedas, serta menggunakan obat kumur antiseptik atau pereda nyeri yang direkomendasikan oleh dokter.

c. Penurunan jumlah sel darah

5-FU dapat menekan produksi sel darah di sumsum tulang, sehingga menyebabkan penurunan jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Penurunan sel darah merah dapat menyebabkan anemia dan kelelahan, sementara rendahnya jumlah sel darah putih meningkatkan risiko infeksi.

Selain itu, penurunan trombosit dapat meningkatkan risiko perdarahan spontan. Untuk mengurangi risiko ini, pasien perlu menjalani pemantauan darah secara rutin dan segera melaporkan

tanda-tanda seperti lemas berlebihan, demam, atau mudah memar dan berdarah kepada dokter.

d. Sindrom tangan-kaki

Beberapa pasien yang menerima 5-FU mengalami sindrom tangan-kaki, yang ditandai dengan kemerahan, nyeri, kesemutan, atau pembengkakan pada telapak tangan dan kaki. Kondisi ini disebabkan oleh kebocoran kecil obat ke dalam pembuluh darah kapiler di area tersebut, yang menyebabkan iritasi jaringan.

Gejala ini dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, terutama jika rasa nyeri cukup parah. Untuk mengurangi ketidaknyamanan, pasien disarankan untuk menghindari tekanan berlebih pada tangan dan kaki, menjaga kelembapan kulit, serta menggunakan krim pelembap atau obat pereda nyeri sesuai rekomendasi dokter.

3. *Nab-Paclitaxel*

Nab-paclitaxel adalah bentuk modifikasi dari *paclitaxel* yang dikombinasikan dengan albumin untuk meningkatkan kelarutan dan penyebarannya di dalam tubuh. Dengan teknologi nanopartikel ini, obat dapat lebih mudah mencapai sel kanker dan bekerja lebih efektif dalam menghambat proses pembelahan sel. Mekanisme ini menjadikan *nab-paclitaxel* sebagai pilihan terapi yang lebih unggul dibandingkan *paclitaxel* konvensional, terutama dalam pengobatan kanker pankreas.

Dalam pengobatan kanker pankreas stadium lanjut, *nab-paclitaxel* sering dikombinasikan dengan *gemcitabine* untuk meningkatkan efektivitas terapi. Kombinasi ini telah terbukti memperpanjang kelangsungan hidup pasien dibandingkan terapi tunggal dengan *gemcitabine*. *Nab-paclitaxel* bekerja dengan menargetkan mikrotubulus dalam sel kanker, sehingga menghambat pembelahan sel dan mencegah penyebaran tumor.

Meskipun efektif, *nab-paclitaxel* dapat menimbulkan efek samping yang signifikan. Beberapa efek samping yang umum terjadi adalah:

a. Neuropati perifer

Neuropati perifer adalah kondisi yang ditandai dengan sensasi kesemutan, mati rasa, atau nyeri pada tangan dan kaki akibat

kerusakan saraf tepi. Efek samping ini terjadi karena nab-paclitaxel bekerja dengan menghambat mikrotubulus dalam sel kanker, namun secara tidak langsung juga memengaruhi fungsi saraf. Gangguan ini dapat menyebabkan pasien mengalami kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, seperti berjalan atau menggenggam benda.

Seiring dengan lamanya terapi, neuropati perifer dapat semakin memburuk, terutama jika dosis obat yang diberikan cukup tinggi. Dalam beberapa kasus, efek samping ini dapat bersifat reversibel setelah penghentian pengobatan, tetapi pada kondisi yang lebih parah, gangguan saraf dapat menjadi permanen. Oleh karena itu, dokter biasanya akan memantau gejala neuropati dengan cermat dan menyesuaikan dosis atau mengganti terapi jika diperlukan.

b. Kelelahan

Kelelahan adalah efek samping yang sering dialami oleh pasien yang menjalani kemoterapi dengan *nab-paclitaxel*. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk perubahan metabolisme tubuh, peningkatan kerja sistem imun dalam merespons obat, serta dampak langsung dari terapi terhadap sel-sel sehat. Selain itu, stres emosional dan gangguan tidur akibat pengobatan juga dapat memperburuk rasa lelah yang dialami pasien.

Kelelahan yang berkepanjangan dapat mengurangi kualitas hidup pasien dan menghambat aktivitas sehari-hari. Oleh karena itu, pengelolaan kelelahan sangat penting, seperti dengan menjaga pola makan seimbang, beristirahat yang cukup, dan tetap melakukan aktivitas fisik ringan sesuai kemampuan. Dukungan medis dan psikologis juga dapat membantu pasien dalam mengatasi rasa lelah serta meningkatkan semangat selama menjalani pengobatan.

c. Penurunan jumlah sel darah

Penurunan jumlah sel darah merupakan efek samping serius dari *nab-paclitaxel*, terutama terhadap sel darah putih yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Kemoterapi dapat menghambat

produksi sel darah di sumsum tulang, sehingga pasien menjadi lebih rentan terhadap infeksi bakteri, virus, dan jamur. Selain itu, kadar sel darah merah yang rendah dapat menyebabkan anemia, yang ditandai dengan kelelahan, pusing, dan sesak napas. Penurunan jumlah trombosit juga dapat meningkatkan risiko perdarahan dan memar yang sulit sembuh.

Guna mengurangi dampak dari efek samping ini, pasien perlu menjalani pemeriksaan darah secara rutin guna memantau kadar sel darah. Jika terjadi penurunan yang signifikan, dokter mungkin akan menyesuaikan dosis kemoterapi atau memberikan obat penstimulasi sumsum tulang untuk membantu meningkatkan produksi sel darah. Selain itu, menjaga kebersihan diri dan menghindari paparan infeksi sangat penting bagi pasien dengan sistem imun yang lemah.

4. Kombinasi *folfirinox*

Folfirinox adalah kombinasi kemoterapi yang terdiri dari empat agen terapi obat, yaitu 5-FU, leucovorin, irinotecan, dan oxaliplatin. Regimen ini digunakan untuk mengobati kanker pankreas stadium lanjut, terutama pada pasien yang masih memiliki kondisi fisik yang cukup baik. Dibandingkan dengan terapi *gemcitabine* tunggal, *folfirinox* memiliki efektivitas yang lebih tinggi dalam memperpanjang kelangsungan hidup pasien dan menghambat perkembangan tumor.

Meskipun efektif, *folfirinox* juga dikenal sebagai terapi yang lebih agresif dengan efek samping yang lebih berat, diantaranya yaitu:

a. Mual dan muntah

Mual dan muntah merupakan efek samping yang sering dialami oleh pasien yang menjalani kemoterapi dengan *folfirinox*. Obat-obatan dalam regimen ini dapat mengiritasi saluran pencernaan serta merangsang pusat muntah di otak, sehingga menimbulkan rasa tidak nyaman yang signifikan. Gejala ini bisa terjadi segera setelah pemberian kemoterapi atau beberapa jam hingga hari setelahnya, tergantung pada respons tubuh masing-masing pasien.

Guna mengurangi mual dan muntah, dokter biasanya meresepkan obat antiemetik sebelum dan sesudah sesi kemoterapi. Selain itu, pasien dianjurkan untuk mengonsumsi makanan dalam porsi kecil tetapi lebih sering, menghindari makanan berlemak atau berbumbu tajam, serta menjaga hidrasi yang cukup. Dalam beberapa kasus, perubahan pola makan dan teknik relaksasi juga dapat membantu mengelola gejala ini agar pasien tetap nyaman selama menjalani pengobatan.

b. Diare berat

Diare berat merupakan salah satu efek samping utama dari kemoterapi *folfirinox*, yang terjadi akibat efek toksik obat pada sel-sel epitel usus. Obat-obatan dalam regimen ini dapat merusak lapisan usus, meningkatkan pergerakan usus, dan mengganggu penyerapan cairan serta nutrisi. Kondisi ini tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan tetapi juga berisiko menyebabkan komplikasi serius, seperti dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit, yang dapat memperburuk kondisi pasien.

Guna mengatasi diare berat, pasien disarankan untuk menjaga asupan cairan yang cukup dengan minum air putih, larutan elektrolit, atau sup bening guna mencegah dehidrasi. Selain itu, mengonsumsi makanan yang mudah dicerna seperti nasi, pisang, dan roti tawar dapat membantu mengurangi iritasi usus. Jika diare berlanjut atau semakin parah, dokter dapat memberikan obat antidiare untuk mengendalikan gejalanya serta melakukan pemantauan lebih lanjut guna mencegah komplikasi yang lebih serius.

c. Neuropati

Neuropati perifer adalah efek samping yang umum terjadi pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan *folfirinox*, terutama akibat penggunaan oxaliplatin. Kondisi ini ditandai dengan sensasi kesemutan, mati rasa, atau nyeri pada tangan dan kaki akibat kerusakan saraf perifer. Gejala ini biasanya muncul secara bertahap dan dapat memburuk seiring dengan berjalannya terapi. Pada beberapa pasien, neuropati juga dapat mengganggu fungsi motorik

dan sensorik, sehingga mempengaruhi aktivitas sehari-hari seperti menulis, memegang benda, atau berjalan.

Jika neuropati semakin parah, dokter mungkin perlu menyesuaikan dosis atau bahkan menghentikan penggunaan oxaliplatin untuk mencegah kerusakan saraf yang lebih lanjut. Selain itu, pasien dianjurkan untuk menghindari paparan suhu dingin, karena dapat memperburuk gejala neuropati yang disebabkan oleh oxaliplatin. Terapi suportif seperti vitamin neurotropik, fisioterapi, dan obat pereda nyeri juga dapat diberikan guna mengurangi ketidaknyamanan serta meningkatkan kualitas hidup pasien selama menjalani pengobatan kanker.

d. Kelelahan ekstrem

Kelelahan ekstrem merupakan salah satu efek samping utama yang dialami pasien yang menjalani terapi *folfirinox*. Kondisi ini terjadi akibat kombinasi berbagai faktor, termasuk perubahan metabolisme tubuh yang disebabkan oleh kemoterapi, anemia akibat penurunan produksi sel darah merah, serta dampak psikologis dari pengobatan kanker. Kelelahan ini sering kali berlangsung lebih lama dibandingkan kelelahan biasa dan dapat mengganggu aktivitas sehari-hari pasien, seperti bekerja, berinteraksi sosial, atau bahkan melakukan tugas sederhana.

Guna mengurangi dampak kelelahan ekstrem, pasien dianjurkan untuk beristirahat yang cukup, mengatur jadwal aktivitas agar tidak terlalu membebani tubuh, serta menjaga pola makan sehat yang kaya nutrisi. Selain itu, olahraga ringan seperti berjalan kaki atau yoga dapat membantu meningkatkan energi dan memperbaiki kondisi fisik secara keseluruhan. Jika kelelahan menjadi sangat parah, dokter mungkin akan mengevaluasi kembali dosis kemoterapi atau memberikan terapi suportif untuk membantu pasien dalam menghadapi efek samping ini.

Karena efek sampingnya yang signifikan, pemantauan ketat terhadap kondisi pasien sangat penting selama terapi *folfirinox*. Dokter akan melakukan pemeriksaan darah secara rutin untuk memantau jumlah

sel darah serta mengevaluasi fungsi organ tubuh, terutama hati dan ginjal. Selain itu, pasien juga disarankan untuk menjaga pola makan yang baik, mengelola kelelahan dengan istirahat yang cukup, dan segera melaporkan efek samping yang mengganggu agar dapat ditangani dengan cepat dan tepat.

Meskipun kemoterapi dapat membantu memperlambat perkembangan kanker dan memperpanjang harapan hidup, terapi ini sering disertai efek samping seperti mual, muntah, kelelahan, kerontokan rambut, dan penurunan sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, pasien yang menjalani kemoterapi perlu mendapatkan pemantauan ketat dan dukungan medis yang optimal untuk mengelola efek samping serta menjaga kualitas hidup mereka.



BAB VII

DETEKSI KANKER PANKREAS DENGAN PEMANFAATAN KECERDASAN BUATAN (AI)

Pemanfaatan AI dalam Diagnosis Kanker Pankreas

Pemanfaatan kecerdasan buatan (*Artificial Intelligence/AI*) dalam diagnosis kanker pankreas telah menunjukkan perkembangan yang signifikan dalam meningkatkan akurasi, efisiensi, dan kecepatan deteksi penyakit ini (Huang *et al.*, 2022). Salah satu bidang utama di mana AI diterapkan dalam diagnosis kanker pankreas adalah pencitraan medis. Teknologi ini memungkinkan sistem AI untuk menganalisis berbagai jenis gambar medis guna mendeteksi tanda-tanda awal kanker dengan lebih akurat dibandingkan metode konvensional. Ada beberapa teknik pencitraan medis yang telah mengadopsi AI untuk meningkatkan deteksi kanker pankreas. Secara singkat, kelebihan dan kekurangan dari modalitas tersebut dirangkum dalam Tabel 1 (Huang *et al.*, 2022).

Tabel 1. Beberapa kelebihan dan kekurangan penggunaan modalitas imaging dalam mendeteksi kanker pancreas (Diadaptasi dari Ivyspring Internatinal Publisher, 2022).

Modality	Advantages	Disadvantages
EUS	High-resolution; Useful in tissue sampling	Invasive; Operator dependent
CT	High spatial resolution; Widely available	Poor contrast resolution
MRI	High contrast resolution; High sensitivity to small tumor and metastasis	Limited availability; Image artifacts
PET	Provides functional metabolic information	Poor spatial and contrast resolution; Physiological FDG uptake disturbance

Terlepas dari kelebihan dan kekurangan tersebut, penjelasan detail dari modalitas-modalitas tersebut adalah sebagai berikut:

1. CT Scan

CT scan merupakan teknik pencitraan medis yang sering digunakan dalam diagnosis kanker pankreas. Teknologi ini memungkinkan pencitraan detail organ dalam tubuh dengan menggunakan sinar-X yang diproses oleh komputer. CT scan dapat memberikan gambaran struktur pankreas secara jelas, termasuk ukuran, bentuk, serta adanya massa tumor yang mencurigakan.

Dengan bantuan AI, analisis gambar dari CT scan menjadi lebih akurat dan efisien. AI menggunakan algoritma deep learning untuk mengenali pola abnormal dalam gambar, memungkinkan deteksi dini kanker pankreas dengan tingkat keakuratan yang lebih tinggi. Teknologi ini juga dapat membedakan antara lesi jinak dan ganas, sehingga membantu dokter dalam menentukan langkah terapi yang tepat bagi pasien. Tabel 2 merangkum beberapa jenis AI berbasis CT scan yang dapat dipergunakan untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Huang *et al.*, 2022).

Tabel 2. Aplikasi AI berbasis CT scan untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Diadaptasi dari Ivyspring Internatinal Publisher, 2022).

Reference	Sample size	Data source	Algorithms	Aim	Best result
Mia <i>et al.</i> [113]	3494 images from 190 cases	CE-CT	CNN	PC diagnosis	Accuracy (95.47%), Sensitivity (91.58%), Specificity (98.27%)
Liu <i>et al.</i> [114]	358 cases	CE-CT	faster R-CNN	PC diagnosis	AUC (0.932), Precision (76.64%)
Si <i>et al.</i> [115]	143,943 images from 319 cases	CE-CT	ResNet18, U-net32, ResNe54	PC diagnosis	AUC (0.871), Accuracy (82.7%), Sensitivity (86.8%), Specificity (69.5%)
Qu <i>et al.</i> [116]	312 cases	Plain CT	MSTA architecture, SVM	PDAC diagnosis	AUC (0.88), Accuracy (81.19%), Sensitivity (76.64%), Specificity (85.56%)
Qureshi <i>et al.</i> [117]	216 cases	CE-CT	RFE, NB	PDAC prediction	Accuracy (86%)
Ebrahimi <i>et al.</i> [118]	103 cases	DECT	RF	Benign vs Malignant Pancreatic Lesions	AUC (0.94), Accuracy (89%), Sensitivity (90%), Specificity (88%)
Chakraborty <i>et al.</i> [119]	103 cases	CE-CT	RF, SVM	Predict High Risk IPMN	AUC (0.81)
Chu <i>et al.</i> [120]	280 cases	MDCT	RF	PDAC detection	AUC (0.999), Accuracy (99.2%), Sensitivity (100%), Specificity (98.5%)
Mukherjee <i>et al.</i> [121]	420 cases	CE-CT	KNN, SVM, RF, and XGBoost	PDAC detection	AUC (0.98), Accuracy (92.2%), Sensitivity (95.5%), Specificity (93.3%)
Polk <i>et al.</i> [122]	51 cases	CE-CT	LR	IPMN malignancy prediction	AUC (0.97)
Ihsoda <i>et al.</i> [123]	71 cases	CE-CT	NN	PDAC vs mass-forming pancreatitle	AUC (0.916)
Chen <i>et al.</i> [124]	100 cases	CE-CT	LASSO, SVM (RFE, LinearSVC)	SCN vs MCN	AUC (0.932), Sensitivity (87.5%), Specificity (82.4%)
Ren <i>et al.</i> [125]	112 cases	CE-CT	RF	PASC vs PDAC	AUC (0.98), Accuracy (94.5%), Sensitivity (98.3%), Specificity (90.1%), PPV (91.9%), NPV (97.8%)
Xie <i>et al.</i> [126]	216 cases	CE-CT	RF	MCN vs atypical SCN	AUC (0.734), Accuracy (72.8%), Sensitivity (74.8%), Specificity (70.5%), PPV (73.2%), NPV (79.8%)
Li <i>et al.</i> [127]	97 cases	MDCT	LASSO regression	focal-type AIP vs PDAC	AUC (0.97), Accuracy (94%), Sensitivity (95%), Specificity (93%)
Ziegelwayer <i>et al.</i> [128]	86 cases	CE-CT	Deep CNN+Extremely Randomized Trees	AIP vs PDAC	AUC (0.98), Sensitivity (89%), Specificity (83%)
Yang <i>et al.</i> [129]	78 cases	CE-CT	RF+LASSO	MCN vs SCN	AUC (0.77), Accuracy (85%), Sensitivity (95%), Specificity (83%)
Gao <i>et al.</i> [143]	170 cases	CE-CT	mRMR+LASSO	MCN vs SCN	AUC (0.91), Accuracy (85%), Sensitivity (92%), Specificity (81%)
Panda <i>et al.</i> [130]	1917 images	Venous phase CT	3D CNN	Pancreas segmentation	DSC (91%), HD (0.11mm)
Mahmoudi <i>et al.</i> [131]	157 cases	CT	3D CNN, U-Net, TAU-Net	PDAC segmentation	DSC (60.6%), Precision (57.8%), Recall (78.0%), HD (3.73mm)
Huang <i>et al.</i> [132]	170 cases	CE-CT	U-net	PNET segmentation, grading	DSC (81.8%), AUC (0.87)
Lin <i>et al.</i> [133]	1006 cases	CE-CT	3D U-Net	Pancreas segmentation and volumetry	DSC (84.2%), Precision (86.9%), Recall (84.2%)
Boers <i>et al.</i> [134]	1995 images	Venous phase CT	3D U-net	Pancreas segmentation	DSC (78.1%)
Xie <i>et al.</i> [135]	82 cases	CE-CT	FSTN	Pancreas segmentation	DSC (84.52%)
Wang <i>et al.</i> [65]	800 images	Venous phase CT	JGA-Net	PDAC segmentation, NP vs PDAC	DSC (80.29%), Sensitivity (99.75%), Specificity (96.50%)
Zhou <i>et al.</i> [136]	14 cases	4DCT	ResNet-50, FPN	Tumor positioning	DSC (98%)
Abdel <i>et al.</i> [137]	221 images	Venous phase CT	nnU-Net	PCL detection	Sensitivity (78.8%)
Lyu <i>et al.</i> [138]	47 cases	CE-CT	DLIR-H	PC resectability prediction	AUC (0.91), Sensitivity (97%), Specificity (87%)
Chang <i>et al.</i> [139]	401 cases	CE-CT	SVM+LASSO	PDAC grading	AUC (0.961), Accuracy (90.1%), Sensitivity (88.6%), Specificity (91.7%), PPV (92.1%), NPV (88.0%)
Luo <i>et al.</i> [140]	112 cases	CE-CT	CNN	PNET grading	AUC (0.82), Accuracy (82.1%), Sensitivity (88.3%), Specificity (84.6%)
Wan <i>et al.</i> [57]	137 cases	CT	SAE+mRMR+SVM	PNET grading	AUC (0.715, SAE-based model), (0.771, hybrid features-based model)
Wan <i>et al.</i> [58]	114 cases	CE-CT	SAE+SVM/MLR/ANN	PNET grading	AUC (0.845, SVM) (0.856, MLR) (1.00, ANN)

Selain meningkatkan akurasi diagnosis, AI dalam CT scan juga mengurangi risiko kesalahan manusia dalam interpretasi hasil pencitraan. Sistem berbasis AI dapat memberikan analisis cepat dan objektif, yang sangat berguna dalam kasus-kasus kompleks. Dengan demikian, kombinasi CT scan dan AI berperan penting dalam meningkatkan deteksi kanker pankreas serta mempercepat pengambilan keputusan klinis.

2. MRI

MRI adalah teknik pencitraan medis yang menggunakan medan magnet dan gelombang radio untuk menghasilkan gambar detail dari

organ tubuh, termasuk pankreas. Dibandingkan dengan CT scan, MRI lebih unggul dalam memperlihatkan perbedaan antara berbagai jenis jaringan lunak, sehingga memungkinkan identifikasi lebih akurat terhadap kelainan di pankreas. Teknik ini sangat berguna dalam mendeteksi tumor kecil yang mungkin terlewat pada pencitraan lainnya.

Kehadiran AI dalam MRI semakin meningkatkan akurasi diagnosis kanker pankreas. AI mampu mengoptimalkan analisis struktur jaringan pankreas dengan mengenali pola yang tidak normal dan membedakan jaringan sehat dari jaringan yang berpotensi kanker. Dengan bantuan algoritma deep learning, sistem dapat secara otomatis mengidentifikasi area mencurigakan dan memberikan rekomendasi diagnostik kepada dokter, sehingga meningkatkan efisiensi dalam proses evaluasi medis. Tabel 3 merangkum beberapa jenis AI berbasis MRI yang dapat dipergunakan untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Huang *et al.*, 2022).

Tabel 3. Aplikasi AI berbasis MRI untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Diadaptasi dari Ivyspring Internatinal Publisher, 2022).

Reference	Sample size	Data source	Algorithms	Aim	Best result
Li <i>et al.</i> [146]	267 samples from 4 modalities (T1, T2: 67, T2: 68, DWE: 68, AP: 64)	T1, T2, DWI, AP MRI	UDA+ meta learning+ GCN	PC segmentation	DSC (62.08%, T1), (61.35%, T2), (61.88%, DWI), (60.43%, AP)
Chen <i>et al.</i> [147]	73 cases	multi-sequences MRI	Spiral-ResUNet	PC segmentation	DSC (65.60%), Jaccard index (49.64%), HD (7.27mm), Recall (76.69%), Precision (62.96%)
Liang <i>et al.</i> [148]	56 DCE MRI sets	DCE MRI	CNN (SGDM)	PDAC segmentation	DSC (71%), HD (7.36mm), MSD (1.78mm)
Goldenberg <i>et al.</i> [149]	30 mouse models	T1 relaxation, CEST, and DCE MRI	SVM	PC classification	Accuracy (87.5%, CEST) (85.1%, DCE)
Cui <i>et al.</i> [150]	202 cases	T1-w, T2-w, CET1-w MRI	LASSO	BD-IPMN grading	AUC (0.903), Specificity (94.8%), Sensitivity (73.4%)
Corral <i>et al.</i> [151]	139 cases	multi-sequences MRI	CNN	IPMN classification	AUC (0.783), Sensitivity (75%), Specificity (78%), PPV (73%), NPV (81%)
Hussein <i>et al.</i> [56]	171 cases	T2 MRI	SVM, RF, 3D CNN	IPMN classification	Unsupervised: Accuracy (58.04%), Sensitivity (58.61%), Specificity (41.67%) Supervised: Accuracy (84.22%), Sensitivity (97.2%), Specificity (46.5%)
Cheng <i>et al.</i> [152]	60 cases	CE-CT, T2 MRI	LR, SVM	Malignant IPMN prediction	MRI+SVM: AUC (0.940), Accuracy (86.7%), Sensitivity (95.7%), Specificity (81.1%), PPV (75.9%), NPV (96.8%) CT+SVM: AUC (0.864), Accuracy (83.3%), Sensitivity (78.3%), Specificity (86.5%), PPV (78.3%), NPV (86.5%)

Selain itu, AI juga membantu dalam mengurangi *noise* pada gambar MRI serta meningkatkan kualitas visualisasi. Hal ini memungkinkan pencitraan yang lebih tajam dan jelas, sehingga dokter dapat melihat detail struktur tumor dengan lebih baik. Dengan teknologi ini, deteksi kanker pankreas menjadi lebih akurat dan cepat, memungkinkan intervensi yang lebih dini serta perencanaan terapi yang lebih tepat.

3. PET-CT

PET-CT adalah teknik pencitraan yang menggabungkan dua metode untuk memberikan informasi yang lebih lengkap tentang kanker pankreas. PET mendeteksi aktivitas metabolik abnormal yang sering dikaitkan dengan pertumbuhan sel kanker, sementara CT memberikan gambaran anatomi yang rinci. Kombinasi kedua teknik ini memungkinkan identifikasi tumor dengan lebih akurat dibandingkan pencitraan tunggal, sehingga membantu dokter dalam menentukan stadium kanker dan penyebarannya.

AI memainkan peran penting dalam meningkatkan akurasi interpretasi data PET-CT. Dengan menggunakan algoritma *deep learning*, AI mampu mengenali pola metabolik khas yang dimiliki oleh sel kanker dan membedakannya dari jaringan sehat. AI juga dapat membantu mengurangi kesalahan manusia dalam membaca hasil pencitraan, sehingga meningkatkan efisiensi dan keandalan diagnosis kanker pankreas. Tabel 4 merangkum beberapa jenis AI berbasis PET-CT yang dapat dipergunakan untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Huang *et al.*, 2022).

Tabel 4. Aplikasi AI berbasis PET-CT untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Diadaptasi dari Ivyspring Internatinal Publisher, 2022).

Reference	Sample Size	Data Source	Algorithm	Aim	Best result
Li <i>et al.</i> [75]	81 cases	PET/CT	HFB-SVM-RF	PC diagnosis	Accuracy (96.47%), Sensitivity (95.23%), Specificity (97.51%)
Liu <i>et al.</i> [157]	112 cases	PET/CT	SVM	PDAC vs All ¹	AUC (0.9668), Accuracy (89.91%), Sensitivity (85.31%), Specificity (98.04%)
Zhang <i>et al.</i> [138]	111 cases	PET/CT	RF, adaptive boosting, SVM	PDAC vs All ¹	AUC (0.93), Accuracy (85%), Sensitivity (86%), Specificity (84%)
Xing <i>et al.</i> [159]	149 cases	PET/CT	XGBoost	PDAC grading	AUC (0.994)

Di samping itu, AI memungkinkan deteksi tumor pada tahap lebih awal dengan analisis berbasis data yang cepat dan akurat. Dengan bantuan teknologi ini, dokter dapat merencanakan pengobatan yang lebih tepat, seperti menentukan apakah pasien memerlukan pembedahan, kemoterapi, atau terapi lainnya. Dengan demikian, AI dalam PET-CT membantu mempercepat pengambilan keputusan medis dan meningkatkan peluang keberhasilan terapi bagi pasien kanker pankreas.

4. EUS

EUS adalah teknik pencitraan yang menggabungkan ultrasonografi dengan endoskop untuk memperoleh gambar pankreas secara lebih dekat dan detail dari dalam tubuh pasien. Metode ini memungkinkan dokter mendeteksi kelainan pada pankreas yang mungkin tidak terlihat melalui teknik pencitraan lain seperti CT scan atau MRI. Dengan resolusi yang lebih tinggi, EUS sangat berguna dalam mendiagnosis tumor pankreas pada tahap awal dan menentukan tingkat penyebarannya.

AI memainkan peran penting dalam meningkatkan akurasi interpretasi gambar ultrasonografi yang dihasilkan oleh EUS. AI dapat mengidentifikasi pola abnormal dalam jaringan pankreas secara lebih cepat dan akurat dibandingkan analisis manual. Teknologi ini membantu dokter dalam membedakan antara jaringan normal dan jaringan tumor, sehingga meminimalkan kesalahan diagnosis serta meningkatkan efektivitas deteksi kanker pankreas. Tabel 5 merangkum beberapa jenis AI berbasis EUS yang dapat dipergunakan untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Huang *et al.*, 2022).

Tabel 5. Aplikasi AI berbasis EUS untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya (Diadaptasi dari Ivyspring International Publisher, 2022).

Reference	Sample size	Data source	Algorithms	Aim	Best result
Zhu <i>et al.</i> [101]	288 cases	EUS	SVM	PC vs CP	Accuracy (94.2%), Sensitivity (96.25%), Specificity (93.58%), PPV (92.21%), NPV (96.68%)
Udrisliou <i>et al.</i> [102]	65 cases	multi-sequences EUS	CNN, LSTM, neural network	PDAC vs CPP vs PNET	AUC (0.98), Accuracy (98.26%)
Tong <i>et al.</i> [103]	588 cases	CE-EUS	CNN (ResNet-50)	PDAC vs CP	AUC (0.986)
Terozuka <i>et al.</i> [104]	1390 images	EUS	CNN	PDAC vs CP	AUC (0.940), Sensitivity (92.4%), Specificity (84.1%), PPV (86.8%), NPV (93.7%)
Sáfrúu <i>et al.</i> [105]	167 cases	CEI-EUS	ANN	PC vs CP	Specificity (94.44%), Sensitivity (94.64%), PPV (97.24%), NPV (89.47%)
Marya <i>et al.</i> [106]	1174461 images from 283 cases	EUS	CNN	AIP vs PDAC vs CP vs NP	For PDAC: AUC (0.975), Sensitivity (95%), Specificity (91%), PPV (87%), NPV (97%)
Sáfrúu <i>et al.</i> [107]	68 cases	EUS elastography	NN, MLP	PC vs CP vs NP vs PNET	AUC (0.92), Accuracy (89.7%), Sensitivity (91.4%), Specificity (87.9%), PPV (88.9%), NPV (93.6%)
Norton <i>et al.</i> [108]	25 cases	EUS	NN	PC vs CP	Accuracy (80%), Sensitivity (100%), Specificity (50%)
Sáfrúu <i>et al.</i> [109]	288 cases	EUS elastography	ANN, MLP	PC vs CP	AUC (0.94), Accuracy (91.14%), Sensitivity (87.59%), Specificity (82.94%), PPV (96.25%), NPV (87.22%)
Kawabara <i>et al.</i> [110]	3,970 images	EUS	CNN (ResNet-50)	Diagnosis of malignancy in IPMN	AUC (0.89), Accuracy (94.0%), Sensitivity (95.7%), Specificity (92.6%), PPV (91.7%), NPV (96.2%)
Ivassa <i>et al.</i> [111]	100 cases	CE-EUS	U-Net	PC segmentation	Median IoU (0.77)
Zhang <i>et al.</i> [112]	2207*19486 images	EUS	ResNet	Pancreas segmentation; station recognition	Pancreas segmentation: F1 (71.5%), Station recognition: accuracy (82.4%)

AI dalam EUS juga memberikan manfaat dalam prosedur biopsi dengan menyediakan panduan *real-time* yang lebih presisi. Dengan bantuan AI, dokter dapat menentukan lokasi optimal untuk pengambilan sampel jaringan, sehingga meningkatkan keberhasilan biopsi

dan mengurangi risiko komplikasi. Dengan kemampuannya dalam meningkatkan akurasi dan efisiensi, penerapan AI dalam EUS menjadi langkah maju dalam diagnosis dan penanganan kanker pankreas.

5. Analisis Histopatologi Digital

Analisis histopatologi digital adalah metode yang memanfaatkan AI untuk menganalisis sampel jaringan pankreas secara otomatis. Dengan menggunakan teknologi ini, gambar jaringan yang diperoleh dari biopsi diproses secara digital, memungkinkan AI untuk mengenali pola seluler yang khas dari kanker pankreas dengan lebih akurat dibandingkan analisis manual oleh patolog. Pendekatan ini membantu meningkatkan efisiensi dan kecepatan diagnosis, terutama dalam kasus yang kompleks.

Algoritma pembelajaran mesin dalam AI mampu mendeteksi sel kanker lebih cepat dengan membandingkan pola seluler pada sampel jaringan dengan basis data yang luas. Teknologi ini tidak hanya mempercepat proses diagnosis, tetapi juga mengurangi risiko kesalahan manusia dalam interpretasi hasil biopsi. Dengan akurasi yang lebih tinggi, AI membantu memastikan bahwa pasien menerima diagnosis yang lebih tepat dan sesuai dengan kondisi klinis mereka.

Selain mendeteksi kanker, AI dalam analisis histopatologi digital juga dapat mengklasifikasikan jenis dan tingkat keparahan kanker pankreas berdasarkan karakteristik sel yang terdeteksi. Informasi ini sangat penting dalam menentukan strategi pengobatan yang paling efektif bagi pasien. Dengan kemampuan analisis yang canggih, AI berkontribusi dalam meningkatkan kualitas perawatan medis dan mendukung pengambilan keputusan klinis yang lebih akurat.

Selain penerapan dalam pencitraan medis, AI juga memberikan berbagai manfaat dalam diagnosis kanker pankreas. Beberapa manfaat utama dari penerapan AI dalam diagnosis kanker pankreas antara lain:

1. Deteksi dini yang lebih akurat

AI memiliki kemampuan untuk mendeteksi pola kecil dalam gambar medis yang sering kali sulit dikenali oleh mata manusia. Dengan menggunakan algoritma *deep learning*, AI dapat menganalisis berbagai jenis

pencitraan medis, seperti CT scan, MRI, dan PET-CT, untuk mengidentifikasi anomali yang mengindikasikan adanya kanker pankreas. Deteksi dini ini memungkinkan intervensi lebih cepat sebelum penyakit berkembang ke tahap lanjut.

Keunggulan AI dalam deteksi dini terletak pada kemampuannya mengenali pola yang mencurigakan bahkan sebelum gejala klinis muncul. Dengan membandingkan data dari ribuan kasus sebelumnya, AI dapat membedakan antara jaringan normal dan jaringan abnormal dengan lebih akurat. Hal ini mengurangi risiko kesalahan diagnosis yang dapat memperlambat pengobatan atau menyebabkan ketidaktepatan dalam penanganan pasien.

Deteksi dini yang lebih akurat sangat penting dalam meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker pankreas. Karena penyakit ini sering baru terdiagnosis pada tahap lanjut, penggunaan AI dalam pencitraan medis memberikan harapan baru bagi pasien dengan memungkinkan diagnosis lebih cepat dan perencanaan terapi yang lebih efektif. Dengan demikian, AI berperan besar dalam meningkatkan kualitas perawatan medis dan peluang kesembuhan pasien.

2. Efisiensi diagnostik

AI memiliki kemampuan untuk memproses dan menganalisis ribuan gambar medis dalam waktu singkat, menjadikannya alat yang sangat efisien dalam diagnosis kanker pankreas. Teknologi ini memungkinkan sistem untuk mengidentifikasi pola yang mencurigakan dengan cepat, sehingga mempercepat proses interpretasi hasil pencitraan. Dengan demikian, pasien tidak perlu menunggu terlalu lama untuk mendapatkan kepastian diagnosis dan dapat segera menerima perawatan yang sesuai.

Efisiensi diagnostik yang ditingkatkan oleh AI juga membantu dokter dalam pengambilan keputusan yang lebih cepat dan tepat. Dengan mengurangi beban kerja dalam menganalisis gambar secara manual, dokter dapat lebih fokus pada perencanaan terapi dan konsultasi dengan pasien. Selain itu, AI juga dapat menyaring hasil

pemeriksaan untuk mengurangi kemungkinan kesalahan manusia, memastikan bahwa deteksi kanker pankreas lebih akurat dan andal.

Peningkatan efisiensi dalam diagnosis ini sangat penting dalam menangani kanker pankreas yang sering kali berkembang dengan cepat. Dengan AI, waktu respons dalam sistem medis dapat dipercepat, memungkinkan intervensi yang lebih dini dan meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan. Kombinasi kecepatan, akurasi, dan efektivitas AI dalam diagnostik menjadikannya teknologi yang sangat berharga dalam perawatan pasien kanker pankreas.

3. *Personalized therapy*

AI memungkinkan kemudahan dalam penyediaan *personalized therapy* untuk kanker pankreas dengan menganalisis data medis setiap pasien secara mendalam. Dengan mempertimbangkan faktor seperti riwayat kesehatan, genetika, dan respons terhadap terapi sebelumnya, AI dapat merekomendasikan pengobatan yang paling sesuai untuk masing-masing individu. Hal ini membantu dokter dalam merancang strategi terapi yang lebih tepat sasaran, sehingga meningkatkan efektivitas pengobatan dan meminimalkan risiko efek samping yang tidak perlu.

Selain itu, AI dapat memantau perkembangan pasien secara real-time dan menyesuaikan rencana perawatan jika diperlukan. Dengan kemampuan ini, dokter dapat segera mengetahui apakah suatu terapi memberikan hasil yang diharapkan atau perlu disesuaikan dengan metode lain. Pendekatan berbasis data ini memberikan solusi yang lebih adaptif, memastikan bahwa setiap pasien mendapatkan perawatan yang paling optimal sesuai dengan kondisi spesifik mereka.

4. Mengurangi beban kerja tenaga medis

AI berperan dalam mengurangi beban kerja tenaga medis dengan mengotomatisasi proses analisis gambar medis, seperti identifikasi tumor dan segmentasi jaringan. Dengan dukungan AI, dokter dapat lebih fokus pada aspek klinis dan pengambilan keputusan dalam perawatan pasien, tanpa terbebani oleh tugas teknis yang memakan waktu. Teknologi ini juga memungkinkan hasil analisis yang lebih cepat dan

akurat, sehingga mempercepat proses diagnosis serta perencanaan pengobatan.

Selain meningkatkan efisiensi kerja, AI juga membantu mengurangi kelelahan yang sering dialami oleh tenaga medis, terutama dokter radiologi dan patologi yang harus menganalisis banyak gambar dalam sehari. Dengan otomatisasi tugas-tugas repetitif, AI dapat mengurangi risiko kesalahan akibat kelelahan manusia serta meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan. Hal ini berkontribusi pada sistem kesehatan yang lebih optimal, dengan tenaga medis yang dapat lebih fokus pada interaksi langsung dengan pasien dan pengambilan keputusan yang lebih tepat.

Di Amerika, AI dikategorikan sebagai *medical device*. Sampai Q I-2025 sebanyak 777 AI/ML telah mendapatkan persetujuan FDA di bidang radiologi sebagaimana disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. AI/Machine Learning yang telah mendapatkan persetujuan FDA.

Device	Company	Panel (lead)
CAC (gated) Algorithm	BunkerHill Health	Radiology
JBS-LVO	JLK, Inc.	Radiology
uAI Easy Triage ICH	Shanghai United Imaging Intelligence Co., Ltd.	Radiology
PIUR tUS Infinity	PIUR Imaging GmbH	Radiology
Aplio i900/i800/i700 Diagnostic Ultrasound System, Software V7.0 (TUS-AI900, TUS-AI800, TUS-AI700)	Canon Medical Systems Corporation	Radiology
Constellation (CON-001)	Q Bio, Inc.	Radiology
CINA-CSpine	Avicenna.AI	Radiology
FETOLY-HEART	Diagnoly	Radiology
LumiNE US; Lumi	Augmedit B.V.	Radiology
See-Mode Augmented Reporting Tool, Thyroid (SMART-T)	See-Mode Technologies Pte. Ltd.	Radiology

Meskipun AI menawarkan banyak manfaat dalam diagnosis kanker pankreas, penerapannya juga menghadapi sejumlah tantangan. Berikut adalah beberapa tantangan yang dihadapi dalam penerapan AI untuk diagnosis kanker pankreas.

1. Keterbatasan data pelatihan

AI membutuhkan data pelatihan yang besar dan berkualitas tinggi agar dapat menghasilkan diagnosis yang akurat. Namun, kanker pankreas merupakan penyakit yang relatif jarang, sehingga jumlah data yang tersedia untuk melatih model AI masih terbatas. Data yang kurang representatif dapat menyebabkan model AI kesulitan dalam mengenali pola yang spesifik, yang pada akhirnya mempengaruhi akurasi deteksi dan diagnosis.

Selain itu, variasi dalam metode pencitraan medis, resolusi gambar, serta teknik pengambilan sampel dapat menyebabkan perbedaan dalam kualitas data. Hal ini menjadi tantangan bagi AI dalam memastikan hasil analisis yang konsisten di berbagai fasilitas kesehatan. Model yang hanya dilatih dengan data dari satu sumber mungkin tidak bekerja optimal jika diterapkan pada data dari sumber lain yang memiliki karakteristik berbeda.

Perbedaan karakteristik pasien dari berbagai populasi juga menjadi kendala dalam pengembangan AI untuk kanker pankreas. Faktor seperti usia, genetika, dan riwayat medis dapat mempengaruhi pola perkembangan penyakit, sehingga AI perlu dilatih dengan data yang mencerminkan keragaman tersebut. Tanpa data yang cukup beragam, model AI berisiko kurang akurat dalam mendiagnosis pasien dari kelompok tertentu, yang dapat membatasi penggunaannya dalam praktik klinis secara luas.

2. Regulasi dan etika

Penerapan AI dalam diagnosis medis harus memenuhi regulasi ketat, terutama dalam hal keamanan data pasien dan akurasi hasil diagnosis. Data medis bersifat sangat sensitif, sehingga penggunaannya dalam pelatihan AI harus mematuhi standar perlindungan privasi, seperti enkripsi dan anonimisasi. Selain itu, AI harus dikembangkan dengan

memastikan kepatuhan terhadap regulasi kesehatan yang berlaku agar hasil yang diberikan dapat diandalkan dalam praktik klinis.

Keputusan berbasis AI dalam diagnosis dan pengobatan tidak boleh sepenuhnya menggantikan peran tenaga medis. AI berfungsi sebagai alat bantu yang mempercepat dan meningkatkan akurasi diagnosis, namun dokter tetap bertanggung jawab dalam mengambil keputusan akhir. Oleh karena itu, sistem AI harus dirancang agar transparan dan dapat dipahami oleh dokter, sehingga mereka dapat menilai keandalan rekomendasi yang diberikan sebelum menentukan langkah medis yang tepat.

Dari sisi etika, penting bagi AI untuk memiliki mekanisme yang jelas dalam menjelaskan cara kerjanya dan bagaimana ia mengambil kesimpulan dari data yang dianalisis. Pasien berhak mendapatkan pemahaman yang jelas mengenai hasil diagnosis yang diperoleh dari AI, termasuk kemungkinan tingkat kesalahan atau ketidakpastian dalam analisis. Dengan demikian, penerapan AI dalam dunia medis harus memperhatikan keseimbangan antara inovasi teknologi dan tanggung jawab etis terhadap pasien.

3. Biaya implementasi yang tinggi

Pengembangan dan penerapan AI dalam diagnosis kanker pankreas membutuhkan investasi besar, baik dalam infrastruktur maupun perangkat lunak. Rumah sakit harus menyediakan perangkat keras yang mumpuni, seperti server berkecepatan tinggi dan sistem pencitraan medis yang kompatibel dengan AI. Selain itu, biaya pengembangan perangkat lunak berbasis AI yang andal juga cukup tinggi, terutama untuk memastikan keakuratan dan keamanan dalam penggunaannya.

Selain infrastruktur, tenaga medis juga perlu mendapatkan pelatihan agar dapat menggunakan AI secara efektif dalam diagnosis dan pengambilan keputusan klinis. Proses ini memerlukan waktu serta biaya tambahan, karena dokter dan tenaga kesehatan harus memahami cara kerja AI, interpretasi hasil yang diberikan, dan bagaimana mengintegrasikan teknologi ini ke dalam praktik medis mereka. Kurangnya

pelatihan dapat menghambat pemanfaatan AI secara optimal di fasilitas kesehatan.

Tantangan biaya ini menjadi lebih berat bagi rumah sakit dengan anggaran terbatas atau yang berada di daerah dengan akses teknologi yang kurang berkembang. Banyak fasilitas kesehatan mungkin kesulitan mengalokasikan dana untuk investasi AI, sehingga terjadi kesenjangan dalam penerapan teknologi ini. Oleh karena itu, diperlukan strategi dan dukungan dari berbagai pihak untuk memastikan bahwa manfaat AI dalam diagnosis kanker pankreas dapat diakses secara luas dan merata.

4. Kepercayaan dan adopsi oleh tenaga medis

Kepercayaan dan adopsi teknologi AI oleh tenaga medis merupakan tantangan utama dalam implementasi sistem ini di dunia medis. Meskipun AI menawarkan potensi besar untuk meningkatkan akurasi diagnosis, sebagian dokter mungkin masih merasa ragu terhadap hasil yang diberikan oleh sistem tersebut. Keraguan ini sering muncul karena ketidakpastian mengenai keandalan dan transparansi dari algoritma yang digunakan dalam membuat keputusan medis.

Selain itu, banyak tenaga medis yang merasa lebih nyaman dengan pengalaman klinis mereka daripada bergantung pada sistem berbasis teknologi. Mereka mungkin mengkhawatirkan bahwa AI tidak dapat sepenuhnya menggantikan intuisi dan penilaian klinis mereka, terutama dalam situasi yang kompleks dan tidak terduga. Oleh karena itu, penting untuk memberikan pelatihan dan edukasi yang memadai agar para profesional medis dapat memahami cara kerja AI serta batasannya.

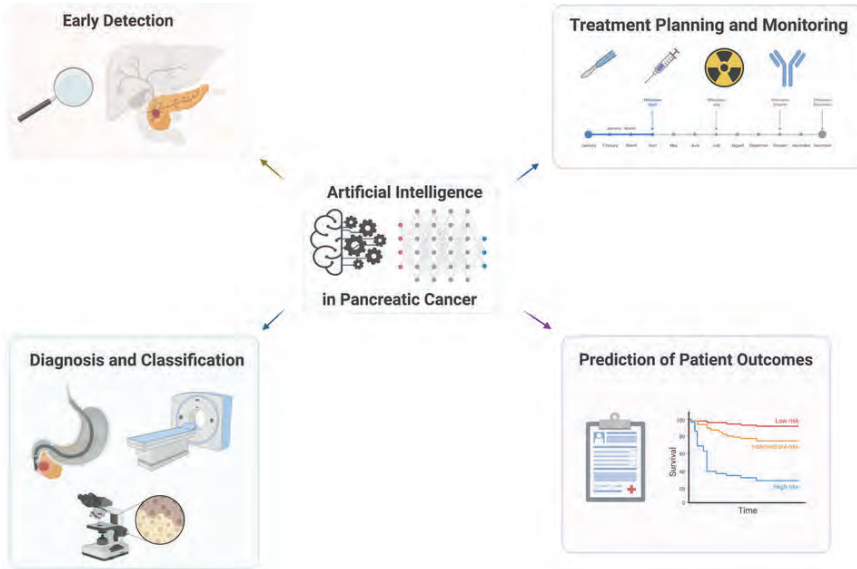
Edukasi yang baik akan memungkinkan tenaga medis untuk memahami bahwa AI seharusnya digunakan sebagai alat bantu, bukan pengganti dokter. Dengan pengetahuan yang memadai, dokter dapat lebih yakin dalam menggunakan teknologi ini sebagai pendukung keputusan klinis, yang akhirnya akan meningkatkan kepercayaan dan adopsi teknologi di kalangan tenaga medis. Hal ini juga akan memperkuat peran manusia dalam menjaga kualitas dan keamanan pengobatan pasien.

Dengan kemampuannya dalam mengolah dan menganalisis data dalam jumlah besar dengan cepat dan akurat, AI telah memberikan kontribusi yang besar dalam meningkatkan deteksi dini kanker pankreas. Penerapan AI dalam diagnosis medis tidak hanya membantu tenaga medis dalam pengambilan keputusan klinis, tetapi juga meningkatkan peluang kesembuhan pasien melalui deteksi yang lebih dini dan akurat. Ke depannya, pengembangan teknologi AI diharapkan semakin maju, memungkinkan diagnosis yang lebih presisi dan terapi yang lebih personal bagi pasien kanker pankreas.

Pemanfaatan AI dalam Patologi

Pemanfaatan AI dalam bidang patologi telah mengalami perkembangan pesat, terutama dalam meningkatkan akurasi diagnosis penyakit melalui analisis gambar medis. Salah satu penerapannya adalah dalam diagnosis sitologi pankreas menggunakan model komputer berbasis AI. Dalam hal ini, model jaringan saraf seluler berupa multifocal motor neuropathy (MNN) telah dikembangkan untuk menganalisis gambar fragmen gugus sel yang diperoleh dari aspirasi jarum halus yang dipandu EUS-FNA. Model ini mampu membedakan antara sel jinak dan ganas dengan tingkat akurasi yang tinggi, mendekati tingkat keahlian seorang sitopatolog (Momeni-Boroujeni *et al.*, 2017).

Salah satu keunggulan utama dari model MNN adalah kemampuannya untuk mengenali fitur sel yang secara mengejutkan mirip dengan yang diidentifikasi oleh ahli sitopatologi. Hal ini menunjukkan bahwa AI dapat belajar dari pola-pola kompleks yang sebelumnya hanya dapat dideteksi oleh tenaga medis berpengalaman. Dengan sensitivitas sekitar 80% dalam menentukan hasil FNA yang tidak dapat diinterpretasikan oleh ahli patologi, model ini berpotensi mengurangi ketidakpastian dalam diagnosis. Keterbatasan subjektivitas yang sering kali menjadi tantangan dalam interpretasi hasil patologis juga dapat diminimalkan dengan penerapan AI dalam analisis sitologi. Gambar 1 menjelaskan peranan AI dalam pengembangan ilmu dan pengobatan terkait dengan kanker pankreas (Tripath *et al.*, 2024),



Gambar 1. Aplikasi AI pada kanker pankreas (Diadaptasi dari MDPI, 2024).

Selain dalam diagnosis sitologi pankreas, AI juga telah dimanfaatkan dalam berbagai aspek patologi lainnya, seperti dalam deteksi kanker payudara, kanker paru-paru, dan penyakit lainnya melalui analisis citra histopatologi. Algoritma berbasis AI dapat memproses ribuan gambar dalam waktu singkat, memungkinkan identifikasi dini terhadap kelainan yang mungkin luput dari pengamatan manusia. Dengan meningkatnya jumlah data medis yang tersedia, AI juga dapat membantu dalam penelitian patologi dengan mengidentifikasi pola-pola baru yang dapat menjadi dasar untuk strategi pengobatan yang lebih efektif.

Secara keseluruhan, pemanfaatan AI dalam patologi membuka peluang besar untuk meningkatkan efisiensi dan akurasi diagnosis penyakit. Meskipun masih diperlukan validasi lebih lanjut dan integrasi yang lebih luas ke dalam sistem kesehatan, teknologi ini berpotensi mengubah cara diagnosis medis dilakukan di masa depan. Dengan kombinasi antara keahlian manusia dan kecerdasan buatan, AI dapat menjadi alat yang mendukung para ahli patologi dalam memberikan pelayanan kesehatan yang lebih baik dan tepat sasaran.

Pemanfaatan AI dalam Penentuan *Biomarker*

Pemanfaatan AI dalam penelitian dan aplikasi *biomarker* telah membuka peluang baru dalam dunia medis, terutama dalam meningkatkan kemampuan deteksi dini penyakit, pemantauan respons terhadap terapi, dan personalisasi pengobatan. AI, dengan kemampuannya dalam analisis data besar, semakin digunakan untuk mengidentifikasi *biomarker* baru, memvalidasi *biomarker* yang ada, serta meningkatkan keakuratan dan efisiensi dalam penggunaannya (Zhang *et al.* 2020).

Salah satu cara utama AI digunakan dalam konteks *biomarker* adalah dengan menganalisis data besar yang dihasilkan dari berbagai jenis pengujian, seperti genomik, transkriptomik proteomik, dan metabolomik. Dalam hal ini, AI dapat mengolah dan mengeksplorasi volume data yang sangat besar, mengenali pola yang mungkin tidak terlihat oleh manusia, serta mempercepat proses identifikasi *biomarker* potensial yang dapat digunakan untuk diagnosis dan prognosis penyakit. Misalnya, dalam penelitian kanker, AI dapat digunakan untuk menganalisis ekspresi gen dan profil protein untuk mengidentifikasi *biomarker* yang dapat membedakan antara subtipe kanker yang berbeda, atau untuk memprediksi respon pasien terhadap terapi tertentu. Tabel 7 merangkum beberapa jenis AI yang dapat dipergunakan untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya dengan menggunakan biomarker (Huang *et al.*, 2022).

Tabel 7. Aplikasi AI untuk mendiagnosa kanker pankreas dan tumor pankreas lainnya dengan menggunakan biomarker (Diadaptasi dari Ivyspring Internatinal Publisher, 2022).

Reference	Sample Size	Data Source	Algorithm	Aim
Chen <i>et al.</i> [173]	28 samples*	DNA-PAINT (exosomes)	LDA	Cancer detection
Zheng <i>et al.</i> [174]	220 cases**	MALDI-TOF-MS (exosomes)	ANN	Cancer discrimination
Ko <i>et al.</i> [175]	28 mice + 34 cases	ExoTENPO chip (exosomes)	LDA	PC diagnosis
Gao <i>et al.</i> [176]	199 cases	SELDI-TOF-MS (proteomes)	SVM, KNN, ANN	PC diagnosis
Yu <i>et al.</i> [177]	100 serum samples	SELDI-proteinchip	DT	PC prediction
Yang <i>et al.</i> [178]	913 serum samples	Multiple serum tumor markers	ANN, LR	PC diagnosis
Qiao <i>et al.</i> [179]	136 cases	CT images+ serum tumor markers	2D-3D CNN	Image segmentation: PC vs CP
Cristiano <i>et al.</i> [77]	34 cases	Cell-free DNA	GBM	Cancer detection
Alizadeh Savareh <i>et al.</i> [180]	671 cases	GEO database (circulating microRNA)	PSO-ANN-NC A	PC diagnosis
Yu <i>et al.</i> [181]	501 cases	exLR	SVM	PDAC detection
Almeida <i>et al.</i> [182]	648 samples	Gene expression microarray	ANN	PDAC prediction
Yang <i>et al.</i> [197]	204 cases	Liquid biopsy	KNN, SVM, LDA, LR, and Naive Bayes	PC diagnosis and staging
Sinkala <i>et al.</i> [198]	185 cases	TCGA database (proteins, mRNAs, miRNAs, and DNA methylation patterns)	NCA, SVM, DT, LR, ET, KNN	PC subtypes differentiation
Zhang <i>et al.</i> [199]	1183 cases***	LDI-MS	SVM	Pan-cancer diagnosis and classification

AI juga berperan dalam meningkatkan kemampuan diagnostik *biomarker*, terutama dalam bidang medis yang memerlukan analisis citra, seperti dalam patologi dan radiologi. Dengan menggunakan teknik pembelajaran mendalam (*deep learning*), AI dapat menganalisis gambar histopatologi atau citra medis lainnya untuk mengenali pola *biomarker* spesifik, seperti perubahan morfologi sel yang terkait dengan penyakit kanker. Misalnya, AI dapat digunakan untuk menganalisis hasil pencitraan dari MRI atau CT scan untuk mengidentifikasi *biomarker* yang dapat menunjukkan keberadaan atau stadium penyakit kanker. Teknologi ini mampu melakukan analisis dengan kecepatan dan ketepatan yang sangat tinggi, mengurangi

ketergantungan pada interpretasi manusia yang dapat terpengaruh oleh subjektivitas.

Selain itu, AI juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi *biomarker* yang berkaitan dengan respons terhadap terapi atau prediksi efek samping dari pengobatan. Dengan memanfaatkan data dari uji klinis dan catatan medis elektronik, AI dapat memodelkan bagaimana berbagai faktor, seperti genetika, lingkungan, dan gaya hidup, berinteraksi untuk mempengaruhi respons individu terhadap suatu terapi. Hal ini membuka potensi untuk pengobatan yang lebih personal (*precision medicine*), di mana *biomarker* dapat digunakan untuk menentukan pilihan terapi yang paling efektif bagi setiap pasien, serta untuk memantau perkembangan penyakit secara real-time.

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak perusahaan farmasi dan lembaga penelitian telah menginvestasikan banyak sumber daya untuk mengembangkan aplikasi AI dalam *biomarker*. Dengan algoritma AI yang semakin maju, pemanfaatan *biomarker* dapat menjadi lebih luas dan lebih terintegrasi ke dalam praktik klinis sehari-hari, memberikan potensi besar dalam deteksi dini, diagnosis yang lebih tepat, serta pemantauan dan pengelolaan penyakit yang lebih baik. Meskipun tantangan seperti validasi *biomarker* dan integrasi teknologi AI dalam sistem kesehatan tetap ada, perkembangan ini menunjukkan arah positif untuk masa depan medis yang lebih efisien dan berbasis data.



BAB VIII

PENGEMBANGAN DETEKSI DINI PDAC

Kanker pankreas merupakan kanker yang sulit di deteksi karena lokasi pancreas yang berada di belakang abdomen tidak teraba oleh dokter dan gejala yang ditimbulkan oleh kanker pankreas tidak spesifik, umumnya (80%) ditemukan pada stadium lanjut atau metastasis (Tripathi *et al.*, 2024). Prognosis kanker pankreas lebih baik jika ditemukan pada stadium awal. Pada stadium awal, presentasi 5-year survival adalah sebesar 20%, sedangkan pada stadium akhir (metastasis), presentasi 5-year survival hanya sebesar 2% (Kim *et al.*, 2015) Pengobatan kanker pankreas pada stadium lanjut sangat terbatas dan dinilai kurang efektif. Pengobatan yang paling baik adalah operasi dan hanya dapat dilakukan pada stadium awal, mengingat tingkat kesulitan dan resiko yang dapat terjadi. Untuk itu mendeteksi kanker pankreas pada tahap dini menjadi tantangan bagi para ilmuwan dan klinisi.

Metode Deteksi CircRNA dalam *Liquid Biopsy*

PDAC adalah salah satu bentuk kanker pankreas yang sangat agresif dan memiliki tingkat kelangsungan hidup yang rendah. Karena deteksi dini PDAC sering kali terlambat, penelitian mengenai *biomarker* untuk diagnosis dini sangat penting. circRNA muncul sebagai kandidat *biomarker* potensial dalam deteksi dini PDAC, berkat stabilitasnya dalam *liquid biopsy* seperti darah, serum, atau plasma.

CircRNA memiliki banyak keunggulan, seperti ketahanan terhadap degradasi dan kemampuan untuk mempengaruhi regulasi gen, menjadikannya *biomarker* yang sangat potensial dalam mendeteksi PDAC lebih awal (Sumeng *et al.*, 2021). Beberapa metode deteksi circRNA dalam *liquid biopsy* yang digunakan dalam konteks deteksi dini PDAC yaitu:

1. Ekstraksi RNA dari *Liquid biopsy*

Ekstraksi RNA dari *liquid biopsy* bertujuan memperoleh RNA berkualitas tinggi dari darah, serum, atau plasma untuk analisis circRNA dalam deteksi dini PDAC. Metode yang umum digunakan meliputi teknik berbasis kolom silika dan TRIzol, yang masing-masing memiliki keunggulan dalam efisiensi dan kemurnian hasil isolasi. Namun, tantangan utama dalam proses ini adalah menjaga stabilitas circRNA agar tetap utuh selama ekstraksi dan analisis.

Guna meningkatkan spesifisitas deteksi circRNA, RNA linier biasanya dihancurkan menggunakan enzim RNase R. Enzim ini bekerja dengan mendegradasi RNA linier, sehingga hanya menyisakan circRNA yang lebih stabil dan dapat dianalisis lebih lanjut. Langkah ini sangat penting karena circRNA memiliki potensi sebagai *biomarker* spesifik yang dapat membantu dalam diagnosis kanker pankreas stadium awal.

Keberhasilan ekstraksi RNA bergantung pada kualitas sampel dan metode isolasi yang digunakan. Faktor seperti suhu penyimpanan, durasi pengambilan sampel, serta penggunaan reagen yang tepat sangat menentukan efektivitas proses ini. Dengan pendekatan yang optimal, deteksi circRNA dapat menjadi alat diagnostik yang lebih andal dalam mendukung identifikasi dini PDAC.

2. *Reverse Transcription-PCR (RT-PCR) dan Quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR) untuk Deteksi CircRNA*

Salah satu metode yang paling umum digunakan untuk mendeteksi dan mengukur ekspresi circRNA dalam *liquid biopsy* adalah RT-PCR dan qRT-PCR. Berikut adalah tahapan utamanya.

a. RT

RT merupakan tahap penting dalam analisis RNA, di mana RNA total yang telah diekstraksi dari *liquid biopsy* dikonversi menjadi complementary DNA (cDNA) menggunakan enzim reverse transcriptase. Proses ini diperlukan karena teknik PCR hanya dapat bekerja dengan DNA sebagai template, sehingga konversi RNA menjadi cDNA memungkinkan analisis lebih lanjut.

Tahap ini juga berperan dalam meningkatkan sensitivitas deteksi circRNA, terutama karena circRNA memiliki struktur tertutup yang membuatnya lebih stabil dibandingkan RNA linier. Dengan menggunakan primer khusus, proses RT dapat diarahkan untuk mengonversi circRNA secara selektif, sehingga hasil yang diperoleh lebih spesifik dan akurat.

Selain itu, efisiensi RT sangat dipengaruhi oleh kualitas RNA yang digunakan. RNA yang terdegradasi atau mengandung kontaminan dapat menghambat reaksi enzimatik, sehingga pemilihan metode isolasi dan kondisi reaksi yang optimal menjadi faktor krusial dalam keberhasilan konversi RNA ke cDNA.

b. Penggunaan RNase R

Penggunaan RNase R bertujuan untuk meningkatkan spesifisitas deteksi circRNA dengan mengeliminasi RNA linier dari sampel. Enzim ini bekerja dengan mencerna ekor bebas dari RNA linier, sementara circRNA tetap utuh karena tidak memiliki ujung bebas yang dapat dikenali oleh RNase R. Dengan begitu, hanya circRNA yang tersisa dalam sampel, memungkinkan analisis yang lebih akurat.

Tahap ini sangat penting dalam penelitian circRNA karena keberadaan RNA linier dapat mengganggu hasil deteksi dan

kuantifikasi. Dengan menghilangkan RNA linier, metode ini membantu memastikan bahwa sinyal yang diamati dalam analisis berasal dari circRNA yang sebenarnya, bukan dari transkrip linier yang tumpang tindih. Hal ini meningkatkan keandalan data yang diperoleh dalam studi ekspresi circRNA.

Namun, efektivitas RNase R dapat dipengaruhi oleh kualitas sampel dan kondisi reaksi. Faktor seperti suhu, waktu inkubasi, dan konsentrasi enzim harus dioptimalkan agar RNA linier dapat dicerna secara efisien tanpa menyebabkan degradasi circRNA. Oleh karena itu, pengendalian kondisi eksperimen sangat penting untuk mendapatkan hasil yang dapat diproduksi ulang dan valid dalam analisis circRNA.

c. Amplifikasi PCR

Amplifikasi PCR merupakan tahap penting dalam analisis circRNA, di mana primer spesifik digunakan untuk mengikat junction unik circRNA. Junction ini terbentuk akibat struktur melingkar circRNA, sehingga memungkinkan selektivitas tinggi dalam amplifikasi. Dengan strategi ini, hanya circRNA yang diperbanyak dalam reaksi PCR, menghindari deteksi keliru dari transkrip RNA linier yang memiliki urutan serupa.

Tahap ini sangat penting untuk memastikan akurasi dalam analisis ekspresi circRNA. Jika primer tidak dirancang dengan tepat, ada risiko amplifikasi RNA linier yang masih tersisa dalam sampel, yang dapat menyebabkan bias dalam interpretasi data. Oleh karena itu, pemilihan primer yang spesifik dan optimal menjadi faktor kunci dalam keberhasilan amplifikasi PCR.

Selain itu, kondisi reaksi PCR, seperti suhu annealing, jumlah siklus, dan enzim DNA polymerase yang digunakan, harus dioptimalkan untuk meningkatkan efisiensi amplifikasi. Dengan pengaturan yang tepat, teknik ini dapat memberikan hasil yang lebih andal dalam mendeteksi circRNA, yang berperan dalam berbagai proses biologis dan memiliki potensi sebagai *biomarker* dalam diagnosis dini PDAC.

d. qRT-PCR

qRT-PCR adalah teknik yang digunakan untuk mengukur ekspresi circRNA secara kuantitatif dalam sampel *liquid biopsy*. Teknik ini memanfaatkan pewarna fluoresen atau *probe* spesifik untuk mendeteksi produk PCR secara *real-time*, sehingga memungkinkan pengukuran tingkat ekspresi circRNA yang lebih akurat. Dengan pengukuran yang presisi, qRT-PCR dapat memberikan informasi mengenai tingkat ekspresi *biomarker* yang mungkin berperan dalam deteksi dini PDAC.

Salah satu keunggulan utama qRT-PCR adalah kemampuannya untuk memberikan data kuantitatif secara langsung. Dengan analisis berbasis siklus *threshold* (Ct), jumlah target RNA dapat dihitung berdasarkan intensitas fluoresens yang terdeteksi selama setiap siklus amplifikasi. Hal ini memungkinkan deteksi *biomarker* dengan sensitivitas tinggi, bahkan dalam konsentrasi RNA yang rendah, yang seringkali terdapat pada sampel *liquid biopsy*.

Selain itu, qRT-PCR memiliki keunggulan dalam kemudahan dan kecepatan proses. Teknik ini memungkinkan hasil yang cepat dengan tingkat akurasi yang tinggi, sehingga cocok untuk penggunaan klinis dalam mendeteksi perubahan ekspresi circRNA yang dapat digunakan sebagai indikator awal PDAC. Dengan demikian, qRT-PCR menjadi alat penting dalam riset penentuan *biomarker* dan aplikasi diagnostik pada kanker pankreas.

Kelebihan utama dari metode ini adalah kemudahan, kecepatan, dan biaya relatif rendah. Metode ini juga cukup sensitif, yang memungkinkan deteksi bahkan circRNA dengan jumlah yang sangat rendah dalam *liquid biopsy*. Dalam deteksi PDAC, beberapa studi telah menunjukkan bahwa sirkulasi circRNA yang spesifik, seperti circ_002059, dapat diidentifikasi dengan metode ini sebagai *biomarker* potensial untuk PDAC.

3. RNA Sequencing

RNA *sequencing* merupakan metode canggih yang memungkinkan identifikasi dan kuantifikasi circRNA dalam sampel *liquid biopsy* tanpa

memerlukan pengetahuan awal tentang sirkuit genetik yang relevan. Dalam deteksi PDAC, *RNA sequencing* menawarkan kemampuan antara lain.

a. Menemukan *biomarker* baru

RNA sequencing memungkinkan identifikasi *biomarker* baru dengan mengurutkan seluruh transkrip RNA dalam sampel. Teknologi ini dapat mendeteksi berbagai jenis circRNA yang mungkin berperan dalam perkembangan PDAC. Dengan cakupan analisis yang luas, *RNA sequencing* memberikan gambaran menyeluruh mengenai ekspresi RNA, termasuk circRNA yang sebelumnya tidak terdeteksi dengan metode konvensional.

Data yang dihasilkan dari *RNA sequencing* dianalisis menggunakan pendekatan bioinformatika untuk mengidentifikasi circRNA yang menunjukkan perubahan ekspresi signifikan pada pasien PDAC. Perbandingan antara sampel pasien dan individu sehat memungkinkan penemuan circRNA yang berpotensi sebagai *biomarker* spesifik untuk diagnosis dini atau pemantauan penyakit.

Dengan informasi yang diperoleh dari *RNA sequencing*, para peneliti dapat menyelidiki fungsi biologis circRNA yang terlibat dalam patogenesis PDAC. *Biomarker* yang ditemukan dapat digunakan untuk mengembangkan metode diagnostik yang lebih akurat dan terapi yang lebih personal, sehingga meningkatkan peluang deteksi dini serta efektivitas pengobatan PDAC.

b. Bioinformatika dan pengolahan data

Bioinformatika memainkan peran penting dalam analisis data *RNA sequencing*, khususnya dalam mengidentifikasi dan menganalisis circRNA. Perangkat lunak bioinformatika seperti CIRCexplorer, find_circ, atau CIRI dirancang khusus untuk mendeteksi sirkulasi RNA dari data sekuensing RNA. Alat-alat ini memungkinkan pengolahan data secara efisien dan akurat, serta mengidentifikasi circRNA yang terlibat dalam berbagai penyakit, termasuk PDAC.

Dengan menggunakan perangkat lunak tersebut, bioinformatika dapat membantu menganalisis data *RNA sequencing* secara

mendalam, mengidentifikasi *biomarker* baru, dan menentukan perubahan ekspresi circRNA pada pasien PDAC. Penggunaan alat-alat ini mempermudah proses deteksi circRNA, yang sering kali lebih sulit dilacak dibandingkan RNA linier. Hal ini meningkatkan akurasi dalam menemukan *biomarker* yang relevan untuk PDAC.

Hasil yang diperoleh melalui analisis bioinformatika dapat memberikan wawasan baru mengenai mekanisme molekuler PDAC dan potensi *biomarker* untuk diagnosis dini atau prognosis. Dengan lebih banyak *biomarker* baru yang teridentifikasi, pengembangan metode diagnostik berbasis circRNA dapat membantu meningkatkan keakuratan diagnosis dan prognosis PDAC, serta mendukung penemuan terapi yang lebih personal.

Keunggulan dari RNA *sequencing* adalah kemampuannya untuk melakukan profiling global dan mendeteksi circRNA baru yang sebelumnya tidak diketahui. Namun, RNA-seq lebih mahal dan memerlukan analisis data yang kompleks dibandingkan dengan RT-PCR.

1. *Digital Droplet* PCR (ddPCR)

ddPCR adalah metode yang lebih sensitif daripada qRT-PCR dan sangat efektif untuk mendeteksi ekspresi circRNA dalam *liquid biopsy* pada tahap penyakit awal, seperti PDAC. ddPCR membagi sampel RNA menjadi ribuan droplet kecil, dan masing-masing droplet menjalani reaksi PCR secara terpisah. Keunggulan ddPCR antara lain:

a. Sensitivitas Tinggi

ddPCR memiliki sensitivitas tinggi dalam mendeteksi ekspresi circRNA, bahkan pada konsentrasi yang sangat rendah. Teknologi ini membagi sampel RNA menjadi ribuan droplet kecil, memungkinkan amplifikasi individu dalam setiap droplet. Dengan pendekatan ini, ddPCR dapat secara akurat mengukur ekspresi circRNA dalam sampel *liquid biopsy* yang memiliki jumlah RNA terbatas.

Keunggulan utama ddPCR terletak pada kemampuannya dalam mendeteksi *biomarker* yang mungkin tidak terdeteksi oleh metode lain, seperti qRT-PCR atau RNA-seq, terutama pada kasus

dengan ekspresi rendah. Teknologi ini juga mengurangi variabilitas hasil dan meningkatkan keandalan pengukuran, sehingga lebih efektif dalam menganalisis perubahan ekspresi circRNA yang berkaitan dengan perkembangan PDAC.

Dengan sensitivitas tinggi dan akurasi yang lebih baik, ddPCR menjadi metode yang sangat berguna dalam penelitian *biomarker* untuk diagnosis dini dan pemantauan penyakit. Kemampuannya dalam mendeteksi circRNA pada jumlah minimal memungkinkan identifikasi *biomarker* potensial yang dapat digunakan untuk meningkatkan efektivitas strategi deteksi PDAC secara lebih presisi.

b. Kuantifikasi Absolut

ddPCR memiliki keunggulan dalam kuantifikasi absolut, yang memungkinkan pengukuran jumlah circRNA secara langsung tanpa memerlukan kurva standar. Hal ini berbeda dengan metode PCR konvensional yang biasanya memerlukan pembuatan kurva standar untuk mengukur konsentrasi molekul target. Keuntungan ini memberikan hasil yang lebih presisi dan mengurangi potensi kesalahan yang mungkin terjadi pada pengukuran relatif.

Dengan kemampuan untuk mengukur ekspresi *biomarker* secara absolut, ddPCR menawarkan tingkat akurasi yang lebih tinggi dalam penelitian dan diagnosis penyakit, termasuk PDAC. Teknik ini memungkinkan deteksi *biomarker* dengan tingkat presisi yang lebih tinggi, bahkan pada sampel dengan jumlah RNA yang sangat kecil. Oleh karena itu, ddPCR sangat berguna dalam analisis sampel *liquid biopsy*, di mana konsentrasi RNA sering kali terbatas.

Selain itu, kemampuan ddPCR untuk memberikan hasil yang konsisten dan dapat diandalkan tanpa bergantung pada standar eksternal meningkatkan potensi penggunaan teknik ini dalam klinik dan penelitian *biomarker* PDAC. Kuantifikasi absolut ini juga memungkinkan pemantauan perubahan ekspresi circRNA secara lebih akurat, yang dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai perkembangan penyakit dan respon terhadap terapi.

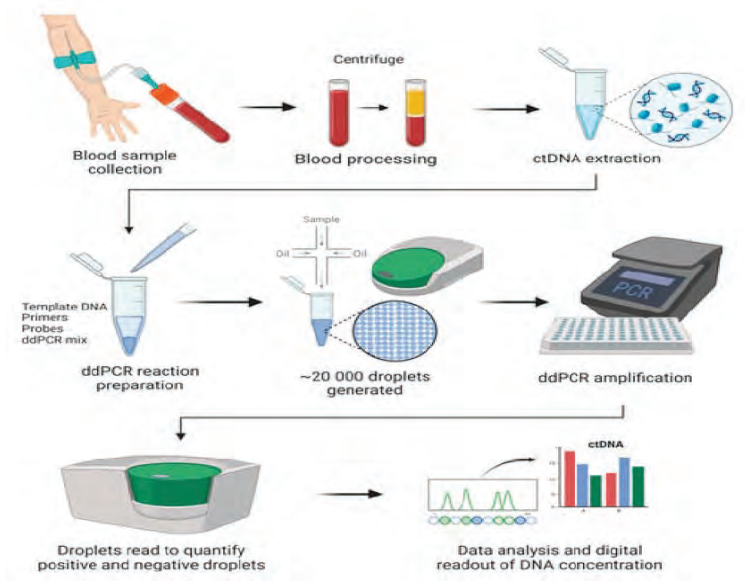
c. Reprodusibilitas

ddPCR menawarkan tingkat reprodusibilitas yang tinggi dalam pengukuran ekspresi circRNA, sehingga hasil analisis dapat diulang dengan tingkat kesalahan yang minimal. Keunggulan ini menjadikan ddPCR sebagai metode yang sangat andal dalam penelitian *biomarker*, terutama dalam deteksi dan pemantauan PDAC. Dengan presisi tinggi, ddPCR memastikan bahwa variasi teknis dalam eksperimen dapat diminimalkan, menghasilkan data yang lebih konsisten.

Selain itu, konsistensi dalam hasil pengukuran sangat penting dalam studi *biomarker* untuk memastikan bahwa perubahan ekspresi circRNA yang terdeteksi benar-benar mencerminkan kondisi biologis pasien, bukan akibat variasi teknis dalam proses analisis. Hal ini memungkinkan pemantauan ekspresi *biomarker* secara akurat dari waktu ke waktu, yang sangat penting dalam diagnosis dini dan evaluasi respons terhadap terapi.

Kemampuan ddPCR untuk memberikan hasil yang dapat direproduksi dengan baik menjadikannya alat yang ideal dalam penelitian klinis dan diagnostik. Dengan tingkat presisi dan akurasi yang tinggi, metode ini dapat digunakan untuk memvalidasi *biomarker* baru serta memastikan keandalan data dalam studi berskala besar. Hal ini membuka peluang lebih luas dalam pengembangan strategi diagnosis dan pemantauan PDAC berbasis *biomarker*.

Dengan sensitivitas yang lebih tinggi, ddPCR dapat menjadi alat yang sangat baik untuk mendeteksi perubahan ekspresi circRNA yang terkait dengan PDAC pada stadium dini, bahkan pada tahap preklinis. Gambar 2 merangkum alur kerja dari ddPCR dalam pemeriksaan *liquid biopsy* untuk kanker (Budhbaware *et al.*, 2024).



Gambar 2. Alur kerja tipikal dari ddPCR dalam pemeriksaan *liquid biopsy* untuk kanker (Diadaptasi dari Informa UK Limited, 2022).

2. *Microarray*

Metode *microarray* digunakan untuk menganalisis ekspresi circRNA dalam sampel *liquid biopsy* dengan memanfaatkan chip berisi *probe* spesifik. Teknik ini memungkinkan pemetaan pola ekspresi circRNA dalam berbagai kondisi klinis, seperti pada pasien PDAC, individu sehat, atau penderita penyakit lain. Dengan membandingkan pola ekspresi ini, *microarray* dapat membantu mengidentifikasi *biomarker* potensial yang berguna dalam diagnosis dan prognosis PDAC.

Meskipun memiliki keunggulan dalam analisis berskala besar, *microarray* memiliki keterbatasan dalam hal sensitivitas dan spesifisitas dibandingkan dengan *RNA sequencing* atau ddPCR. Teknologi ini lebih bergantung pada *probe* yang telah ditentukan sebelumnya, sehingga kurang efektif dalam mendeteksi *biomarker* baru yang belum dikenal. Selain itu, *microarray* tidak seakurat metode lain dalam mengukur ekspresi circRNA dengan jumlah yang sangat rendah.

Karena keterbatasan tersebut, *microarray* lebih sering digunakan sebagai teknik penyaring awal sebelum dilakukan validasi

menggunakan metode yang lebih sensitif, seperti ddPCR atau RNA *sequencing*. Dengan pendekatan ini, hasil yang diperoleh dari *microarray* dapat dikonfirmasi lebih lanjut untuk memastikan keakuratan dan relevansi *biomarker* dalam diagnosis PDAC. Hal ini menjadikan *microarray* sebagai alat yang berguna dalam penelitian awal mengenai *biomarker*, meskipun perlu dikombinasikan dengan teknik lain untuk hasil yang lebih andal.

Deteksi dini PDAC sangat bergantung pada pengembangan *biomarker* yang stabil dan spesifik. CircRNA, dengan ketahanannya terhadap degradasi dan potensi perannya dalam patogenesis kanker, cukup menjanjikan dalam deteksi dini PDAC melalui *liquid biopsy*. Seiring dengan berkembangnya teknologi, deteksi circRNA diharapkan dapat menjadi alat diagnostik yang sangat berguna dalam mendeteksi PDAC pada tahap lebih awal, sehingga meningkatkan peluang pasien untuk mendapatkan pengobatan yang lebih efektif dan memperbaiki hasil klinis.

Pengembangan Panel RNA Sirkular untuk Deteksi Dini PDAC

RNA sirkular atau circRNA berbeda dengan RNA konvensional yang memiliki ujung 5' dan 3', RNA sirkular membentuk struktur melingkar, yang membuatnya lebih stabil dan tahan terhadap degradasi oleh enzim. Dalam beberapa tahun terakhir, circRNA telah terbukti memiliki peran penting dalam berbagai jenis kanker, termasuk PDAC (Ruining, 2020).

Panel RNA sirkular mengacu pada kombinasi beberapa jenis circRNA yang digunakan secara bersamaan untuk mendiagnosis atau memantau penyakit tertentu. Dalam konteks PDAC, panel circRNA dapat digunakan sebagai alat diagnostik yang lebih efektif untuk deteksi dini penyakit ini.

Panel RNA sirkular memiliki beberapa keunggulan yang menjadikannya pilihan yang menarik dalam deteksi dini kanker pankreas, diantaranya yaitu:

1. Stabilitas yang tinggi

RNA sirkular memiliki stabilitas yang tinggi karena strukturnya yang melingkar. Struktur ini membuatnya lebih tahan terhadap degradasi oleh enzim RNase, yang berfungsi untuk memecah RNA dalam sampel biologis. Hal ini menjadikan circRNA lebih awet dalam lingkungan biologis, termasuk dalam darah atau serum.

Keunggulan stabilitas ini membuat circRNA lebih mudah dideteksi dalam cairan tubuh, bahkan dalam jumlah kecil. Dalam penelitian dan diagnosis penyakit seperti PDAC, keberadaan circRNA yang stabil memungkinkan analisis ekspresi *biomarker* dengan lebih akurat dan andal. Selain itu, stabilitas ini juga mengurangi kemungkinan kesalahan dalam deteksi akibat degradasi sampel.

Karena ketahanannya yang tinggi, circRNA menjadi kandidat *biomarker* yang menjanjikan untuk deteksi dini penyakit. Dengan daya tahan yang lebih lama, molekul ini dapat digunakan dalam metode diagnostik berbasis *liquid biopsy*, memberikan peluang baru dalam penelitian dan aplikasi klinis tanpa perlu pengawetan yang rumit.

2. Spesifikasi yang tinggi untuk kanker PDAC

Ekspresi circRNA dalam darah pasien yang mengalami PDAC menunjukkan pola yang berbeda dibandingkan dengan individu sehat. Perbedaan ekspresi ini menunjukkan bahwa circRNA berpotensi menjadi *biomarker* yang spesifik dalam mendeteksi PDAC. Dengan adanya circRNA yang diekspresikan lebih tinggi pada pasien kanker pankreas, para peneliti dapat menggunakannya sebagai indikator keberadaan dan perkembangan penyakit.

Beberapa jenis circRNA telah diidentifikasi memiliki tingkat ekspresi yang meningkat secara signifikan pada pasien PDAC dibandingkan dengan orang sehat. Peningkatan ini tidak hanya menunjukkan keterlibatan circRNA dalam patogenesis kanker pankreas, tetapi juga menjadikannya sebagai target potensial dalam penelitian terapi dan diagnostik. Analisis pola ekspresi circRNA dapat membantu membedakan pasien kanker dari individu yang tidak memiliki penyakit ini dengan tingkat akurasi yang lebih tinggi.

Selain sebagai *biomarker* untuk deteksi, spesifikasi tinggi circRNA dalam PDAC juga berpotensi digunakan dalam pemantauan respons terapi. Dengan memahami perubahan ekspresi circRNA sebelum dan sesudah pengobatan, dokter dapat mengevaluasi efektivitas terapi yang diberikan. Oleh karena itu, circRNA tidak hanya berperan dalam diagnosis dini, tetapi juga dalam pengembangan strategi pengobatan yang lebih tepat sasaran bagi pasien kanker pankreas.

3. Metode deteksi yang relatif sederhana

Metode deteksi circRNA menggunakan PCR menawarkan pendekatan yang relatif sederhana dan efisien. Metode ini memungkinkan amplifikasi spesifik dari fragmen circRNA dengan sensitivitas tinggi, sehingga dapat mendeteksi ekspresi circRNA dalam jumlah kecil sekalipun. Dibandingkan dengan metode lain seperti DNA *sequencing* atau analisis protein, PCR lebih cepat dan membutuhkan peralatan yang lebih mudah diakses di banyak laboratorium.

Selain kemudahannya, metode PCR juga lebih ekonomis dibandingkan teknik berbasis sekuensing. Proses amplifikasi RNA sirkular menggunakan primer spesifik memungkinkan identifikasi circRNA dalam sampel biologis dengan tingkat akurasi yang tinggi. Dengan demikian, metode ini dapat diterapkan dalam skala besar untuk keperluan diagnostik, penelitian, maupun pemantauan penyakit seperti kanker pankreas.

Kemampuan PCR dalam mendeteksi circRNA juga memberikan keuntungan dalam pemantauan perkembangan penyakit dan respons terhadap terapi. Dengan teknik ini, perubahan pola ekspresi circRNA dapat diamati secara *real-time*, membantu dokter dalam menentukan efektivitas pengobatan pasien. Keunggulan dalam kecepatan, biaya, dan akurasi membuat PCR menjadi metode yang ideal untuk deteksi circRNA dalam berbagai aplikasi medis dan penelitian.

4. Non-invasif

Pengukuran ekspresi circRNA dapat dilakukan dengan menggunakan sampel darah atau cairan tubuh lainnya, yang jauh lebih sederhana dan tidak memerlukan prosedur invasif. Dibandingkan dengan biopsi

jaringan yang memerlukan pengambilan sampel dari bagian tubuh tertentu, metode non-invasif ini memberikan kenyamanan yang lebih besar bagi pasien. Pengambilan sampel darah atau cairan tubuh lainnya dapat dilakukan dengan cepat dan tanpa menimbulkan rasa sakit yang signifikan.

Keunggulan utama dari pendekatan non-invasif ini adalah mengurangi risiko komplikasi yang mungkin terjadi akibat prosedur invasif seperti infeksi atau pendarahan. Hal ini menjadikan metode deteksi circRNA lebih aman bagi pasien, terutama bagi mereka yang memiliki kondisi kesehatan yang lebih rentan. Pengambilan sampel yang sederhana juga memungkinkan prosedur ini dilakukan secara berulang jika diperlukan untuk memantau perkembangan penyakit.

Selain itu, metode non-invasif juga lebih praktis untuk digunakan dalam skrining dan deteksi dini berbagai penyakit, termasuk kanker. Dengan menggunakan darah atau cairan tubuh sebagai sampel, prosedur pengujian dapat dilakukan secara rutin tanpa memberikan beban fisik atau emosional yang berat bagi pasien. Ini membuka peluang untuk pemantauan yang lebih efektif dan lebih sering terhadap kondisi kesehatan pasien tanpa mengganggu kualitas hidup mereka.

Selanjutnya, proses pengembangan panel circRNA untuk deteksi dini PDAC melibatkan beberapa langkah utama:

1. Identifikasi circRNA yang relevan

Identifikasi circRNA yang relevan sebagai *biomarker* untuk PDAC merupakan langkah awal dalam pengembangan panel diagnostik. Proses ini dilakukan dengan membandingkan ekspresi circRNA pada sampel darah pasien PDAC dan individu sehat. Metode seperti *RNA sequencing* atau *microarray* digunakan untuk menganalisis ekspresi circRNA secara menyeluruh, sehingga memungkinkan identifikasi perbedaan pola ekspresi yang signifikan.

Setelah data ekspresi circRNA diperoleh, analisis statistik dilakukan untuk menentukan circRNA yang memiliki perbedaan signifikan antara kelompok pasien dan kontrol. circRNA yang menunjukkan peningkatan atau penurunan ekspresi yang konsisten pada pasien

PDAC dibandingkan individu sehat akan diprioritaskan sebagai kandidat *biomarker*. Validasi awal menggunakan teknik PCR dapat dilakukan untuk memastikan konsistensi hasil yang diperoleh dari analisis awal.

CircRNA yang terpilih kemudian dievaluasi lebih lanjut untuk menilai stabilitas, sensitivitas, dan spesifisitasnya sebagai *biomarker* PDAC. Proses ini sangat penting untuk memastikan bahwa circRNA yang diidentifikasi benar-benar memiliki potensi sebagai alat diagnostik yang andal. Dengan pendekatan ini, hanya circRNA yang paling relevan dan memiliki nilai diagnostik tinggi yang akan digunakan dalam panel deteksi PDAC.

2. Validasi circRNA

Validasi circRNA merupakan tahap penting untuk memastikan bahwa kandidat *biomarker* yang telah diidentifikasi benar-benar memiliki nilai diagnostik yang tinggi. Proses ini dilakukan dengan menggunakan teknik qRT-PCR, yang memungkinkan pengukuran ekspresi circRNA secara kuantitatif dan spesifik dalam sampel darah pasien PDAC. Teknik ini membantu mengonfirmasi bahwa circRNA yang dipilih memiliki perbedaan ekspresi yang konsisten dibandingkan dengan individu sehat.

Selain memastikan ekspresi yang signifikan, validasi juga bertujuan untuk menguji sensitivitas dan spesifisitas circRNA sebagai *biomarker*. Sensitivitas menunjukkan seberapa baik *biomarker* dapat mendeteksi keberadaan PDAC, sedangkan spesifisitas menunjukkan sejauh mana *biomarker* dapat membedakan pasien PDAC dari individu sehat atau pasien dengan penyakit lain. Jika circRNA yang diuji memiliki nilai diagnostik yang tinggi, maka kandidat ini dapat digunakan dalam uji klinis lebih lanjut.

Hasil validasi yang positif akan memperkuat potensi circRNA sebagai alat deteksi non-invasif untuk PDAC. Namun, jika circRNA yang dipilih tidak menunjukkan konsistensi dalam ekspresi atau memiliki tingkat spesifisitas yang rendah, maka diperlukan evaluasi ulang atau pemilihan *biomarker* alternatif. Dengan demikian, proses validasi

ini memastikan bahwa hanya circRNA yang paling andal yang digunakan dalam panel diagnostik PDAC.

3. Penyusunan panel circRNA

Penyusunan panel circRNA bertujuan untuk meningkatkan akurasi dan sensitivitas deteksi PDAC dengan menggabungkan beberapa circRNA yang telah terbukti relevan. Setiap circRNA dalam panel dipilih berdasarkan perbedaan ekspresinya yang signifikan antara pasien PDAC dan individu sehat. Dengan mengombinasikan beberapa *biomarker*, panel ini dapat memberikan hasil yang lebih andal dibandingkan dengan penggunaan satu circRNA secara tunggal.

Panel circRNA dirancang untuk mempertimbangkan variasi ekspresi circRNA pada berbagai stadium PDAC. Hal ini penting karena ekspresi circRNA dapat berbeda antara pasien dengan tahap awal dan lanjut penyakit. Dengan menyusun panel yang mencakup circRNA dari berbagai tahap perkembangan PDAC, deteksi dini menjadi lebih mungkin dilakukan, yang berkontribusi pada peningkatan peluang keberhasilan pengobatan.

Selain itu, efektivitas panel circRNA perlu diuji melalui uji klinis untuk memastikan kinerjanya dalam kondisi nyata. Pengujian ini mencakup evaluasi sensitivitas, spesifisitas, dan reproduksibilitas hasil deteksi. Jika panel terbukti akurat dan konsisten, maka dapat digunakan sebagai alat diagnostik non-invasif yang praktis dan efisien dalam mendeteksi PDAC.

4. Uji Klinis dan validasi lebih lanjut

Uji klinis merupakan langkah krusial dalam validasi panel circRNA sebagai *biomarker* untuk deteksi PDAC. Setelah panel terbentuk, pengujian dilakukan pada sampel darah dari sejumlah besar pasien PDAC serta individu sehat sebagai kelompok kontrol. Tujuan utama dari uji ini adalah untuk memastikan bahwa panel circRNA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam membedakan pasien PDAC dari individu tanpa kanker pankreas.

Selain mengukur akurasi, uji klinis juga mengevaluasi konsistensi hasil deteksi dalam berbagai kondisi klinis. Faktor seperti variasi

genetik, usia, dan kondisi kesehatan lainnya perlu dianalisis untuk memastikan bahwa panel circRNA dapat digunakan secara luas tanpa mengalami bias yang signifikan. Dengan demikian, hasil deteksi harus tetap stabil dan dapat diandalkan di berbagai kelompok populasi.

Jika hasil uji klinis menunjukkan kinerja yang baik, langkah selanjutnya adalah mengajukan persetujuan regulasi agar panel ini dapat digunakan sebagai alat diagnostik standar di klinik. Proses ini melibatkan evaluasi oleh badan kesehatan terkait untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya dalam deteksi dini PDAC. Jika disetujui, panel circRNA dapat menjadi alternatif non-invasif yang lebih praktis dan efisien dibandingkan metode diagnostik konvensional.

Pengembangan panel RNA sirkular untuk deteksi dini kanker pankreas (khususnya pada PDAC) merupakan langkah penting dalam meningkatkan diagnosis dan pengobatan penyakit ini. Jika berhasil, panel circRNA dapat menjadi alat deteksi dini yang non-invasif dan efisien untuk PDAC, memberikan harapan bagi peningkatan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker pankreas.

EV Sebagai *Biomarker* untuk Deteksi Dini PDAC

EV adalah partikel kecil yang dilepaskan oleh sel ke dalam lingkungan sekitarnya (Rilla *et al.*, 2017). Vesikel ini mengandung berbagai biomolekul, seperti protein, RNA, dan lipid, yang mencerminkan kondisi fisiologis atau patologis dari sel asalnya. Dalam konteks PDAC, EV berperan penting dalam komunikasi antar sel dan dapat digunakan sebagai sumber *biomarker* untuk deteksi dini penyakit ini.

EV sebagai *biomarker* mengacu pada protein yang dikandung oleh vesikel ini dan dapat memberikan informasi spesifik tentang keberadaan kanker. Karena EV dapat ditemukan dalam cairan tubuh seperti darah, cairan empedu, atau urin, analisis EV sebagai *biomarker* memungkinkan deteksi non-invasif PDAC sebelum gejala klinis muncul. Beberapa keunggulan utama EV untuk deteksi dini PDAC meliputi:

1. Non-Invasif dan mudah diakses

EV menawarkan metode deteksi kanker yang non-invasif karena dapat diperoleh dari cairan tubuh seperti darah, urin, atau cairan serebrospinal. Tidak seperti biopsi jaringan yang memerlukan prosedur pembedahan atau pengambilan sampel langsung dari tumor, isolasi EV hanya memerlukan pengambilan sampel cairan tubuh yang sederhana dan minim risiko bagi pasien. Hal ini membuat metode ini lebih nyaman dan aman, terutama bagi pasien yang kondisinya tidak memungkinkan untuk menjalani prosedur invasif.

Selain itu, EV dapat diperoleh secara berulang dalam waktu yang relatif singkat, memungkinkan pemantauan perkembangan kanker secara lebih dinamis. Dengan mengambil sampel darah atau urin dalam interval tertentu, dokter dapat melacak perubahan ekspresi *biomarker* dalam EV seiring waktu. Hal ini sangat bermanfaat dalam mendeteksi respons pasien terhadap pengobatan atau dalam mengidentifikasi kemungkinan kekambuhan kanker pada tahap awal.

Kemudahan akses terhadap EV juga menjadikan metode ini lebih praktis dan berpotensi untuk diterapkan dalam skala yang lebih luas. Dengan teknologi analisis yang semakin berkembang, deteksi EV dapat dilakukan dengan cepat dan akurat, menjadikannya alternatif yang menjanjikan untuk skrining dan diagnosis dini kanker tanpa perlu tindakan medis yang rumit atau mahal.

2. Stabilitas yang tinggi

EV memiliki stabilitas yang tinggi karena struktur membrannya yang melindungi biomolekul di dalamnya, termasuk protein, RNA, dan lipid. Lapisan fosfolipid bilayer EV berfungsi sebagai pelindung alami yang mencegah degradasi biomolekul akibat enzim atau faktor lingkungan lainnya. Hal ini menjadikan EV sebagai *biomarker* yang lebih andal dibandingkan *biomarker* bebas yang cenderung lebih cepat terdegradasi dalam cairan tubuh.

Keunggulan stabilitas ini memungkinkan EV untuk bertahan lebih lama dalam sampel darah, urin, atau cairan tubuh lainnya, sehingga dapat memberikan informasi yang lebih akurat dalam analisis

diagnostik. EV tetap terjaga dalam kondisi optimal, sehingga meningkatkan keakuratan dan keandalan dalam mendeteksi penyakit seperti kanker atau gangguan degeneratif lainnya.

Selain itu, stabilitas tinggi EV juga memungkinkan penyimpanan dan transportasi sampel dalam jangka waktu yang lebih lama tanpa mengalami penurunan kualitas yang signifikan. Ini membuka peluang besar bagi penelitian dan aplikasi klinis, terutama dalam pengembangan metode diagnostik berbasis EV yang dapat dilakukan di berbagai fasilitas kesehatan tanpa memerlukan penanganan khusus yang kompleks.

3. Spesifik untuk kanker pankreas

EV memiliki potensi sebagai *biomarker* spesifik untuk PDAC karena kandungan proteinnya yang khas. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa protein tertentu dalam EV mengalami peningkatan signifikan pada pasien PDAC dibandingkan individu sehat. Perbedaan ekspresi ini memungkinkan EV digunakan sebagai alat diagnostik yang lebih akurat dalam mendeteksi penyakit ini pada tahap awal.

Di samping itu, keberadaan protein spesifik dalam EV tidak hanya membantu dalam deteksi PDAC tetapi juga dalam memantau perkembangan penyakit. Dengan menganalisis komposisi protein dalam EV, dokter dapat menilai respons pasien terhadap pengobatan dan mengidentifikasi kemungkinan kekambuhan lebih dini dibandingkan metode konvensional. Ini menjadikan EV sebagai alat penting dalam pendekatan pengobatan yang lebih personal dan terarah.

Keunggulan spesifisitas ini juga membantu dalam membedakan PDAC dari gangguan pankreas lainnya, seperti pankreatitis kronis. Dengan demikian, penggunaan EV sebagai *biomarker* dapat meningkatkan akurasi diagnosis dan mengurangi risiko kesalahan interpretasi, yang sangat penting dalam menentukan strategi terapi yang tepat bagi pasien.

4. Memungkinkan pemantauan perkembangan penyakit

EV dilepaskan secara terus-menerus oleh sel tumor, termasuk pada pasien dengan PDAC. Karena keberadaan EV ini terkait langsung

dengan aktivitas tumor, pemantauan EV sebagai *biomarker* memungkinkan dokter untuk secara *real-time* mengevaluasi respons terhadap terapi yang diberikan. Perubahan dalam komposisi protein pada EV dapat memberikan informasi tentang efektivitas pengobatan yang sedang dijalani pasien.

Selanjutnya, analisis EV juga memungkinkan pemantauan perkembangan penyakit dari waktu ke waktu. Dengan memeriksa perbedaan ekspresi protein dalam EV pada beberapa titik waktu, dapat diketahui apakah penyakit sedang membaik, tetap stabil, atau malah berkembang. Pendekatan ini memberikan keunggulan dalam mengidentifikasi perubahan klinis lebih awal, memungkinkan intervensi yang lebih cepat jika diperlukan.

Pemantauan berbasis EV menawarkan metode yang lebih efisien dan non-invasif dibandingkan dengan prosedur seperti biopsi ulang yang seringkali sulit dilakukan atau tidak praktis. Dengan menggunakan EV sebagai indikator, dokter dapat melakukan pemantauan yang lebih sering tanpa membebani pasien dengan prosedur medis yang lebih invasif, sehingga meningkatkan kenyamanan pasien dan kualitas perawatan yang diberikan.

Kemudian, pada penggunaan EV sebagai *biomarker* untuk deteksi dini PDAC melibatkan beberapa tahap utama:

1. Isolasi dan karakterisasi EV

Proses isolasi EV merupakan tahap awal dalam pemanfaatannya sebagai *biomarker* untuk diagnosis atau pemantauan penyakit. EV dapat diperoleh dari cairan tubuh seperti darah atau urin menggunakan metode seperti ultrafiltrasi, ultrasentrifugasi, dan imunopresipitasi. Setiap metode ini memiliki keunggulan dalam memisahkan EV berdasarkan ukuran, densitas, atau keberadaan protein spesifik pada permukaannya, memastikan isolasi vesikel yang berasal dari sel target, seperti sel pankreas atau tumor.

Setelah diisolasi, EV dikarakterisasi untuk memastikan bahwa vesikel yang diperoleh benar-benar berasal dari sel target. Teknik seperti mikroskopi elektron, *nanoparticle tracking analysis* (NTA), dan

Western blotting digunakan untuk mengidentifikasi struktur, ukuran, serta marker spesifik pada permukaan EV. Identifikasi ini penting untuk memastikan keakuratan dalam penggunaan EV sebagai indikator biologis suatu penyakit, terutama dalam mendeteksi sel kanker pankreas.

Selain itu, analisis kandungan molekuler EV, termasuk protein dan RNA, memberikan wawasan tentang aktivitas biologis sel asalnya. Perubahan ekspresi molekuler dalam EV dapat mencerminkan perkembangan penyakit atau respons terhadap terapi. Dengan isolasi dan karakterisasi yang tepat, EV dapat menjadi *biomarker* yang akurat untuk deteksi dini dan pemantauan kanker pankreas.

2. Identifikasi *biomarker* protein

Identifikasi *biomarker* protein dalam EV dimulai dengan analisis komposisi protein menggunakan teknik seperti *mass spectrometry* dan *Western blot*. Metode ini memungkinkan deteksi protein spesifik yang terdapat dalam EV yang dilepaskan oleh sel pankreas, termasuk sel kanker pankreas. Dengan pendekatan ini, para peneliti dapat mengidentifikasi protein yang berperan dalam perkembangan kanker dan berpotensi digunakan sebagai indikator biologis.

Setelah kandidat *biomarker* ditemukan, ekspresi protein dalam EV dibandingkan antara pasien PDAC, individu sehat, dan pasien dengan gangguan pankreas lainnya. Perbedaan signifikan dalam kadar protein tertentu dapat menunjukkan bahwa protein tersebut memiliki nilai diagnostik dalam membedakan kanker pankreas dari kondisi lain. Proses ini penting untuk memastikan bahwa *biomarker* yang diidentifikasi bersifat spesifik dan tidak terekspresi secara serupa pada penyakit pankreas non-kanker.

Validasi lebih lanjut dilakukan dengan menguji *biomarker* ini pada sampel yang lebih luas guna memastikan akurasi dan konsistensinya sebagai alat deteksi PDAC. Jika terbukti andal, protein dalam EV dapat menjadi dasar bagi metode diagnostik berbasis cairan yang lebih cepat, non-invasif, dan efektif dalam mendeteksi kanker pankreas pada tahap awal.

3. Validasi klinis *biomarker*

Setelah *biomarker* protein teridentifikasi dalam EV, langkah berikutnya adalah melakukan validasi klinis menggunakan sampel darah atau cairan tubuh lainnya dari pasien PDAC serta kelompok kontrol yang sehat. Proses ini bertujuan untuk menguji apakah *biomarker* yang ditemukan benar-benar dapat membedakan dengan akurat antara individu dengan kanker pankreas dan mereka yang sehat, sehingga memastikan bahwa *biomarker* tersebut dapat diterapkan di dunia medis.

Validasi klinis melibatkan analisis lebih lanjut terhadap sensitivitas dan spesifisitas *biomarker*. Sensitivitas tinggi menunjukkan bahwa *biomarker* dapat mendeteksi sebagian besar kasus PDAC, sementara spesifisitas yang tinggi berarti bahwa *biomarker* hanya terdeteksi pada pasien PDAC dan bukan pada kondisi lainnya. Kedua parameter ini sangat penting untuk memastikan bahwa *biomarker* dapat diandalkan dalam diagnosis penyakit.

Guna menguji keandalan *biomarker* ini, uji klinis dilakukan dengan menggunakan sampel dari berbagai kelompok pasien dengan berbagai tahap penyakit, sehingga dapat diperoleh pemahaman yang lebih komprehensif tentang efektivitas *biomarker* pada berbagai kondisi klinis. Hasil dari validasi klinis ini akan menentukan apakah *biomarker* tersebut bisa diintegrasikan dalam protokol diagnostik rutin untuk deteksi dini PDAC.

4. Pengembangan Alat Diagnostik

Jika *biomarker* protein dalam EV telah terbukti efektif melalui validasi klinis, langkah berikutnya adalah merancang alat diagnostik yang dapat digunakan secara luas di laboratorium klinis. Pengembangan ini bertujuan untuk menciptakan metode deteksi berbasis tes darah yang sederhana, cepat, dan akurat, sehingga memudahkan diagnosis PDAC tanpa memerlukan prosedur invasif.

Untuk memastikan efektivitasnya, alat diagnostik harus diuji pada berbagai sampel pasien dengan tingkat keparahan PDAC yang berbeda. Pengujian ini akan membantu menentukan batas deteksi *biomarker*, memastikan reproduibilitas hasil, serta menilai keandalan alat dalam

kondisi laboratorium yang berbeda. Selain itu, metode ini harus dioptimalkan agar sesuai dengan standar medis yang berlaku.

Setelah pengujian berhasil, alat diagnostik dapat dikembangkan lebih lanjut untuk digunakan secara luas dalam sistem pelayanan kesehatan. Dengan adanya tes darah berbasis EV, deteksi dini PDAC bisa menjadi lebih mudah diakses, meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan, serta mengurangi angka kematian akibat kanker pankreas.

Biomarker protein dalam EV merupakan alat yang menjanjikan untuk deteksi dini PDAC karena sifatnya yang non-invasif, stabil, dan spesifik terhadap kanker pankreas. Dengan mengisolasi EV dari cairan tubuh dan mengidentifikasi protein spesifik yang berhubungan dengan PDAC, deteksi dini dapat dilakukan dengan lebih akurat. Jika berhasil, metode ini dapat meningkatkan peluang deteksi PDAC pada tahap awal, sehingga meningkatkan prognosis dan tingkat kelangsungan hidup pasien.



BAB IX

APLIKASI NANOMATERIAL DALAM DIAGNOSIS KANKER PANKREAS

Nanomaterial sebagai Agen Kontras

Penggunaan nanomaterial sebagai agen kontras telah menjadi inovasi signifikan dalam pencitraan medis, terutama dalam meningkatkan sensitivitas dan akurasi deteksi tumor. Agen kontras konvensional, seperti berbasis gadolinium untuk MRI atau *iodinated contrast agents* untuk CT scan, memiliki keterbatasan dalam distribusi dan retensi dalam jaringan target. Nanopartikel menawarkan alternatif yang lebih unggul karena dapat didesain untuk meningkatkan biodistribusi, memperpanjang waktu retensi dalam jaringan tumor, dan mengurangi toksisitas sistemik (Hahn *et al.*, 2011).

Beberapa jenis nanopartikel telah dikembangkan sebagai agen kontras dalam pencitraan kanker pankreas. Misalnya, nanopartikel oksida besi (*iron oxide nanoparticles/IONP*) telah digunakan untuk meningkatkan

kontras MRI dengan menghasilkan perbedaan relaksasi proton yang lebih jelas dalam jaringan tumor dibandingkan jaringan sehat. Selain itu, nanopartikel yang dikombinasikan dengan bahan lain, seperti asam hialuronat (HA-Fe₃O₄-NP), telah dikembangkan untuk meningkatkan akumulasi spesifik di sel kanker melalui interaksi dengan reseptor CD44 yang diekspresikan secara berlebihan dalam tumor pankreas. Keunggulan utama nanomaterial sebagai agen kontras adalah:

1. Peningkatan sensitivitas dan resolusi pencitraan

Nanomaterial berperan penting dalam meningkatkan sensitivitas pencitraan kanker pankreas dengan memperjelas perbedaan antara jaringan tumor dan jaringan sehat. Dengan ukuran kecil dan sifat optik atau magnetik yang unik, nanopartikel seperti emas dan besi oksida dapat memperkuat sinyal dalam teknik pencitraan seperti MRI, CT scan, dan USG. Hal ini memungkinkan dokter mendeteksi tumor pankreas dengan lebih akurat, bahkan pada tahap awal yang sering sulit teridentifikasi dengan metode konvensional.

Selain itu, peningkatan resolusi pencitraan yang diberikan oleh nanomaterial membantu dalam pemetaan struktur tumor secara lebih rinci. Kejelasan yang lebih tinggi ini sangat penting dalam menentukan batas tumor serta perencanaannya sebelum prosedur bedah atau terapi lainnya. Dengan sensitivitas dan resolusi pencitraan yang lebih baik, nanomaterial berkontribusi dalam meningkatkan ketepatan diagnosis dan efektivitas strategi pengobatan kanker pankreas.

2. Retensi lebih lama dalam tumor

Nanomaterial memiliki keunggulan dalam mempertahankan keberadaannya di dalam tumor lebih lama dibandingkan agen kontras konvensional. Melalui mekanisme *enhanced permeability and retention (EPR) effect*, nanopartikel dapat menembus pembuluh darah abnormal di sekitar tumor dan terperangkap di dalamnya. Hal ini memungkinkan akumulasi selektif agen kontras di area kanker pankreas, sehingga menghasilkan pencitraan yang lebih jelas dan tahan lama tanpa perlu pemberian ulang dalam waktu singkat.

Retensi yang lebih lama ini memberikan keuntungan dalam prosedur pencitraan, karena dokter dapat memperoleh gambaran tumor dengan lebih stabil dan akurat. Selain itu, dengan berkurangnya kebutuhan untuk pemberian ulang agen kontras, pasien dapat mengalami lebih sedikit efek samping dan ketidaknyamanan. Dengan demikian, nanomaterial berkontribusi dalam meningkatkan efisiensi pencitraan kanker pankreas sekaligus mengurangi risiko yang terkait dengan penggunaan agen kontras secara berulang.

3. *Targeting* spesifik ke sel kanker pankreas

Nanomaterial dapat dimodifikasi dengan ligan atau antibodi spesifik yang menargetkan *biomarker* unik pada kanker pankreas, seperti mesothelin atau CA19-9. Dengan pendekatan ini, agen kontras dapat secara selektif berikatan dengan sel kanker tanpa mempengaruhi jaringan sehat, sehingga meningkatkan akurasi pencitraan. Hal ini memungkinkan deteksi tumor yang lebih presisi dan membantu dalam menentukan ukuran serta lokasi kanker dengan lebih jelas.

Kemampuan *targeting* yang spesifik ini juga bermanfaat dalam membedakan tumor dari jaringan sekitarnya, yang sering kali sulit dilakukan dengan metode pencitraan konvensional. Dengan demikian, dokter dapat membuat keputusan klinis yang lebih tepat dalam diagnosis dan perencanaan terapi, termasuk pemetaan area yang perlu ditangani dalam prosedur bedah atau terapi lainnya. Tabel 8 menunjukkan beberapa uji klinik terbaru yang berhubungan dengan pengobatan kanker pankreas dengan obat-obatan yang berbasis nanopartikel (baik yang masih aktif maupun yang sudah selesai) (Gu *et al.*, 2024).

Tabel 8. Uji klinis terbaru terkait dengan pengobatan kanker pankreas dengan obat-obatan berbasis nanopartikel (Diadaptasi dari MDPI, 2024).

#	NCT Number	Status	Interventions	Phases
1	NCT02336087	Active	Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation combined with Gemcitabine, Metformin	1
2	NCT02562716	Completed	Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation, Fluorouracil, Gemcitabine, Irinotecan, Oxaliplatin	2
3	NCT02194829	Completed	Nab-paclitaxel *, Gemcitabine	1, 2
4	NCT03410030	Completed	Paclitaxel protein-bound, Cisplatin, Gemcitabine	1, 2
5	NCT02707159	Completed	Drug: Nab paclitaxel, Gemcitabine	2
6	NCT02227940	Completed	Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation, Ceritinib, Cisplatin, Gemcitabine	1
7	NCT00920023	Completed	Superparamagnetic Iron Oxide Magnetic Resonance Imaging	4
8	NCT02178436	Completed	Nab paclitaxel *, Gemcitabine, Selinexor	2
0	NCT02620865	Completed	Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation, Biologicals: Aldesleukin, Antibody Therapy, Drugs: Fluorouracil, Gemcitabine, Irinotecan, Leucovorin Calcium, Oxaliplatin, Sargramostim	1 2
10	NCT01677559	Completed	Nab-Paclitaxel *	1
11	NCT03304210	Completed	PIPAC (Pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy) with Abraxane	1
12	NCT03910387	Active	Nab-paclitaxel *, Gemcitabine, Telotristat Ethyl	2

4. Biokompatibilitas yang lebih baik

Agen kontras konvensional seperti gadolinium berisiko menimbulkan efek toksik, terutama bagi pasien dengan gangguan ginjal atau kondisi kesehatan yang sudah melemah akibat kanker pankreas. Sebagai alternatif, nanomaterial berbasis polimer, lipid, atau silika memiliki tingkat biokompatibilitas yang lebih baik, sehingga dapat mengurangi potensi efek samping. Dengan sifat ini, nanopartikel dapat digunakan sebagai agen kontras yang lebih aman bagi pasien dengan kondisi medis yang rentan.

Di sisi lain, nanopartikel dapat dirancang agar mengalami degradasi secara alami dalam tubuh, sehingga mengurangi risiko akumulasi toksik dalam jangka panjang. Hal ini memberikan keuntungan besar

dalam aplikasi pencitraan medis, karena memungkinkan penggunaan agen kontras yang lebih efektif tanpa membahayakan kesehatan pasien.

5. Kemampuan multifungsi dalam pencitraan dan terapi

Nanomaterial tidak hanya meningkatkan kualitas pencitraan, tetapi juga dapat berfungsi sebagai alat terapi, memberikan keunggulan sebagai agen kontras dengan fungsi ganda. Contohnya, nanopartikel emas memiliki kemampuan untuk melakukan terapi fototermal, yang dapat menghancurkan sel kanker setelah proses pencitraan. Pendekatan ini memungkinkan pencitraan sekaligus pengobatan tumor secara langsung dan lebih terfokus.

Selain itu, nanopartikel liposomal dapat dimanfaatkan sebagai pembawa obat kemoterapi yang ditargetkan langsung ke lokasi tumor. Dengan menggabungkan pencitraan dan terapi dalam satu sistem, nanomaterial menawarkan pendekatan yang lebih efektif dan efisien dalam menangani kanker pankreas, memberikan manfaat tambahan dalam mengurangi efek samping dari terapi tradisional.

Dari segi keamanan, penggunaan nanomaterial sebagai agen kontras menunjukkan potensi yang lebih baik dibandingkan agen kontras konvensional. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa nanopartikel seperti IONP dapat dimetabolisme dan dikeluarkan secara alami tanpa menyebabkan efek toksik yang signifikan. Hal ini menjadikan nanomaterial sebagai solusi yang menjanjikan untuk aplikasi pencitraan klinis, khususnya dalam mendukung diagnosis dan pemantauan kanker pankreas.

Nanomaterial sebagai *Sensitizer Biomarker*

Nanomaterial telah banyak dimanfaatkan dalam bidang biomedis, termasuk sebagai *sensitizer biomarker* dalam berbagai teknik deteksi molekuler (Zhuo *et al.*, 2010). Dalam konteks kanker, termasuk kanker pankreas, sensitivitas *biomarker* sangat penting untuk memastikan deteksi dini dan pemantauan perkembangan penyakit secara akurat. Nanomaterial berperan dalam meningkatkan sensitivitas *biomarker* dengan memperkuat sinyal deteksi,

meningkatkan stabilitas *biomarker*, serta memungkinkan deteksi target pada konsentrasi yang sangat rendah.

Salah satu contoh penggunaan nanomaterial sebagai *sensitizer biomarker* adalah dalam teknik biosensor berbasis nanopartikel emas (*gold nanoparticles/GNP*). GNP memiliki sifat optik unik yang memungkinkan penguatan sinyal dalam deteksi *biomarker* melalui teknik seperti spektroskopi *Surface-Enhanced Raman Scattering* (SERS) dan *Surface Plasmon Resonance* (SPR). Dalam aplikasi klinis, GNP dapat dimodifikasi dengan antibodi spesifik untuk meningkatkan sensitivitas deteksi *biomarker* yang berhubungan dengan kanker pankreas, seperti circRNA atau protein spesifik tumor.

Selain nanopartikel emas, IONP juga digunakan sebagai *sensitizer biomarker* dalam pencitraan MRI. IONP dapat meningkatkan kontras pencitraan dengan memberikan respons magnetik yang lebih kuat terhadap medan magnet eksternal, sehingga memungkinkan deteksi *biomarker* kanker dalam jaringan tubuh dengan resolusi lebih tinggi. Kombinasi IONP dengan *biomarker* spesifik kanker memungkinkan identifikasi sel tumor secara lebih akurat dibandingkan metode pencitraan konvensional.

Adapun, keunggulan utama nanomaterial sebagai *sensitizer biomarker* yaitu:

1. Meningkatkan sinyal deteksi *biomarker*

Nanomaterial memiliki kemampuan untuk memperkuat sinyal deteksi *biomarker* dalam berbagai teknik analisis, termasuk spektroskopi, elektrokimia, dan pencitraan fluoresensi. Nanopartikel seperti emas, perak, atau karbon memiliki sifat optik dan elektronik unik yang memungkinkan amplifikasi sinyal *biomarker*, bahkan pada konsentrasi yang sangat rendah. Dengan peningkatan sinyal ini, deteksi *biomarker* kanker pankreas menjadi lebih sensitif, membantu dalam mengidentifikasi keberadaan tumor sejak tahap awal.

Di sisi lain, penggunaan nanomaterial sebagai *sensitizer* dapat mengatasi keterbatasan metode konvensional yang sering kali kurang sensitif terhadap *biomarker* dalam jumlah kecil. Dengan teknologi ini, proses diagnosis menjadi lebih akurat dan andal, sehingga

memungkinkan intervensi medis yang lebih cepat dan efektif. Hal ini sangat penting dalam kanker pankreas, yang sering kali baru terdeteksi pada stadium lanjut akibat rendahnya sensitivitas teknik deteksi standar.

2. Mempercepat dan meningkatkan akurasi pencitraan *biomarker*
Nanomaterial berfungsi sebagai sensitizer dalam teknik pencitraan molekuler dengan meningkatkan kontras dan resolusi gambar *biomarker* yang spesifik untuk kanker pankreas. Penggunaan nanopartikel berbasis besi oksida dalam MRI atau nanopartikel kuantum dalam pencitraan fluoresensi dapat memperjelas visibilitas *biomarker* tumor. Membantu menciptakan gambar yang lebih tajam dan mudah dianalisis, memungkinkan dokter untuk mengidentifikasi tumor dengan lebih akurat.

Peningkatan akurasi pencitraan ini sangat penting karena dapat mengurangi risiko kesalahan diagnosis yang sering terjadi pada kanker pankreas. Dengan gambaran yang lebih jelas dan terperinci, dokter dapat menentukan lokasi dan ukuran tumor dengan lebih tepat, yang pada gilirannya memungkinkan pemilihan terapi yang lebih efektif. Hal ini juga mempercepat proses diagnosis, memberi peluang lebih besar untuk pengobatan yang lebih tepat waktu dan sesuai kebutuhan pasien.

3. Meningkatkan spesifisitas interaksi dengan *biomarker* spesifik
Nanomaterial dapat dimodifikasi dengan ligan atau antibodi yang secara spesifik mengenali *biomarker* kanker pankreas, seperti CA19-9, mesothelin, atau KRASmut. Dengan adanya modifikasi ini, nanomaterial sebagai sensitizer mampu berinteraksi secara selektif dengan *biomarker* spesifik, meningkatkan efisiensi deteksi. Pengikatan yang lebih spesifik ini mengurangi kemungkinan interaksi dengan *biomarker* yang tidak relevan, sehingga menghasilkan deteksi yang lebih akurat.

Keunggulan ini sangat penting dalam menghindari hasil positif atau negatif palsu yang sering menjadi tantangan dalam diagnosis kanker pankreas. Dengan spesifisitas yang lebih tinggi, metode berbasis nanomaterial dapat memberikan hasil yang lebih andal, memungkinkan dokter untuk membuat keputusan klinis yang lebih tepat. Hal ini

juga membantu dalam pemantauan terapi, memastikan bahwa perubahan *biomarker* benar-benar mencerminkan respons pasien terhadap pengobatan yang diberikan.

4. Memfasilitasi deteksi *multiplex* untuk analisis *biomarker* yang lebih komprehensif

Nanomaterial memungkinkan deteksi *multiplex*, yaitu kemampuan untuk menganalisis beberapa *biomarker* kanker secara simultan dalam satu sampel. Dengan memanfaatkan berbagai nanopartikel yang dikombinasikan dengan pewarna fluoresensi atau label unik lainnya, *biomarker* seperti CA19-9, mesothelin, dan KRASmut dapat dideteksi secara bersamaan. Pendekatan ini meningkatkan efisiensi diagnostik dengan mengurangi kebutuhan untuk melakukan beberapa tes terpisah, sehingga mempercepat proses identifikasi kanker pankreas.

Kemampuan deteksi *multiplex* ini memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang status penyakit pasien. Dengan memperoleh informasi dari beberapa *biomarker* sekaligus, dokter dapat menentukan strategi terapi yang lebih tepat dan personalisasi perawatan sesuai dengan karakteristik molekuler tumor. Hal ini penting untuk meningkatkan keberhasilan terapi, terutama dalam kanker pankreas yang memiliki heterogenitas biologis tinggi dan respons yang bervariasi terhadap pengobatan.

5. Meningkatkan stabilitas dan daya tahan *biomarker* dalam sistem biologis

Biomarker kanker pankreas, seperti protein atau RNA spesifik, sering kali mengalami degradasi cepat dalam cairan tubuh akibat enzim protease atau RNase. Hal ini dapat menyebabkan hilangnya sinyal *biomarker* sebelum dapat dideteksi, mengurangi akurasi dan sensitivitas uji diagnostik. Nanomaterial berperan sebagai pelindung dengan membentuk lapisan perlindungan di sekitar *biomarker*, mencegah degradasi prematur, dan memastikan keberadaan *biomarker* tetap terdeteksi selama analisis berlangsung.

Selain itu, nanopartikel berbasis polimer atau liposom dapat berfungsi sebagai sistem penghantaran yang menjaga stabilitas

biomarker dalam kondisi biologis yang kompleks. Dengan membungkus biomarker dalam struktur nano, bahan ini tidak hanya memperpanjang waktu deteksi, tetapi juga meningkatkan bioavailabilitas *biomarker* dalam sampel klinis. Hal ini memungkinkan identifikasi *biomarker* pada pasien dengan kondisi lanjut, di mana konsentrasi *biomarker* sering kali lebih rendah dan sulit terdeteksi dengan metode konvensional.

Keunggulan ini sangat penting dalam konteks kanker pankreas, yang sering terdiagnosis pada tahap akhir akibat kurangnya *biomarker* yang stabil untuk deteksi dini. Dengan meningkatkan stabilitas dan daya tahan *biomarker* dalam sistem biologis, nanomaterial memungkinkan deteksi yang lebih akurat dan andal, membuka peluang untuk intervensi medis yang lebih cepat dan tepat sasaran.

Nanomaterial sebagai *sensitizer biomarker* memberikan keunggulan dalam meningkatkan sensitivitas, spesifisitas, dan keakuratan deteksi *biomarker* kanker pankreas. Dengan kemampuannya untuk memperkuat sinyal, meningkatkan stabilitas *biomarker*, serta memungkinkan deteksi yang lebih cepat dan spesifik, nanomaterial berkontribusi pada kemajuan teknologi diagnostik yang lebih presisi. Hal ini tidak hanya membantu dalam diagnosis dini kanker pankreas tetapi juga dalam pemantauan efektivitas terapi yang diberikan kepada pasien.

Nanomaterial sebagai *Probe* Diagnostik untuk Kanker Pankreas

Nanomaterial telah menjadi komponen kunci dalam pengembangan *probe* diagnostik untuk kanker pankreas (Kumar *et al.*, 2008). Dengan sifat uniknya, seperti ukuran nano, luas permukaan yang besar, dan kemampuan untuk dimodifikasi secara spesifik, nanomaterial memungkinkan deteksi *biomarker* kanker dengan sensitivitas tinggi. Dalam diagnosis kanker pankreas, nanomaterial dapat digunakan dalam berbagai teknik pencitraan dan biosensing untuk meningkatkan akurasi serta spesifisitas deteksi sel tumor dan *biomarker* spesifik.

Salah satu pendekatan utama dalam penggunaan nanomaterial sebagai *probe* diagnostik adalah dalam teknik pencitraan GNP. GNP dapat berfungsi sebagai kontras dalam pencitraan optik, yang memungkinkan identifikasi *biomarker* kanker dengan sensitivitas tinggi. GNP juga dapat dikonjugasi dengan antibodi atau aptamer spesifik yang menargetkan *biomarker* kanker pankreas, sehingga meningkatkan deteksi sel kanker pada tahap awal.

Selain GNP, IONP juga telah banyak digunakan dalam pencitraan berbasis MRI. IONP berfungsi sebagai agen kontras yang dapat meningkatkan resolusi pencitraan tumor pankreas, memungkinkan visualisasi jaringan kanker dengan lebih jelas. Dengan modifikasi permukaan menggunakan ligan spesifik, IONP dapat menargetkan *biomarker* tertentu, atau protein tumor spesifik, sehingga meningkatkan akurasi diagnostik.

Teknologi berbasis kuantum dot (*quantum dots*/QD) juga semakin berkembang sebagai *probe* diagnostik dalam deteksi PC. QD memiliki sifat fluoresensi yang sangat stabil dan dapat dimanfaatkan dalam teknik pencitraan optik untuk mendeteksi ekspresi *biomarker* kanker. Dengan kemampuan *multiplexing*, QD dapat digunakan untuk mendeteksi beberapa *biomarker* secara simultan, memungkinkan diagnosis yang lebih komprehensif.

Pemanfaatan nanomaterial sebagai *probe* diagnostik untuk kanker pankreas memberikan keuntungan diantaranya yaitu:

1. Meningkatkan spesifisitas dalam deteksi *biomarker*

Nanomaterial memiliki kemampuan untuk meningkatkan spesifisitas dalam deteksi *biomarker* kanker pankreas dengan cara yang lebih presisi dibandingkan metode konvensional. Dengan modifikasi permukaan, nanopartikel dapat difungsionalisasi menggunakan ligan atau antibodi yang secara selektif mengenali *biomarker* spesifik seperti CA19-9 atau mesothelin. Hal ini memungkinkan deteksi yang lebih terarah, sehingga mengurangi interaksi yang tidak diinginkan dengan *biomarker* lain dalam tubuh.

Keunggulan spesifisitas ini membantu dalam menghindari hasil positif palsu yang dapat menyebabkan kesalahan diagnosis. Dalam banyak kasus, metode konvensional masih mengalami tantangan

dalam membedakan *biomarker* kanker dari *biomarker* yang berasal dari kondisi inflamasi atau penyakit lain. Dengan penggunaan nanomaterial, risiko misdiagnosis dapat ditekan, sehingga dokter dapat mengambil keputusan yang lebih tepat dalam menentukan strategi terapi bagi pasien.

Selain itu, peningkatan spesifisitas dalam deteksi *biomarker* juga berkontribusi pada efisiensi dalam pemantauan perkembangan kanker. Dengan sinyal yang lebih akurat dan spesifik, nanomaterial dapat digunakan untuk menilai respons pasien terhadap terapi yang sedang dijalani. Dengan demikian, pengobatan dapat lebih disesuaikan dengan kondisi individu, meningkatkan efektivitas terapi, dan mengurangi risiko efek samping yang tidak perlu.

2. Memungkinkan pemantauan perkembangan tumor secara *real-time*
Nanomaterial memungkinkan pemantauan perkembangan tumor secara *real-time* dengan memberikan sinyal optik atau magnetik yang dapat dideteksi secara non-invasif. Misalnya, nanopartikel fluoresen dapat digunakan dalam teknik pencitraan untuk mengamati perubahan ukuran, lokasi, dan aktivitas tumor dalam tubuh pasien. Dengan metode ini, dokter dapat memantau respons tumor terhadap terapi secara langsung tanpa harus melakukan prosedur invasif seperti biopsi berulang.

Keunggulan pemantauan *real-time* ini sangat penting dalam menyesuaikan strategi pengobatan kanker pankreas. Jika terapi yang diberikan tidak menunjukkan hasil yang optimal, dokter dapat segera melakukan modifikasi pada jenis atau dosis pengobatan sebelum kondisi pasien semakin memburuk. Hal ini juga membantu dalam menghindari efek samping yang tidak perlu akibat terapi yang tidak efektif, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien selama menjalani perawatan.

Selain itu, teknologi ini memungkinkan deteksi dini terhadap kemungkinan kekambuhan kanker setelah terapi. Dengan pemantauan yang terus-menerus, tanda-tanda awal pertumbuhan kembali sel kanker dapat diidentifikasi lebih cepat, memungkinkan intervensi

segera sebelum tumor berkembang lebih lanjut. Dengan demikian, pemanfaatan nanomaterial sebagai *probe* diagnostik tidak hanya meningkatkan akurasi deteksi awal tetapi juga mendukung pengelolaan kanker pankreas dalam jangka panjang.

3. Mengurangi paparan radiasi dalam diagnostik

Penggunaan nanomaterial sebagai *probe* diagnostik memungkinkan pengurangan paparan radiasi dalam prosedur pencitraan kanker pankreas. Teknik konvensional seperti CT scan atau PET scan menggunakan radiasi ionisasi yang dapat meningkatkan risiko efek samping, terutama bagi pasien yang memerlukan pemantauan jangka panjang. Dengan teknologi berbasis nanomaterial, seperti pencitraan fluoresensi atau MRI menggunakan nanopartikel besi oksida, diagnosis dapat dilakukan tanpa menambah beban radiasi bagi pasien.

Nanopartikel dengan sifat optik atau magnetik dapat memberikan kontras tinggi dalam pencitraan tanpa memerlukan radiasi berbahaya. Misalnya, nanopartikel kuantum dapat digunakan dalam pencitraan fluoresensi untuk mendeteksi *biomarker* spesifik kanker pankreas dengan resolusi tinggi. Selain itu, penggunaan agen kontras berbasis besi oksida dalam MRI memungkinkan visualisasi tumor secara jelas tanpa efek samping yang berhubungan dengan radiasi.

Keunggulan ini sangat penting dalam perawatan pasien yang membutuhkan pemantauan berkala. Dengan metode berbasis nanomaterial, pasien dapat menjalani diagnosis berulang tanpa meningkatkan risiko paparan radiasi kumulatif. Hal ini tidak hanya meningkatkan keamanan prosedur diagnostik, tetapi juga memberikan kenyamanan lebih bagi pasien dalam menjalani pengobatan kanker pankreas.

4. Memungkinkan deteksi kanker pankreas di stadium awal

Deteksi kanker pankreas pada stadium awal sangat penting untuk meningkatkan peluang kesembuhan pasien, tetapi metode konvensional sering kali gagal mengenali keberadaan tumor pada tahap awal. Nanomaterial sebagai *probe* diagnostik dapat meningkatkan sensitivitas dalam mendeteksi *biomarker* spesifik kanker pankreas, seperti CA19-9 atau KRASmut, bahkan dalam konsentrasi yang sangat rendah. Dengan

teknologi ini, kanker dapat teridentifikasi lebih dini sebelum berkembang menjadi lebih agresif.

Salah satu contoh penerapan nanomaterial dalam deteksi dini adalah biosensor berbasis nanopartikel emas atau karbon, yang dapat mengukur perubahan kadar *biomarker* dalam darah dengan akurasi tinggi. Selain itu, nanopartikel dengan sifat optik atau magnetik dapat memperkuat sinyal pencitraan molekuler, memungkinkan dokter untuk mendeteksi tumor yang masih berukuran sangat kecil. Keunggulan ini memberikan kejelasan diagnostik yang lebih baik dibandingkan metode konvensional seperti USG atau CT scan.

Dengan deteksi lebih awal, pasien memiliki lebih banyak pilihan terapi yang kurang invasif dan lebih efektif. Intervensi dini dapat meningkatkan tingkat keberhasilan pengobatan dan mengurangi komplikasi yang sering terjadi pada kanker pankreas stadium lanjut. Oleh karena itu, pemanfaatan nanomaterial dalam deteksi dini kanker pankreas menjadi strategi yang menjanjikan dalam meningkatkan prognosis pasien.

5. Dapat dikombinasikan dengan teknologi AI untuk analisis data medis. Pemanfaatan nanomaterial dalam pencitraan atau deteksi *biomarker* menghasilkan data medis yang sangat besar dan kompleks, yang memerlukan analisis cermat untuk mendapatkan wawasan yang berguna. Dengan integrasi AI, data ini dapat diproses lebih cepat dan dengan akurasi yang lebih tinggi. AI mampu mengenali pola dalam citra atau *biomarker* yang mungkin tidak terlihat oleh dokter secara manual, seperti perubahan halus pada ukuran atau aktivitas tumor, yang sangat berguna dalam deteksi kanker pankreas.

Selain itu, AI dapat membantu dalam mengoptimalkan pengolahan data dari berbagai modalitas pencitraan, seperti MRI atau CT scan berbasis nanomaterial. Teknologi ini tidak hanya mempercepat diagnosis, tetapi juga memfasilitasi penentuan keputusan terapeutik yang lebih tepat, karena AI dapat menyediakan rekomendasi yang lebih objektif berdasarkan analisis data yang mendalam. Kombinasi antara nanomaterial dan AI membuka jalan untuk pendekatan yang lebih

canggih dalam manajemen kanker pankreas, dengan tujuan meningkatkan akurasi diagnosis dan efektivitas pengobatan.

Dengan terus berkembangnya teknologi nanomedis, diharapkan metode berbasis nanomaterial ini dapat menjadi standar dalam deteksi dini dan pemantauan perkembangan kanker pankreas, sehingga meningkatkan peluang terapi yang lebih efektif bagi pasien.



BAB X

TARGETED THERAPY PADA KANKER PANKREAS

Terapi Sitotoksik

Terapi sitotoksik merupakan salah satu pendekatan utama dalam pengobatan kanker pankreas, terutama bagi pasien yang tidak dapat menjalani operasi (O'Reilly *et al.*, 2007). Terapi ini menggunakan agen kemoterapi yang bertujuan untuk membunuh sel kanker dengan mengganggu proses replikasi seluler. Kanker pankreas memiliki tingkat keganasan yang tinggi dan sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut, sehingga terapi sitotoksik menjadi pilihan utama untuk memperlambat pertumbuhan tumor dan meningkatkan harapan hidup pasien.

Beberapa agen kemoterapi yang umum digunakan dalam terapi sitotoksik kanker pankreas adalah:

1. *Gemcitabine*

Gemcitabine adalah salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan untuk kanker pankreas. Sebagai analog nukleosida,

gemcitabine dimetabolisme menjadi bentuk aktif yang menghambat sintesis DNA melalui inhibisi enzim ribonukleotida reduktase dan integrasi dalam rantai DNA yang sedang berkembang. Hal ini mengarah pada penghentian sintesis DNA dan akhirnya menyebabkan apoptosis pada sel kanker.

Gemcitabine telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan kanker pankreas metastatik, baik sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi dengan agen lainnya. Meskipun efektif, *gemcitabine* seringkali menunjukkan keterbatasan dalam hal efektivitas jangka panjang, terutama karena resistensi yang dapat berkembang pada sel-sel kanker.

2. 5-FU

5-FU adalah agen antimetabolit yang bekerja dengan menghambat sintesis DNA dan RNA dalam sel kanker. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan enzim timidilat sintase, yang berperan dalam produksi timidin, salah satu komponen esensial DNA. Dengan terganggunya sintesis DNA, sel kanker mengalami kesulitan dalam bereplikasi, yang pada akhirnya menyebabkan apoptosis.

Dalam pengobatan kanker pankreas, 5-FU sering digunakan dalam kombinasi dengan agen kemoterapi lain untuk meningkatkan efektivitas terapi. Salah satu regimen yang umum digunakan adalah *folfirinox*, yang terdiri dari 5-FU, leucovorin, irinotecan, dan oxaliplatin. Kombinasi ini telah terbukti memberikan manfaat yang lebih besar dalam memperpanjang kelangsungan hidup pasien dibandingkan terapi tunggal dengan *gemcitabine*, terutama pada pasien dengan kondisi fisik yang masih cukup baik untuk menoleransi terapi intensif.

Meskipun efektif, terapi berbasis 5-FU juga memiliki profil efek samping yang lebih signifikan, terutama dalam kombinasi seperti *folfirinox*. Pasien yang menjalani terapi ini sering mengalami efek samping seperti mual, muntah, diare, penurunan sel darah, serta neuropati perifer akibat penggunaan oxaliplatin. Oleh karena itu, pemantauan ketat dan manajemen efek samping sangat penting dalam memastikan keberlanjutan pengobatan serta menjaga kualitas hidup pasien.

3. *Folfirinox*

Folfirinox adalah regimen kemoterapi kombinasi yang digunakan dalam pengobatan kanker pankreas metastatik. Regimen ini terdiri dari empat agen kemoterapi utama, seperti 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, dan irinotecan. 5-FU berfungsi menghambat sintesis DNA dan RNA, sementara leucovorin meningkatkan efektivitas 5-FU. Oxaliplatin bekerja dengan menginduksi kerusakan DNA dalam sel kanker, dan irinotecan menghambat enzim topoisomerase I, yang berperan dalam replikasi DNA. Kombinasi mekanisme ini membuat *folfirinox* menjadi salah satu terapi yang lebih agresif dalam menangani kanker pankreas metastatik.

Penelitian menunjukkan bahwa *folfirinox* memberikan manfaat signifikan dalam meningkatkan kelangsungan hidup pasien dibandingkan dengan terapi tunggal *gemcitabine*. Regimen ini terbukti lebih efektif dalam mengurangi pertumbuhan tumor dan memperpanjang masa hidup pasien dengan kanker pankreas stadium lanjut. Namun, karena intensitasnya yang tinggi, terapi ini hanya direkomendasikan bagi pasien yang memiliki kondisi fisik yang masih cukup baik untuk menoleransi efek sampingnya.

Meskipun efektif, *folfirinox* memiliki profil efek samping yang lebih berat dibandingkan *gemcitabine*. Pasien yang menjalani terapi ini sering mengalami mielosupresi, yang menyebabkan penurunan jumlah sel darah putih, merah, dan trombosit, meningkatkan risiko infeksi, anemia, dan perdarahan. Selain itu, neuropati akibat oxaliplatin dan gangguan pencernaan seperti diare dan mual juga sering terjadi. Oleh karena itu, pemantauan ketat dan strategi manajemen efek samping sangat penting dalam memastikan keberhasilan terapi dan kualitas hidup pasien.

Meskipun terapi sitotoksik efektif dalam menghambat pertumbuhan tumor, resistensi obat sering menjadi tantangan utama dalam pengobatan kanker pankreas. Sel kanker dapat mengembangkan mekanisme perlindungan terhadap agen kemoterapi, yang mengurangi efektivitas terapi. Oleh karena itu, strategi baru, seperti penggunaan nanopartikel untuk

meningkatkan pengantaran obat dan kombinasi dengan terapi target, sedang dikembangkan untuk mengatasi resistensi dan meningkatkan keberhasilan terapi sitotoksik dalam kanker pankreas.

Terapi Pemeliharaan (*Maintenance Therapy*)

Terapi pemeliharaan merupakan pendekatan yang diterapkan setelah terapi induksi awal menunjukkan efektivitas dalam mengendalikan kanker pankreas. Pendekatan ini bertujuan untuk mempertahankan respons terhadap pengobatan, memperlambat perkembangan penyakit, serta mengurangi toksisitas yang mungkin muncul akibat kemoterapi jangka panjang. Dalam beberapa kasus, terapi pemeliharaan dapat memberikan kesempatan bagi pasien untuk menjalani pengobatan dengan efek samping yang lebih ringan, sehingga kualitas hidup tetap terjaga (Lisa *et al.*, 2021).

Pendekatan terapi pemeliharaan dapat mencakup penggunaan agen kemoterapi dosis rendah, *targeted therapy*, atau imunoterapi. Salah satu contoh yang sedang banyak diteliti adalah penggunaan inhibitor PARP, seperti olaparib, untuk pasien dengan mutasi *BRCA* yang telah menunjukkan respons terhadap kemoterapi berbasis platinum. Selain itu, kombinasi *targeted therapy* dengan agen lain juga menjadi strategi yang diharapkan dapat memperpanjang periode kontrol penyakit tanpa menimbulkan efek samping yang signifikan.

Meskipun terapi pemeliharaan menjanjikan manfaat dalam memperpanjang kelangsungan hidup pasien, tantangan tetap ada, terutama dalam hal resistensi terhadap terapi dan efek samping jangka panjang. Beberapa pasien mungkin mengalami kelelahan kronis, gangguan hematologi, atau gangguan fungsi organ yang memerlukan pemantauan ketat oleh tim medis. Oleh karena itu, keputusan untuk melanjutkan terapi pemeliharaan harus dipertimbangkan berdasarkan evaluasi menyeluruh terhadap kondisi pasien, termasuk respons terhadap terapi sebelumnya dan potensi risiko efek samping.

Seiring dengan berkembangnya penelitian dalam bidang onkologi, terapi pemeliharaan semakin mendapat perhatian sebagai strategi yang dapat meningkatkan prognosis pasien kanker pankreas. Dengan pendekatan

yang lebih personalisasi dan berbasis *biomarker*, diharapkan terapi ini dapat memberikan manfaat optimal dalam memperpanjang kendali terhadap penyakit sekaligus mempertahankan kualitas hidup pasien.

Pengobatan Presisi (*Precision Medicine*)

Pengobatan presisi merupakan pendekatan pengobatan yang disesuaikan dengan karakteristik genetik dan molekuler spesifik dari tumor kanker pankreas (Beatrice *et al.*, 2024). Tidak seperti terapi konvensional yang diberikan secara umum, *targeted therapy* berfokus pada molekul tertentu yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker, seperti mutasi gen atau perubahan protein dalam sel kanker. Pendekatan ini bertujuan untuk memberikan pengobatan yang lebih tepat sasaran, mengurangi efek samping, dan meningkatkan efektivitas terapi dengan meminimalkan kerusakan pada sel sehat.

Salah satu strategi *targeted therapy* dalam kanker pankreas adalah penghambatan *epidermal growth factor receptor* (EGFR), yang berperan dalam proliferasi sel kanker. Obat seperti cetuximab dan panitumumab dikembangkan untuk menghambat jalur sinyal EGFR, sehingga menghambat pertumbuhan tumor. Selain itu, inhibitor PARP seperti olaparib digunakan untuk pasien dengan mutasi *BRCA*, yang membuat sel kanker lebih rentan terhadap terapi berbasis platinum atau penghambatan perbaikan DNA. Terapi ini menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan respons pengobatan dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien tertentu.

Fusi gen *neurotrophic tropomyosin-receptor kinase* (*NTRK*) telah diketahui dapat berperan dalam onkogenesis kanker pankreas, walaupun prevalensinya rendah. Beberapa inhibitor *NTRK*, yaitu larotrectinib, entrectinib, dan repotrectinib, telah disetujui FDA sebagai *targeted therapy* pada pasien kanker dengan fusi gen *NTRK* pada jaringan tumornya (agnostik). National Comprehensive Cancer Network merekomendasikan penggunaan larotrectinib dan entrectinib sebagai opsi terapi target lini pertama maupun lanjutan pada pasien kanker pankreas dengan fusi gen *NTRK* (Gupta *et al.*, 2022; Cocco *et al.*, 2019; National Comprehensive Cancer Network, 2025).

Efektivitas *targeted therapy* sangat bergantung pada keberadaan *biomarker* spesifik dalam tumor pasien. Misalnya, mutasi pada gen *KRAS*, *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)*, atau ekspresi berlebih *HER2* dapat mempengaruhi pilihan terapi yang optimal. Dengan begitu, pengujian molekuler terhadap sampel tumor menjadi langkah penting sebelum memulai *targeted therapy*. Namun, tantangan utama dalam pendekatan ini adalah munculnya resistensi terhadap terapi, di mana sel kanker dapat beradaptasi dan menghindari efek pengobatan. Untuk mengatasi hal ini, terapi kombinasi yang menggabungkan *targeted therapy* dengan kemoterapi atau imunoterapi sedang dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko resistensi.

Meskipun *targeted therapy* menjanjikan hasil yang lebih baik, penerapannya masih terbatas oleh faktor biaya dan ketersediaan obat. Selain itu, tidak semua pasien memiliki mutasi atau ekspresi molekuler yang dapat ditargetkan oleh terapi ini. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menemukan lebih banyak target molekuler dan mengembangkan terapi yang lebih luas bagi pasien kanker pankreas. Dengan kemajuan dalam teknologi diagnostik dan pengobatan, *targeted therapy* diharapkan dapat memberikan pendekatan yang lebih personal dan efektif, meningkatkan kualitas hidup, serta memperpanjang harapan hidup pasien kanker pankreas.



BAB XI

IMUNOTERAPI DALAM KANKER PANKREAS

Jenis Pengobatan Imunoterapi dalam Kanker Pankreas

Jenis pengobatan imunoterapi dalam kanker pankreas mencakup berbagai strategi yang bertujuan untuk meningkatkan respons sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan sel kanker. Berikut adalah beberapa strategi imunoterapi yang digunakan dalam kanker pankreas.

1. *Immune checkpoint inhibitor*

Immune checkpoint inhibitor bekerja dengan menghalangi protein yang menghambat aktivasi sel T, sehingga memungkinkan sistem imun menyerang kanker dengan lebih efektif (Chen *et al.*, 2022). Beberapa jenis inhibitor yang digunakan dalam kanker pankreas meliputi:

a. Anti-PD-1 dan Anti-PD-L1

Anti-PD-1 dan Anti-PD-L1 adalah *immune checkpoint inhibitor* yang membantu mengaktifkan kembali sel T untuk menyerang

kanker pankreas. PD-1 adalah reseptor pada sel T yang, ketika berikatan dengan PD-L1 yang diekspresikan oleh sel kanker, menekan respons imun.

Inhibitor seperti pembrolizumab, nivolumab, dan dostarlimab-gxly (anti-PD-1) serta atezolizumab dan durvalumab (anti-PD-L1) menghambat interaksi ini, memungkinkan sistem imun mengenali dan menghancurkan sel kanker. Namun, efektivitasnya dalam kanker pankreas masih terbatas karena TME yang sangat immunosupresif. Status instabilitas mikrosatelit atau defisiensi dMMR penting untuk diketahui sebelum pemberian obat-obat tersebut, di mana obat-obat ini direkomendasikan untuk pasien kanker dengan MSI-H atau dMMR.

b. *Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA-4)*

Anti-CTLA-4 adalah jenis *immune checkpoint inhibitor* yang bertujuan untuk meningkatkan aktivasi sel T dalam melawan kanker pankreas. Anti-CTLA-4 bekerja dengan menghambat protein CTLA-4, yang berfungsi menekan aktivasi sel T.

Dalam kanker pankreas, CTLA-4 mengurangi kemampuan sistem imun untuk melawan tumor. Ipilimumab adalah contoh obat yang menargetkan CTLA-4, meningkatkan aktivitas sel T terhadap kanker. Namun, terapi ini lebih efektif jika dikombinasikan dengan inhibitor PD-1 atau PD-L1 karena kanker pankreas memiliki mekanisme immunosupresif yang kompleks.

2. *Imunoterapi Sel T Chimeric Antigen Receptor (CAR)*

Terapi ini melibatkan rekayasa genetika pada sel T pasien agar dapat secara spesifik mengenali dan menyerang sel kanker pankreas. Beberapa target potensial dalam kanker pankreas meliputi:

a. CEA

CEA adalah protein yang secara normal ditemukan dalam jaringan janin dan dapat diekspresikan dalam jumlah tinggi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Dalam konteks imunoterapi, CEA menjadi target penting dalam pengembangan terapi berbasis sel T CAR. Sel T CAR adalah sel T yang telah dimodifikasi

secara genetik untuk mengenali antigen spesifik pada sel kanker, dalam hal ini CEA, sehingga mampu menyerang dan menghancurkan sel kanker pankreas dengan lebih efisien.

Imunoterapi sel T CAR yang menargetkan CEA berpotensi meningkatkan respons imun terhadap kanker pankreas, dengan mengarahkan sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker yang mengandung CEA.

Sel T yang dimodifikasi ini dapat diambil dari pasien, diubah di laboratorium untuk mengekspresikan reseptor yang mengarah ke CEA, dan kemudian diperkenalkan kembali ke tubuh pasien untuk menyerang sel kanker yang mengandung antigen tersebut. Pendekatan ini berfokus pada peningkatan spesifisitas dan efektivitas terapi dibandingkan dengan terapi konvensional.

Selain sel T CAR, antibodi monoklonal yang menargetkan CEA juga sedang dikembangkan sebagai bagian dari imunoterapi. Antibodi ini dirancang untuk mengikat CEA pada sel kanker pankreas dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh untuk menghancurkan sel-sel kanker tersebut. Pendekatan ini berpotensi digunakan baik sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi dengan terapi lain, seperti kemoterapi atau terapi target, untuk meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas yang lebih agresif.

b. Mesothelin

Mesothelin adalah protein membran yang diekspresikan dalam jumlah tinggi pada kanker pankreas dan beberapa jenis kanker lainnya, menjadikannya target potensial untuk imunoterapi. Meskipun fungsi fisiologisnya belum sepenuhnya dipahami, tingginya ekspresi mesothelin pada sel kanker membuatnya menjadi sasaran yang ideal untuk terapi yang lebih spesifik.

Salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan adalah imunoterapi sel T CAR, yang melibatkan modifikasi sel T untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker yang mengekspresikan

mesothelin. Terapi ini berpotensi meningkatkan spesifisitas dalam menyerang sel kanker tanpa merusak sel sehat di sekitarnya.

Selain itu, vaksin kanker yang menargetkan mesothelin juga sedang diuji. Vaksin ini dirancang untuk merangsang sistem kekebalan tubuh agar lebih efisien dalam mengenali dan menyerang sel kanker yang mengekspresikan mesothelin, memberikan alternatif bagi pasien yang tidak merespons terapi konvensional.

c. *Receptor Tyrosine Kinase-Like Orphan Receptor 1 (ROR1)*

ROR1 adalah reseptor tirosin kinase yang memiliki peran penting dalam perkembangan embrio, tetapi ekspresinya sangat terbatas pada jaringan dewasa normal. ROR1 hanya ditemukan pada tingkat rendah atau tidak ada sama sekali pada jaringan sehat, namun pada kanker pankreas, reseptor ini dapat diekspresikan kembali, berperan dalam proliferasi dan metastasis sel kanker.

Karena ekspresinya yang terbatas pada jaringan normal, ROR1 menjadi target yang sangat menarik untuk terapi kanker. Terapi berbasis antibodi dan terapi sel T CAR yang menargetkan ROR1 sedang dikembangkan untuk mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker yang mengekspresikan reseptor ini, memberikan pendekatan yang lebih spesifik dan mengurangi kerusakan pada sel sehat di sekitar tumor.

Pendekatan ini berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas, dengan terapi yang lebih tepat sasaran. Dengan menargetkan ROR1, terapi dapat memberikan dampak lebih besar dalam mengendalikan pertumbuhan tumor dan mengurangi risiko penyebarannya, terutama bagi pasien dengan kanker pankreas stadium lanjut.

d. *Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM)*

EpCAM adalah molekul adhesi yang ditemukan pada permukaan sel epitel, termasuk sel kanker pankreas. Molekul ini berperan dalam proses proliferasi dan migrasi sel kanker, yang mendukung perkembangan dan penyebaran tumor. EpCAM diekspresikan dalam jumlah yang tinggi pada banyak jenis kanker epitel,

termasuk kanker pankreas, yang menjadikannya target potensial untuk terapi berbasis imun.

Imunoterapi yang menargetkan EpCAM, seperti antibodi monoklonal dan terapi sel T CAR, sedang dikembangkan untuk meningkatkan respons imun terhadap kanker pankreas. Terapi ini bertujuan untuk menghambat pengikatan EpCAM pada sel kanker, yang pada gilirannya dapat mengurangi kemampuan sel kanker untuk berkembang dan menyebar. Pendekatan ini memberikan potensi untuk meningkatkan pengobatan kanker pankreas dengan cara yang lebih selektif.

Melalui terapi yang menargetkan EpCAM, diharapkan dapat dicapai pengendalian yang lebih baik terhadap tumor pankreas dan mencegah metastasis. Penggunaan antibodi monoklonal dan terapi sel T CAR yang spesifik terhadap EpCAM dapat menawarkan pendekatan yang lebih tepat dalam mengatasi kanker pankreas, dengan meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat sekitar tumor.

3. Vaksin kanker

Vaksin kanker bertujuan untuk merangsang sistem imun agar mengenali dan menyerang sel kanker. Beberapa contoh vaksin yang sedang dikembangkan adalah:

a. GVAX

GVAX adalah vaksin kanker pankreas yang dikembangkan dengan menggunakan sel tumor yang telah dimodifikasi secara genetik untuk mengekspresikan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). GM-CSF berfungsi untuk meningkatkan aktivasi sel dendritik, yang merupakan sel imun yang bertanggung jawab untuk mengenali dan mempresentasikan antigen tumor kepada sel T. Tujuan dari vaksin ini adalah untuk melatih sistem imun untuk mengenali dan menyerang sel-sel kanker pankreas dengan lebih efisien.

Dengan meningkatkan respons imun terhadap tumor, GVAX berupaya memperkuat kemampuan tubuh dalam melawan kanker

pankreas. Vaksin ini memberikan stimulus bagi sistem imun untuk mengenali kanker sebagai ancaman dan merespons secara lebih terarah. Hal ini penting dalam konteks kanker pankreas yang sering kali sulit terdeteksi dan dirawat pada tahap awal. Oleh karena itu, GVAX berpotensi meningkatkan prognosis pasien dengan merangsang kekebalan tubuh untuk menyerang sel kanker.

GVAX sering kali dikombinasikan dengan terapi imun lainnya untuk meningkatkan efektivitasnya. Kolaborasi dengan terapi berbasis antibodi monoklonal atau sel T CAR, misalnya, dapat meningkatkan kemampuan vaksin dalam mengatasi kanker pankreas. Dengan kombinasi ini, diharapkan dapat tercapai terapi yang lebih optimal dan membawa dampak yang lebih besar dalam pengobatan kanker pankreas yang agresif. Hingga saat ini, penggunaan GVAX untuk terapi kanker pankreas masih dalam tahap uji klinis untuk menguji efektivitas dan keamanannya (Yoon *et al.*, 2021).

b. Vaksin dendritik

Vaksin dendritik merupakan jenis vaksin yang menggunakan sel dendritik pasien yang telah dipaparkan dengan antigen tumor. Sel dendritik ini kemudian dikembalikan ke dalam tubuh pasien untuk merangsang respons imun yang lebih spesifik terhadap kanker. Sel dendritik memiliki peran penting dalam sistem imun, yaitu sebagai pengantar antigen kepada sel T, yang pada gilirannya akan mengaktifkan respons imun tubuh untuk menyerang sel kanker pankreas.

Vaksin ini bertujuan untuk mengatasi tantangan TME yang immunosupresif, yang sering kali menghambat efektivitas sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan sel kanker. Dengan memperkenalkan antigen tumor pada sel dendritik, vaksin ini meningkatkan kemampuan sistem imun untuk mendeteksi dan menyerang sel kanker pankreas secara lebih efektif, khususnya dalam kondisi yang biasanya menghambat fungsi normal sel imun.

Selain itu, vaksin dendritik dapat digunakan dalam kombinasi dengan terapi imun lainnya untuk meningkatkan hasil terapi secara keseluruhan. Dengan merangsang sistem imun untuk mengenali sel kanker dengan lebih tepat, vaksin ini memberikan peluang tambahan bagi pasien untuk merespon terapi dan mengurangi perkembangan tumor. Pendekatan ini menunjukkan potensi dalam meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas, yang dikenal sulit diobati dengan terapi konvensional.

c. GV1001

GV1001 adalah vaksin peptida yang dirancang untuk menargetkan telomerase, sebuah enzim yang berperan dalam mempertahankan panjang telomer di sel-sel kanker. Telomerase diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker, termasuk kanker pankreas, yang memungkinkan sel kanker untuk bertahan lebih lama dan terus berkembang. Dengan menargetkan telomerase, vaksin ini bertujuan untuk mengurangi kemampuan sel kanker dalam mempertahankan telomer dan menghambat proliferasi mereka.

Vaksin GV1001 bekerja dengan merangsang respons imun tubuh terhadap sel-sel kanker yang mengekspresikan telomerase. Ketika vaksin ini diberikan, sistem imun diharapkan untuk mengenali dan menyerang sel kanker yang mengandung enzim telomerase. Hal ini berpotensi mengurangi kemampuan tumor untuk tumbuh dan berkembang, memberikan harapan baru dalam pengobatan kanker pankreas yang agresif.

Penggunaan vaksin GV1001 sebagai bagian dari terapi imun diharapkan dapat memperbaiki hasil pengobatan pasien kanker pankreas. Dengan menargetkan telomerase, vaksin ini dapat membantu memperlambat atau menghentikan perkembangan tumor. Selain itu, pendekatan ini dapat dikombinasikan dengan terapi kanker lainnya untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan memberikan terapi yang lebih terarah dan personal bagi pasien.

Pengobatan imunoterapi dalam kanker pankreas terus dikembangkan untuk mengatasi tantangan TME yang immunosupresif, dengan berbagai pendekatan seperti *immune checkpoint inhibitor*, terapi sel T CAR, dan vaksin kanker. Meskipun efektivitasnya masih terbatas, kombinasi imunoterapi dengan terapi lain memberikan harapan baru dalam meningkatkan respons imun dan hasil pengobatan bagi pasien kanker pankreas.

Kombinasi Imunoterapi dengan Terapi Lain

Kombinasi imunoterapi dengan terapi lain dalam kanker pankreas bertujuan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan, mengingat kanker pankreas memiliki TME yang sangat immunosupresif dan resistensi terhadap terapi imun tunggal. Beberapa strategi utama yang sedang diteliti dan diterapkan meliputi:

1. Kombinasi dengan Kemoterapi

Kombinasi imunoterapi dengan kemoterapi bertujuan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas dengan merangsang respons imun terhadap sel kanker (Huang *et al.*, 2021). Kemoterapi tradisional, seperti penggunaan *gemcitabine* dan nab-paclitaxel, sering kali digunakan untuk mengurangi ukuran tumor. Namun, penggabungan kemoterapi dengan imunoterapi dapat memperkuat sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan sel kanker yang tersisa setelah kemoterapi.

Agen kemoterapi seperti *gemcitabine* dan nab-paclitaxel dapat merangsang TME yang lebih “terbuka” bagi sistem imun. Ketika dikombinasikan dengan *immune checkpoint inhibitor*, seperti nivolumab dan pembrolizumab, kemoterapi dapat meningkatkan aktivasi sel T dan meningkatkan kemampuan tubuh dalam melawan kanker pankreas. Inhibitor PD-1 ini bertujuan untuk menghambat mekanisme yang digunakan oleh kanker untuk menghindari serangan imun, sehingga sel T dapat lebih efektif dalam menghancurkan tumor.

Pengujian kombinasi antara kemoterapi dan imunoterapi pada kanker pankreas menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam

meningkatkan respons imun terhadap tumor pankreas. Meskipun kombinasi ini dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, tantangan tetap ada, terutama terkait dengan efek samping yang lebih berat. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menemukan strategi terbaik dalam menggabungkan kedua pendekatan ini guna mencapai pengobatan yang lebih efektif dan aman.

2. Kombinasi dengan Vaksin Kanker

Kombinasi vaksin kanker dengan imunoterapi bertujuan untuk memperkuat aktivasi sistem imun sebelum diterapkannya imunoterapi lain. Vaksin kanker, seperti GVAX, dirancang untuk meningkatkan respons imun dengan merangsang sistem imun mengenali antigen spesifik pada tumor, seperti yang terdapat pada kanker pankreas. Vaksin ini dapat membantu mempersiapkan sistem imun untuk lebih responsif terhadap terapi imun lanjutan, seperti inhibitor checkpoint.

GVAX, yang mengandung GM-CSF, bekerja dengan meningkatkan aktivasi sel dendritik yang kemudian mengarahkan respons imun tubuh terhadap tumor. Ketika dikombinasikan dengan imunoterapi seperti ipilimumab (anti-CTLA-4) atau nivolumab (anti-PD-1), vaksin ini berpotensi memperkuat efektivitas terapi dengan mengatasi mekanisme penghindaran imun yang dilakukan oleh sel kanker pankreas. Ipilimumab dan nivolumab bertujuan untuk menghambat sinyal yang menekan sistem imun, memperbolehkan sel T untuk menyerang tumor.

Penelitian tentang kombinasi GVAX dengan *immune checkpoint inhibitor* seperti ipilimumab dan nivolumab menunjukkan bahwa pendekatan ini dapat meningkatkan respons imun terhadap kanker pankreas secara signifikan. Terapi gabungan ini tidak hanya memperkuat serangan sel T terhadap tumor, tetapi juga dapat mengatasi tantangan terkait dengan resistensi imun yang sering kali terjadi pada kanker pankreas. Meski demikian, penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memaksimalkan potensi kombinasi ini dalam pengobatan kanker pankreas.

3. Kombinasi dengan terapi bertarget

Kombinasi imunoterapi dengan terapi bertarget bertujuan untuk mengatasi resistensi tumor terhadap imunoterapi yang sering terjadi pada kanker pankreas. Tumor dapat menghindari serangan sistem imun melalui jalur molekuler yang mendukung pertumbuhannya, seperti jalur mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) atau signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). Dengan menargetkan jalur-jalur ini menggunakan inhibitor, terapi bertarget berupaya untuk mengurangi mekanisme perlindungan tumor, sehingga meningkatkan efektivitas imunoterapi yang diberikan.

Inhibitor MEK dan STAT3, yang berfungsi menghambat sinyal yang mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker, dapat bekerja secara sinergis dengan imunoterapi. Dengan menghambat jalur-jalur tersebut, terapi ini dapat meningkatkan respons imun terhadap tumor dan membuat kanker lebih rentan terhadap serangan sel T yang dimediasi oleh imunoterapi. Hal ini diharapkan dapat mengatasi hambatan yang biasa terjadi, seperti penghindaran imun yang dilakukan oleh sel kanker.

Penelitian yang mengkombinasikan *targeted therapy* dengan imunoterapi menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas. Meskipun hasilnya menunjukkan peningkatan respons imun, tantangan tetap ada dalam mengoptimalkan kombinasi ini untuk mendapatkan efek terapeutik yang maksimal. Dengan terus mengembangkan strategi gabungan ini, diharapkan dapat tercapai pengobatan yang lebih efektif dalam melawan kanker pankreas.

4. Kombinasi dengan Agen Modulasi Stroma Tumor

Kombinasi imunoterapi dengan agen modulasi stroma tumor bertujuan untuk mengatasi hambatan fisik yang menghalangi penetrasi obat dan sel imun ke dalam tumor. Stroma tumor, yang terdiri dari matriks ekstraseluler yang padat dan jaringan ikat, berfungsi sebagai penghalang yang mengurangi efektivitas terapi. Oleh karena itu, agen seperti hyaluronidase digunakan untuk memecah komponen-komponen

stroma, sehingga mempermudah penetrasi imunoterapi dan obat kemoterapi menuju sel kanker.

Selain penggunaan hyaluronidase, inhibitor C-X-C motif chemokine receptor (CXCR)4 sedang diteliti sebagai strategi untuk meningkatkan infiltrasi sel imun ke dalam TME pankreas. CXCR4 adalah reseptor yang terlibat dalam migrasi sel imun dan sel kanker. Dengan menghambat CXCR4, diharapkan dapat meningkatkan jumlah sel T dan sel imun lainnya yang dapat menyerang sel kanker pankreas secara langsung, memperkuat respons imun terhadap tumor.

Strategi kombinasi ini berfokus pada penciptaan kondisi yang lebih menguntungkan bagi imunoterapi dalam mengatasi kanker pankreas. Meskipun hasil awal menjanjikan, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan penggunaan agen modulasi stroma tumor dan mengevaluasi efektivitasnya dalam kombinasi dengan terapi imun lainnya. Hal ini diharapkan dapat membuka jalan bagi terapi yang lebih efektif dalam mengatasi kanker pankreas yang sangat resisten terhadap pengobatan konvensional.

5. Kombinasi dengan Terapi Berbasis Mikrobiota

Kombinasi imunoterapi dengan terapi berbasis mikrobiota berfokus pada pemanfaatan peran mikrobiota usus dalam memodulasi respons imun terhadap kanker pankreas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota, yaitu komunitas mikroorganisme yang hidup di usus, dapat mempengaruhi efektivitas terapi kanker, termasuk imunoterapi. Mikrobiota yang seimbang dapat meningkatkan respons imun tubuh terhadap tumor, sementara ketidakseimbangan mikrobiota (*dysbiosis*) dapat menghambat efektivitas pengobatan.

Modifikasi mikrobiota melalui penggunaan antibiotik selektif atau probiotik sedang diuji untuk meningkatkan hasil pengobatan pada pasien kanker pankreas. Penggunaan antibiotik selektif dapat mengurangi mikroorganisme yang menghambat respons imun, sedangkan probiotik dapat membantu menyeimbangkan mikrobiota usus dan mendukung fungsi sistem imun. Dengan memodulasi mikrobiota,

diharapkan dapat meningkatkan jumlah dan aktivitas sel T serta sel imun lainnya yang berperan dalam menyerang sel kanker.

Strategi ini masih dalam tahap penelitian, namun menunjukkan potensi untuk meningkatkan efektivitas imunoterapi pada kanker pankreas. Meskipun hasil awal menjanjikan, lebih banyak studi klinis diperlukan untuk memahami mekanisme yang mendasari pengaruh mikrobiota terhadap respons imun dan untuk mengidentifikasi intervensi yang paling efektif. Jika berhasil, terapi berbasis mikrobiota dapat menjadi tambahan yang signifikan dalam pengobatan kanker pankreas, meningkatkan hasil terapi yang ada.

Kombinasi imunoterapi dengan terapi lain memberikan harapan dalam meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas yang sulit diatasi. Berbagai uji klinis sedang berlangsung untuk menemukan kombinasi terbaik yang dapat mengatasi sifat immunosupresif dan resistensi kanker pankreas terhadap imunoterapi tunggal.

Tantangan dalam Imunoterapi Kanker Pankreas

Tantangan dalam imunoterapi kanker pankreas sangat kompleks dan terkait dengan sifat unik dari tumor pankreas serta TME yang sangat immunosupresif. Beberapa tantangan utama yang dihadapi dalam pengembangan dan penerapan imunoterapi untuk kanker pankreas adalah sebagai berikut.

1. TME yang Imunosupresif

Kanker pankreas memiliki TME yang sangat immunosupresif, ditandai dengan stroma tumor fibrotik yang padat, sehingga menghambat infiltrasi sel imun ke dalam tumor (Zhang *et al.*, 2019). Selain itu, keberadaan sel imun penekan seperti makrofag terkait tumor (tumor-associated macrophage/TAM), sel penekan turunan myeloid (myeloid-derived suppressor cells/MDSC), dan sel T regulator (Treg) semakin memperburuk kondisi ini dengan menghambat aktivitas sel T efektor yang bertugas menyerang sel kanker.

2. TMB yang Rendah

Berbeda dengan beberapa jenis kanker lain, kanker pankreas memiliki beban mutasi yang rendah, yang menyebabkan sedikitnya antigen neoepitop yang dapat dikenali oleh sistem imun. Akibatnya, sel T kesulitan membedakan antara sel kanker dan sel normal, yang membuat imunoterapi berbasis checkpoint inhibitor menjadi kurang efektif dalam merangsang respons imun terhadap kanker pankreas.

3. Resistensi terhadap *Immune Checkpoint Inhibitor*

Kanker pankreas cenderung menunjukkan respons yang minim terhadap terapi checkpoint inhibitor seperti pembrolizumab atau nivolumab, berbeda dengan kanker lain seperti melanoma atau kanker paru-paru. Hal ini disebabkan oleh rendahnya ekspresi PD-L1 pada sel tumor pankreas, serta adanya mekanisme immunosupresif lain yang tetap aktif meskipun checkpoint inhibitor diberikan, sehingga membatasi efektivitas terapi ini.

4. Hambatan pada Akses dan Distribusi Imunoterapi

Stroma tumor yang tebal dan padat dalam kanker pankreas menjadi penghalang bagi imunoterapi untuk mencapai sel kanker secara optimal. Hal ini mengurangi efektivitas terapi karena obat sulit menembus jaringan tumor. Beberapa penelitian sedang mengembangkan penggunaan agen seperti hyaluronidase untuk mengurangi kepadatan stroma dan meningkatkan akses imunoterapi ke dalam tumor pankreas.

5. Efek Samping dan Toksisitas

Beberapa bentuk imunoterapi, seperti terapi sel T CAR dan vaksin kanker, memiliki potensi menyebabkan efek samping berat akibat stimulasi sistem imun yang berlebihan. Hal ini dapat memicu reaksi autoimun atau kondisi hiperinflamasi yang membahayakan pasien. Oleh karena itu, diperlukan strategi pengendalian efek samping agar imunoterapi tetap aman dan efektif untuk digunakan dalam pengobatan kanker pankreas.

6. Kurangnya *Biomarker* yang Akurat

Ketiadaan *biomarker* yang dapat diandalkan menjadi tantangan dalam menentukan pasien yang paling berpotensi mendapatkan manfaat dari

imunoterapi. Tanpa *biomarker* yang jelas, sulit untuk memprediksi respons pasien terhadap terapi, sehingga efektivitas imunoterapi bervariasi antar individu. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menemukan *biomarker* yang dapat membantu personalisasi pengobatan imunoterapi pada kanker pankreas.

Meskipun imunoterapi menawarkan potensi besar dalam pengobatan kanker pankreas, efektivitasnya masih terbatas karena sifat unik dari tumor ini. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan strategi kombinasi, meningkatkan efektivitas terapi, serta mengatasi tantangan utama dalam TME.



BAB XII

SEL PUNCA KANKER PANKREAS

Pengenalan Sel Punca

Sel punca (*stem cell*) adalah sel yang memiliki kemampuan unik untuk memperbaharui diri serta berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dengan fungsi spesifik dalam tubuh. Kemampuan ini membuat sel punca berperan penting dalam regenerasi jaringan dan perbaikan sel yang rusak. Proses pembaharuan diri pada sel punca terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu pembelahan simetris dan asimetris (Kumar *et al.*, 2010). Pada pembelahan simetris, dua sel anak yang dihasilkan tetap menjadi sel punca dengan potensi yang sama. Sementara itu, dalam pembelahan asimetris, satu sel anak tetap menjadi sel punca, sedangkan sel lainnya mulai berdiferensiasi menjadi sel khusus dengan tugas tertentu dalam tubuh.

Sel punca dapat ditemukan di berbagai bagian tubuh, seperti sumsum tulang, darah tali pusat, dan beberapa organ tertentu. Dalam sumsum tulang dan darah tali pusat, sel punca secara aktif berperan dalam pembentukan sel darah serta perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan. Di organ lain seperti hati dan pankreas, pembelahan sel punca biasanya terjadi

hanya dalam kondisi tertentu, seperti saat terjadi cedera atau penyakit yang memicu regenerasi jaringan. Keberadaan sel punca di berbagai jaringan ini menunjukkan potensinya dalam membantu tubuh memperbaiki sel yang rusak secara alami.

Dalam dunia medis, penelitian mengenai sel punca terus berkembang karena potensinya dalam terapi regeneratif. Para ilmuwan percaya bahwa sel punca dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit degeneratif, seperti diabetes, penyakit jantung, dan gangguan saraf. Melalui teknologi rekayasa jaringan, sel punca dapat diarahkan untuk berkembang menjadi jenis sel tertentu yang dibutuhkan untuk menggantikan sel yang telah rusak atau mati. Meskipun demikian, penelitian mengenai aplikasi sel punca dalam pengobatan masih terus berlangsung, dan diperlukan lebih banyak studi serta uji klinis untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

Di Indonesia, pemanfaatan sel punca telah mulai diterapkan dalam berbagai penelitian dan terapi medis. Beberapa institusi, seperti Institute of Tropical Disease (ITD) Universitas Airlangga, Kalbe Farma, dan PT Prodia StemCell Indonesia telah mengembangkan teknologi pengolahan sel punca untuk pengobatan berbagai penyakit. Hingga saat ini, sel punca nasional telah diaplikasikan dalam penanganan lebih dari 20 jenis penyakit, meskipun baru lima jenis sel punca yang berhasil dikembangkan secara massal. Dengan semakin banyaknya penelitian dalam bidang ini, diharapkan terapi berbasis sel punca dapat semakin berkembang dan menjadi solusi medis yang efektif di masa depan.

Jenis-Jenis Sel Punca

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan potensi yang dimiliki oleh sel tersebut maupun berdasarkan asalnya.

1. Sel punca berdasarkan potensi

Sel punca diklasifikasikan berdasarkan potensinya dalam berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. Klasifikasi ini mencerminkan sejauh mana sel punca dapat berkembang menjadi sel lain dalam tubuh (Atwood, 2015). Berikut adalah empat jenis sel punca berdasarkan potensi diferensiasinya.

a. Sel Punca Totipoten

Sel punca totipoten adalah sel yang mampu berdiferensiasi menjadi semua jenis sel dalam tubuh, termasuk sel ekstraembrionik seperti plasenta dan membran ketuban. Sel ini berasal dari zigot yang terbentuk setelah pembuahan dan tetap memiliki kemampuan totipotensi hingga tahap morula, yaitu sekitar 3–4 hari setelah fertilisasi.

Dengan lingkungan yang mendukung, sel punca totipoten dapat berkembang menjadi organisme baru yang utuh, mencakup seluruh jaringan dan organ yang diperlukan untuk kehidupan. Kemampuan ini menjadikannya sangat penting dalam perkembangan embrio awal serta dalam penelitian terkait rekayasa jaringan dan reproduksi.

b. Sel Punca Pluripoten

Sel punca pluripoten memiliki kemampuan luar biasa untuk berdiferensiasi menjadi hampir semua jenis sel dalam tubuh, kecuali sel ekstraembrionik seperti plasenta. Sel ini ditemukan pada tahap blastokista, yaitu sekitar hari ke-5 hingga ke-7 perkembangan embrio. Kemampuan ini menjadikannya sumber utama dalam berbagai penelitian medis, terutama dalam bidang terapi regeneratif. Dengan potensinya yang luas, sel punca pluripoten dapat digunakan untuk menggantikan atau memperbaiki jaringan yang rusak akibat penyakit degeneratif, cedera, atau gangguan genetik.

Dalam penelitian biomedis, sel punca pluripoten sering dimanfaatkan untuk memahami mekanisme perkembangan sel serta pengobatan penyakit kompleks, seperti diabetes, penyakit jantung, dan gangguan saraf. Penggunaan sel ini juga memungkinkan pengujian obat yang lebih akurat dengan model yang lebih mendekati fisiologi manusia. Meskipun potensinya besar, pemanfaatan sel punca pluripoten masih menghadapi tantangan etis dan teknis, terutama terkait sumber perolehannya dan kemungkinan risiko tumorigenesis saat digunakan dalam terapi.

c. Sel Punca Multipoten

Sel punca multipotensi adalah sel yang mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel dalam satu jalur perkembangan tertentu. Meskipun tidak sefleksibel sel punca pluripoten, sel ini tetap berperan penting dalam regenerasi jaringan dan pemeliharaan fungsi tubuh. Sel punca multipoten umumnya ditemukan dalam jaringan dewasa dan berfungsi untuk menggantikan sel-sel yang rusak atau mati.

Keberadaan sel punca multipoten memungkinkan proses perbaikan alami dalam tubuh, seperti penyembuhan luka dan regenerasi jaringan. Potensinya dalam terapi medis juga terus diteliti untuk mengatasi berbagai penyakit degeneratif. Namun, karena kemampuannya lebih terbatas dibandingkan dengan sel punca pluripoten, penggunaannya dalam pengobatan memiliki tantangan tersendiri, terutama dalam hal efisiensi diferensiasi dan kapasitas regeneratifnya.

d. Sel Punca Unipoten

Sel punca unipoten adalah sel yang hanya dapat berdiferensiasi menjadi satu jenis sel tertentu, tetapi tetap memiliki kemampuan memperbarui diri secara terus-menerus. Meskipun memiliki kapasitas diferensiasi yang paling terbatas dibandingkan dengan jenis sel punca lainnya, sel ini berperan penting dalam pemeliharaan dan regenerasi jaringan spesifik dalam tubuh. Keberadaannya memastikan bahwa sel-sel yang mengalami kerusakan atau penuaan dapat digantikan dengan sel baru yang memiliki fungsi serupa.

Dalam sistem biologis, sel punca unipoten berperan dalam mempertahankan stabilitas jaringan dengan terus memproduksi sel-sel yang dibutuhkan. Mekanisme regeneratif ini sangat penting untuk menjaga fungsi organ tertentu agar tetap optimal. Meskipun potensinya lebih terbatas dibandingkan dengan sel punca lain, penelitian mengenai sel punca unipoten tetap dikembangkan untuk memahami lebih dalam proses regenerasi dan kemungkinan aplikasinya dalam terapi medis yang lebih spesifik.

2. Sel punca berdasarkan asalnya

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan asalnya, yang mencerminkan sumber utama tempat sel tersebut ditemukan. Setiap jenis sel punca memiliki karakteristik dan potensi diferensiasi yang berbeda, yang menjadikannya penting dalam berbagai penelitian dan aplikasi medis. Berikut adalah beberapa jenis sel punca berdasarkan asalnya.

a. Sel Punca Embrionik

Sel punca embrionik berasal dari embrio pada fase blastosit, yaitu sekitar 5-7 hari setelah pembuahan. Pada tahap ini, terdapat massa sel bagian dalam yang mengandung sel-sel punca embrionik dengan kemampuan pluripotensi. Sel ini dapat diisolasi dan dikultur secara *in vitro* untuk menghasilkan berbagai jenis sel yang ditemukan dalam tubuh organisme dewasa, seperti sel darah, otot, hati, ginjal, dan lainnya.

Potensi diferensiasi yang luas membuat sel punca embrionik menjadi sumber utama dalam penelitian terapi sel dan rekayasa jaringan. Namun, penggunaannya masih menghadapi tantangan etis dan teknis, terutama terkait dengan asal-usulnya yang berasal dari embrio manusia serta kompleksitas dalam pengendalian diferensiasi sel agar sesuai dengan kebutuhan medis.

b. Sel Germinal/Benih Embrionik (*Embryonic Germ Cells*)

Sel germinal embrionik berasal dari sel benih primordial (primordial germ cells) yang nantinya akan berkembang menjadi sperma atau ovum. Sel ini muncul dalam embrio sebelum terasosiasi dengan sel somatik gonad dan kemudian berkembang menjadi sel germinal yang matang. Dalam perkembangan manusia, sel germinal embrionik dapat ditemukan pada janin berumur 5-9 minggu dan memiliki sifat pluripotensi, sehingga mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh.

Potensi diferensiasi yang tinggi membuat sel germinal embrionik menjadi objek penelitian dalam terapi regeneratif dan pengobatan penyakit degeneratif. Namun, penggunaan sel ini masih menghadapi tantangan etis dan teknis, terutama terkait dengan

sumber sel yang berasal dari jaringan embrionik serta kendala dalam mengontrol arah diferensiasinya agar sesuai dengan kebutuhan klinis.

c. Sel Punca Fetal

Sel punca fetal ditemukan pada berbagai organ janin dan memiliki kemampuan diferensiasi yang tinggi. Sel ini mencakup beberapa jenis, seperti sel punca hematopoietik fetal yang berperan dalam pembentukan sel darah dan progenitor kelenjar pankreas yang berkontribusi dalam perkembangan organ pankreas. Selain itu, terdapat sel punca neural fetal yang ditemukan di otak janin dan dapat berdiferensiasi menjadi sel neuron serta sel glial yang berperan dalam mendukung fungsi sistem saraf pusat.

Sumber utama sel punca fetal antara lain berasal dari darah tali pusat, plasenta, dan jaringan janin lainnya. Karena potensinya dalam terapi regeneratif, sel ini banyak diteliti untuk pengobatan berbagai penyakit degeneratif. Namun, tantangan dalam penggunaannya meliputi aspek etis serta teknis, terutama terkait dengan isolasi, pemeliharaan, dan pengendalian diferensiasi sel agar sesuai dengan kebutuhan medis.

d. Sel Punca Dewasa

Sel punca dewasa adalah sel yang ditemukan dalam berbagai jaringan tubuh yang telah berkembang, seperti sumsum tulang, kulit, dan hati. Sel ini berperan dalam regenerasi serta perbaikan sel yang rusak, menjaga keseimbangan dan fungsi jaringan tubuh. Karakteristik utamanya adalah kemampuannya untuk memperbarui diri dalam jangka waktu yang panjang dan berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu sesuai dengan jaringan asalnya.

Meskipun potensi diferensiasinya lebih terbatas dibandingkan dengan sel punca embrionik, sel punca dewasa tetap memiliki nilai penting dalam terapi sel. Keunggulannya terletak pada minimnya risiko penolakan imun dan tidak menimbulkan kontroversi etis seperti sel punca embrionik. Oleh karena itu, penelitian terus

dilakukan untuk mengoptimalkan penggunaannya dalam pengobatan berbagai penyakit degeneratif dan cedera jaringan.

e. Sel Punca Hematopoietik

Sel punca hematopoietik merupakan sel yang bertanggung jawab atas pembentukan berbagai jenis sel darah dan memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh. Sel ini dapat ditemukan dalam sumsum tulang, darah perifer, dan darah tali pusat. Dengan kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit, sel punca hematopoietik berperan dalam menjaga keseimbangan dan fungsi fisiologis tubuh.

Dalam dunia medis, sel punca hematopoietik banyak dimanfaatkan dalam terapi, terutama dalam transplantasi sumsum tulang untuk mengobati penyakit seperti leukemia dan gangguan darah lainnya. Keunggulannya dalam memperbaiki dan menggantikan sel darah yang rusak menjadikannya sumber utama dalam pengobatan berbasis sel. Oleh karena itu, penelitian terus dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas dan aksesibilitas terapi berbasis sel punca hematopoietik.

f. Sel Punca Mesenkimal

Sel punca mesenkimal merupakan salah satu jenis sel punca dewasa yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel jaringan ikat. Sel ini dapat berkembang menjadi osteosit (sel tulang), kondrosit (sel tulang rawan), dan adiposit (sel lemak), menjadikannya komponen penting dalam proses regenerasi jaringan tubuh. Sumber utama sel punca mesenkimal meliputi sumsum tulang, jaringan adiposa, serta tali pusat, yang memungkinkan pemanfaatannya dalam berbagai aplikasi medis.

Keunggulan utama sel punca mesenkimal terletak pada sifat regeneratif dan imunomodulatornya. Sel ini mampu mengurangi peradangan dan mempercepat proses penyembuhan pada jaringan yang mengalami kerusakan. Oleh karena itu, sel punca mesenkimal sering digunakan dalam terapi regeneratif untuk memperbaiki

jaringan yang rusak akibat cedera, penuaan, atau penyakit degeneratif, seperti osteoarthritis dan luka kronis.

Selain itu, pemanfaatan sel punca mesenkimal juga terus dikembangkan dalam pengobatan penyakit inflamasi kronis, seperti penyakit autoimun dan gangguan peradangan sistemik. Kemampuannya dalam menekan respon imun berlebihan menjadikannya kandidat potensial untuk terapi berbagai kondisi medis yang melibatkan gangguan sistem kekebalan tubuh. Dengan penelitian yang terus berkembang, sel punca mesenkimal diharapkan dapat menjadi solusi inovatif dalam dunia medis dan terapi berbasis sel.

g. Sel Punca Kanker (*Cancer Stem Cells/CSC*)

CSC adalah sel yang memiliki peran penting dalam inisiasi dan perkembangan tumor. Sel ini berfungsi dengan mengaktifasi lintasan onkogenik yang menyebabkan sel normal bertransformasi menjadi sel kanker. Meskipun memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi seperti sel punca normal, CSC memiliki karakteristik unik yang membedakannya dari sel punca lainnya. Salah satu perbedaan utama adalah kemampuannya untuk bertahan hidup meskipun mendapat pengobatan konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi.

Keberadaan CSC telah diidentifikasi pada berbagai jenis kanker, termasuk leukemia, kanker payudara, kanker otak, kanker usus besar, dan kanker kulit. Sel punca ini sangat resisten terhadap terapi standar dan dapat berkontribusi pada kambuhnya penyakit meskipun pengobatan sudah dilakukan. Selain itu, CSC memiliki ekspresi genetik tertentu, seperti gen *B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog (BMI-1)* dan *Sonic Hedgehog (SHh)*, yang mendukung sifat agresif serta kemampuannya untuk bertahan hidup dalam lingkungan yang merugikan.

Karena sifat resistensinya terhadap terapi tradisional, penelitian saat ini berfokus pada pengembangan terapi yang dapat menargetkan CSC secara langsung. Dengan menargetkan CSC,

diharapkan dapat mengatasi masalah kambuhnya kanker dan meningkatkan efektivitas pengobatan kanker di masa depan. Penelitian terus dilakukan untuk menemukan cara yang lebih efektif dalam mengeliminasi sel punca kanker dan memperbaiki hasil terapi kanker secara keseluruhan.

Secara keseluruhan, berbagai jenis sel punca memiliki peran penting dalam regenerasi jaringan, pengobatan penyakit degeneratif, dan penelitian terapi sel. Meskipun setiap jenis memiliki karakteristik dan potensi diferensiasi yang berbeda, pemanfaatannya dalam dunia medis terus berkembang seiring dengan kemajuan teknologi. Dengan penelitian yang berkelanjutan, sel punca diharapkan dapat memberikan solusi inovatif dalam pengobatan berbagai penyakit dan meningkatkan kualitas hidup manusia di masa depan.

Transplantasi Sel Punca

Transplantasi sel punca merupakan prosedur medis yang bertujuan untuk menggantikan atau memulihkan sel-sel yang rusak akibat penyakit, terapi kanker, atau gangguan sistem kekebalan tubuh (Lester, 2005). Berdasarkan sumber sel punca yang digunakan, transplantasi ini dapat dibagi menjadi tiga jenis utama, yaitu:

1. Transplantasi Autologus

Transplantasi autologus adalah prosedur medis yang menggunakan sel punca dari tubuh pasien sendiri. Prosesnya dimulai dengan pengumpulan sel punca sebelum pasien menjalani kemoterapi dosis tinggi atau terapi lain yang merusak sumsum tulang. Sel punca ini kemudian disimpan dan, setelah terapi selesai, ditransfusikan kembali ke tubuh pasien untuk membantu regenerasi sel darah dan pemulihan sistem kekebalan tubuh.

Keunggulan utama dari transplantasi autologus adalah rendahnya risiko penolakan imunologis, karena sel yang digunakan berasal dari pasien itu sendiri, sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya reaksi penolakan. Hal ini membuat prosedur ini lebih aman dibandingkan dengan transplantasi alogenik yang melibatkan sel dari donor lain.

Selain itu, transplantasi autologus memungkinkan pasien untuk menerima dosis kemoterapi yang lebih tinggi tanpa kekhawatiran terhadap reaksi penolakan.

Namun, tantangan utama dari transplantasi autologus adalah kemungkinan sel kanker yang masih ada dalam sel punca yang dikumpulkan. Jika sel punca yang ditransplantasikan masih mengandung sel kanker, ada risiko kekambuhan penyakit setelah transplantasi. Untuk itu, prosedur ini sering melibatkan pemurnian sel guna mengurangi risiko tersebut dan memastikan keberhasilan terapi.

2. Transplantasi Alogenik

Transplantasi alogenik adalah prosedur medis yang menggunakan sel punca dari donor yang memiliki kecocokan jaringan dengan pasien. Donor bisa berasal dari keluarga dekat, seperti saudara kandung, atau dari donor yang tidak memiliki hubungan darah tetapi cocok secara imunologis. Kecocokan ini ditentukan berdasarkan sistem antigen leukosit manusia (*human leukocyte antigen/HLA*), yang berperan penting dalam keberhasilan transplantasi. Semakin tinggi tingkat kecocokan HLA antara donor dan penerima, semakin kecil risiko komplikasi pasca-transplantasi.

Keunggulan utama transplantasi alogenik adalah kemampuannya untuk menggantikan sel punca yang rusak atau abnormal dengan sel sehat dari donor. Hal ini sangat bermanfaat dalam pengobatan penyakit seperti leukemia, limfoma, dan anemia aplastik, di mana sumsum tulang pasien tidak dapat memproduksi sel darah dengan baik. Selain itu, sel imun yang berasal dari donor dapat membantu melawan sisa sel kanker dalam tubuh pasien melalui efek graft-versus-leukemia (GVL), yang meningkatkan peluang keberhasilan terapi.

Namun, transplantasi ini juga memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan transplantasi autologus. Salah satu komplikasi utama adalah graft-versus-host disease (GVHD), yaitu kondisi di mana sel imun dari donor mengenali jaringan tubuh pasien sebagai benda asing dan menyerangnya. GVHD dapat menyebabkan kerusakan pada kulit, hati, saluran pencernaan, dan organ lainnya. Oleh karena itu,

pasien yang menerima transplantasi alogenik perlu menjalani terapi immunosupresif untuk mengurangi risiko reaksi imun yang berlebihan.

Keberhasilan transplantasi alogenik sangat bergantung pada pemilihan donor yang tepat serta pemantauan pasca-transplantasi yang ketat. Selain kecocokan HLA, faktor lain seperti usia donor, kesehatan umum pasien, dan tingkat penyakit sebelum transplantasi juga memengaruhi hasil akhir prosedur ini. Dengan perkembangan teknologi medis, strategi baru terus dikembangkan untuk meningkatkan tingkat keberhasilan dan mengurangi risiko komplikasi dalam transplantasi alogenik.

3. Transplantasi Singenik

Transplantasi singenik adalah prosedur yang menggunakan sel punca dari saudara kembar identik pasien. Karena memiliki kesamaan genetik yang sempurna, transplantasi ini hampir tidak menimbulkan risiko penolakan imun atau GVHD, yang merupakan komplikasi umum pada transplantasi alogenik. Hal ini menjadikan prosedur ini lebih aman dibandingkan jenis transplantasi lainnya.

Selain itu, transplantasi singenik juga mengurangi risiko kekambuhan penyakit, terutama pada pasien kanker. Berbeda dengan transplantasi autologus yang berisiko membawa kembali sel kanker ke dalam tubuh pasien, sel punca dari saudara kembar identik lebih mungkin bersih dari kontaminasi sel kanker, sehingga meningkatkan efektivitas terapi.

Namun, keterbatasan utama transplantasi singenik adalah sangat jarangnya pasien yang memiliki saudara kembar identik sebagai donor. Akibatnya, metode ini hanya dapat diterapkan pada sedikit kasus. Meski demikian, bagi mereka yang memenuhi syarat, transplantasi singenik menjadi pilihan terbaik karena tingkat keberhasilannya yang tinggi dan minimnya komplikasi.

Transplantasi sel punca merupakan prosedur medis yang menjanjikan dalam pengobatan berbagai penyakit, terutama gangguan darah dan kanker. Dengan berbagai jenisnya setiap prosedur memiliki keunggulan dan tantangan tersendiri. Meskipun masih menghadapi beberapa risiko

dan keterbatasan, perkembangan teknologi medis terus meningkatkan efektivitas dan keamanan prosedur ini, membuka peluang lebih besar bagi pasien untuk mendapatkan terapi yang lebih baik.

Senyawa Bahan Alami sebagai Agen Antikanker pada CSC Pankreas

Kanker, terutama kanker pankreas, adalah penyakit dengan tingkat kematian yang tinggi dan pengobatan yang menantang. Sebagai alternatif, senyawa *nutraceuticals* yang berasal dari makanan alami semakin mendapat perhatian karena potensi terapeutiknya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Beberapa senyawa ini, seperti genistein, kurkumin, dan resveratrol, telah menunjukkan efektivitas dalam mengatasi kanker pankreas. Berikut adalah beberapa senyawa *nutraceutical* yang menjanjikan untuk terapi kanker pankreas.

1. *Genistein*

Genistein adalah isoflavon utama dalam kedelai yang memiliki efek antikanker signifikan dengan toksisitas rendah terhadap sel normal. Senyawa ini bekerja dengan menghambat pertumbuhan sel kanker, mencegah migrasi dan invasi, serta mengurangi angiogenesis dan metastasis. Efek tersebut dimediasi melalui modulasi jalur pensinyalan seluler, termasuk nuclear factor kappaB (NF- κ B), Wingless-related Integration Site (WNT), Notch1, dan hedgehog (Hh). Selain itu, genistein berperan sebagai inhibitor tirosin kinase, terutama EGFR, yang berkontribusi dalam perkembangan kanker (Suzuki, 2014).

Dalam kanker pankreas, *genistein* terbukti menghambat pembentukan pancreatosphere dan menekan ekspresi penanda permukaan CSC melalui penghambatan jalur *Notch*. *Genistein* juga dapat merangsang apoptosis dengan menekan aktivitas NF- κ B dan Notch1, sekaligus menurunkan ekspresi gen yang terkait dengan jalur WNT yang dimediasi oleh β -catenin. Selain itu, peningkatan ekspresi E-kadherin oleh *genistein* membantu menjaga stabilitas sel epitel dan menghambat proliferasi sel kanker.

Genistein juga meningkatkan efektivitas kemoterapi, seperti *gemcitabine*, cisplatin, dan oxaliplatin, melalui modulasi jalur apoptosis. Dalam model hewan ortotopik, kombinasi *genistein* dan *gemcitabine* menunjukkan efek sinergis dalam menekan aktivitas NF- κ B dan menghambat pertumbuhan kanker pankreas. Selain itu, *genistein* meningkatkan respons pasien kanker pankreas stadium lanjut yang menjalani terapi erlotinib, inhibitor sinyal EGFR, bersama *gemcitabine*.

Selain efek antikanker langsung, *genistein* juga berpotensi mengatasi resistensi obat dan mencegah kekambuhan kanker. Dengan kemampuannya dalam memodulasi berbagai jalur pensinyalan seluler, *genistein* menjadi agen terapeutik tambahan yang menjanjikan dalam pengobatan kanker pankreas dan dapat berkontribusi dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif.

2. Kurkumin

Kurkumin, senyawa aktif utama dari kunyit (*Curcuma longa*), memiliki berbagai sifat biologis, termasuk sebagai agen antikarsinogenik, antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi. Selain itu, kurkumin juga memiliki efek hepatoprotektif, renoprotektif, serta aktivitas hipoglikemik. Studi praklinis berbasis model *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa kurkumin memiliki efek antiproliferatif, antiinflamasi, dan proapoptotik terhadap berbagai jenis kanker, termasuk kanker tiroid, paru-paru, payudara, hepatoseluler, dan pankreas.

Dalam kanker pankreas, kurkumin mampu menekan pertumbuhan, migrasi, angiogenesis, invasi, dan metastasis sel kanker melalui penghambatan jalur pensinyalan utama seperti Akt, NF- κ B, dan Notch. Selain itu, kurkumin juga menghambat jalur mammalian target of rapamycin (mTOR), Hh, EGFR, dan STAT3, yang berperan dalam perkembangan kanker. Senyawa ini bahkan memengaruhi ekspresi mikroRNA yang berperan dalam regulasi onkogen dan tumor suppressor genes, sehingga memperlambat perkembangan kanker pankreas.

Kurkumin juga meningkatkan efektivitas kemoterapi *gemcitabine* dalam pengobatan kanker pankreas. Dengan memodulasi faktor transkripsi, kurkumin dapat mengatur ekspresi enzim inflamasi, sitokin,

molekul adhesi, dan protein kelangsungan hidup sel kanker. Selain itu, kurkumin menurunkan ekspresi siklin D1, siklin E, serta onkoprotein mouse double minute 2 homolog (MDM2), sekaligus meningkatkan regulasi protein tumor supresor seperti p21, p27, dan p53, yang berperan dalam penghambatan pertumbuhan sel kanker.

Studi praklinis dan klinis menunjukkan bahwa kurkumin memiliki sifat antitumor dan antiangiogenik yang kuat. Kombinasi kurkumin dengan 5-FU dan oxaliplatin meningkatkan efektivitas penghambatan pertumbuhan kanker kolorektal melalui modulasi EGFR dan IGF receptor (IGFR). Uji klinis fase I dan II menunjukkan bahwa kurkumin aman digunakan, bahkan dalam dosis tinggi, tanpa efek toksik yang signifikan. Secara keseluruhan, kurkumin merupakan agen terapi kanker pankreas yang potensial dan aman, dengan efek luas pada sel kanker, TME, serta cancer stem cells (CSC).

3. Resveratrol

Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) adalah polifenol yang banyak ditemukan dalam kulit anggur merah, anggur merah, beri, dan kacang tanah. Senyawa ini dikenal sebagai agen kemopreventif kanker karena kemampuannya menghambat pertumbuhan sel kanker, menginduksi penangkapan siklus sel, serta memicu apoptosis. Resveratrol juga dapat memodulasi ekspresi berbagai *biomarker* tumor pada lebih dari 30 jenis sel kanker, termasuk kanker pankreas.

Dalam kanker pankreas, resveratrol bekerja dengan menghambat pertumbuhan dan metastasis sel kanker melalui induksi disfungsi mitokondria, pelepasan sitokrom c, aktivasi caspase, serta pemicu apoptosis. Selain itu, resveratrol menekan migrasi dan invasi sel kanker serta menghambat proses epithelial-mesenchymal transition (EMT) melalui penghambatan jalur PI3K/Akt/NF- κ B. Studi menunjukkan bahwa resveratrol mampu menekan pertumbuhan dan kapasitas pembaruan diri dari CSC pankreas pada model tikus transgenik serta tumor primer manusia.

Resveratrol juga berkontribusi dalam menghambat proliferasi dan viabilitas sel kanker pankreas dalam model *in vitro*. Efeknya bergantung

pada dosis dan waktu, menunjukkan potensi yang kuat dalam terapi kanker pankreas. Selain itu, resveratrol telah terbukti mampu menekan ekspresi gen yang terkait dengan jalur pensinyalan yang berperan dalam perkembangan kanker.

Sebagai kandidat terapi kanker pankreas, resveratrol menunjukkan potensi dalam menghambat jalur pensinyalan Hh yang berperan dalam pertumbuhan tumor. Dengan berbagai mekanisme kerja yang telah teridentifikasi, senyawa ini berpotensi menjadi strategi terapi baru untuk kanker pankreas, meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme spesifiknya terhadap CSC dan jalur pensinyalan yang terlibat.

4. *Quercetin*

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) adalah flavonoid tipe flavonol yang banyak ditemukan dalam berbagai buah dan sayuran seperti brokoli, bawang, teh, apel, dan beri. Senyawa ini telah lama dikaji karena potensi antikankernya, baik dalam model *in vitro* maupun *in vivo*. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *quercetin* memiliki efek antiproliferatif yang kuat terhadap berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas, melalui penghambatan jalur pensinyalan yang berperan dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker.

Mekanisme kerja utama *quercetin* dalam sel kanker melibatkan penghambatan berbagai jalur pensinyalan intraseluler, seperti PI3K/Akt/mTOR, *Glycogen Synthase Kinase* (GSK)3 β , NF- κ B, dan *heat stroke protein* (HSP)-70. Jalur-jalur ini berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, serta ketahanan sel kanker terhadap kematian sel terprogram. Dengan menghambat jalur tersebut, *quercetin* dapat menginduksi stres oksidatif pada sel kanker, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan seluler dan kematian sel kanker.

Selain sebagai penghambat jalur pensinyalan, *quercetin* juga bertindak sebagai antioksidan yang dapat menurunkan tingkat stres oksidatif dalam tubuh. Senyawa ini berperan dalam menginduksi apoptosis dan autofagi, yang merupakan mekanisme utama dalam mengeliminasi sel kanker. *Quercetin* juga dapat menghambat siklus sel kanker dengan

menekan ekspresi protein siklin dan meningkatkan regulasi protein tumor supresor, sehingga memperlambat pertumbuhan dan pembelahan sel kanker.

Quercetin tidak hanya berperan dalam menghambat proliferasi sel kanker, tetapi juga dapat mencegah penyebaran kanker dengan menekan migrasi dan invasi sel kanker ke jaringan sehat di sekitarnya. Efek ini menjadikannya kandidat potensial dalam terapi kanker pankreas dan jenis kanker lainnya. Meskipun hasil penelitian praklinis sangat menjanjikan, diperlukan lebih banyak studi klinis untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan *quercetin* sebagai terapi antikanker pada manusia.

Berbagai senyawa *nutraceutical* seperti *genistein*, kurkumin, resveratrol, dan *quercetin* telah menunjukkan potensi besar dalam terapi kanker pankreas. Dengan kemampuannya dalam menargetkan berbagai jalur pensinyalan kanker dan CSC, senyawa ini memiliki prospek sebagai terapi komplementer dalam pengobatan kanker, baik secara tunggal maupun dalam kombinasi dengan agen kemoterapi.

Kendala Utama dalam Menargetkan CSC Pankreas

CSC adalah populasi kecil dalam tumor yang memiliki kemampuan memperbarui diri dan menyebabkan pertumbuhan serta penyebaran kanker. CSC pankreas berkontribusi terhadap resistensi terapi dan kekambuhan, sehingga menargetkan sel ini menjadi tantangan utama dalam pengobatan kanker pankreas. Berikut adalah beberapa kendala utama dalam menargetkan CSC pankreas.

1. Resistensi terhadap kemoterapi dan radioterapi

CSC pankreas memiliki mekanisme resistensi yang kuat terhadap terapi konvensional, seperti kemoterapi dan radioterapi. Salah satu faktor utamanya adalah ekspresi tinggi dari protein transporter ATP-binding cassette (ABC), seperti *P-glycoprotein*, ABCG2, dan ABCC1, yang berperan dalam memompa obat keluar dari sel kanker. Mekanisme ini mengurangi akumulasi obat dalam sel, sehingga efektivitas pengobatan

menjadi rendah. Akibatnya, banyak terapi yang gagal dalam mengeliminasi CSC, menyebabkan pertumbuhan tumor yang terus berlanjut (Rao *et al.*, 2015).

Selain itu, CSC pankreas memiliki sistem perbaikan DNA yang lebih efisien, memungkinkan sel untuk memperbaiki kerusakan akibat terapi. Dengan demikian, CSC dapat bertahan dalam kondisi yang biasanya mematikan bagi sel kanker lainnya. Kemampuan ini membuat terapi standar kurang efektif dan meningkatkan risiko kekambuhan tumor setelah pengobatan.

2. Keadaan Dorman yang Menyulitkan Eliminasi Sel

CSC pankreas sering berada dalam fase G₀, yaitu fase dorman di mana sel-sel tersebut tidak aktif membelah. Karena kebanyakan terapi kanker dirancang untuk menargetkan sel-sel yang sedang aktif dalam siklus pembelahan, sel-sel dorman ini tidak terpengaruh oleh pengobatan tersebut. Hal ini menjadi kendala besar dalam terapi kanker karena CSC tetap bertahan meskipun sebagian besar sel kanker lainnya dihancurkan.

Kondisi dormansi ini juga membuat CSC sulit dikenali oleh sistem kekebalan tubuh. Sistem kekebalan tubuh cenderung lebih efektif dalam mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker yang aktif membelah, sementara CSC yang tidak aktif cenderung lolos dari deteksi. Setelah terapi selesai, CSC dapat kembali aktif, menyebabkan kekambuhan tumor yang sering kali lebih sulit diatasi.

3. Dukungan dari TME

TME memainkan peran penting dalam melindungi CSC pankreas dan mendukung kelangsungan hidupnya. Faktor-faktor seperti hipoksia, angiogenesis, dan interaksi dengan sel imun menciptakan kondisi yang memungkinkan CSC bertahan dari terapi kanker. Hipoksia, misalnya, mengaktifkan jalur *pensinyalan hypoxia-inducible factor 1 alpha* (HIF-1 α) yang berkontribusi terhadap peningkatan resistensi CSC terhadap kemoterapi dan radioterapi.

Selain itu, CAF dan TAM melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang semakin memperkuat ketahanan CSC. Faktor-faktor ini

membantu CSC dalam proses perbaikan, proliferasi, dan perlindungan terhadap respons imun tubuh. Akibatnya, terapi yang ditargetkan pada sel kanker biasa sering kali tidak cukup efektif untuk mencapai CSC yang tersembunyi dalam lingkungan mikro yang mendukung ini.

Keberadaan TME ini menjadi kendala utama dalam terapi karena membuat CSC lebih sulit dijangkau oleh obat-obatan. Selain memberikan perlindungan fisik, lingkungan ini juga menciptakan kondisi yang memicu mekanisme adaptasi CSC terhadap tekanan terapi. Oleh karena itu, pendekatan terapi yang hanya menargetkan sel kanker tanpa mengatasi TME sering kali tidak berhasil dalam menghilangkan CSC sepenuhnya.

4. Heterogenitas CSC yang Menyulitkan Penargetan Spesifik

CSC pankreas terdiri dari berbagai subpopulasi dengan karakteristik yang berbeda-beda, menjadikannya sulit untuk ditargetkan dengan satu pendekatan terapi. Beberapa CSC mengekspresikan penanda spesifik seperti CD133, CD44, CD24, dan ESA, sementara yang lain memiliki profil ekspresi berbeda. Keanekaragaman ini mengakibatkan terapi yang dirancang untuk menargetkan satu jenis CSC mungkin tidak efektif terhadap subpopulasi lainnya, sehingga menyulitkan eliminasi CSC secara menyeluruh.

Selain itu, CSC pankreas memiliki kemampuan untuk mengalami EMT, suatu proses di mana sel epitel kehilangan sifat adhesifnya dan berubah menjadi sel dengan karakteristik mesenkimal yang lebih agresif. EMT memungkinkan CSC memperoleh kemampuan migrasi dan invasi yang lebih tinggi, serta meningkatkan resistensi terhadap terapi. Hal ini semakin memperumit strategi pengobatan karena CSC dapat terus beradaptasi dan menghindari eliminasi.

Heterogenitas CSC juga berarti bahwa terapi yang hanya menargetkan satu jalur pensinyalan atau satu jenis protein mungkin tidak cukup efektif. Oleh karena itu, pendekatan kombinasi yang dapat mengatasi berbagai subpopulasi CSC sekaligus menjadi tantangan utama dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif untuk kanker pankreas.

5. Kurangnya Target Molekuler yang Spesifik

Kurangnya target molekuler yang benar-benar spesifik menjadi kendala utama dalam menargetkan CSC pankreas. Banyak penanda CSC, seperti CD44 dan CD133, juga diekspresikan oleh sel punca normal, sehingga terapi yang menargetkan CSC berisiko merusak sel sehat. Hal ini membuat pengembangan strategi terapi yang selektif menjadi sulit karena adanya kemungkinan efek samping yang tidak diinginkan pada jaringan normal.

Selain itu, terapi konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi belum mampu secara efektif membedakan antara CSC dan sel kanker biasa. Karena belum ada target molekuler yang sepenuhnya spesifik, pengobatan masih bergantung pada pendekatan kombinasi yang sering kali tidak cukup untuk memberantas CSC secara keseluruhan. Akibatnya, CSC tetap bertahan setelah terapi dan dapat memicu kekambuhan tumor di kemudian hari.

Minimnya pemahaman tentang mekanisme regulasi spesifik yang mengendalikan CSC juga menjadi hambatan dalam pengembangan terapi yang lebih efektif. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi target molekuler unik yang dapat diintervensi secara selektif tanpa membahayakan sel sehat, sehingga terapi yang lebih aman dan efektif dapat dikembangkan.

Kendala dalam menargetkan CSC pankreas menjadi tantangan besar dalam terapi kanker karena sifatnya yang kompleks dan adaptif. Kendala-kendala menyebabkan risiko kekambuhan dan penyebaran tumor. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang lebih inovatif dan spesifik untuk mengatasi keterbatasan dalam terapi konvensional.

Terapi Sel Punca pada Kanker Pankreas

Terapi sel punca pada kanker pankreas dapat dikategorikan menjadi empat pendekatan utama yang sedang diteliti dan diuji dalam berbagai model praklinis maupun uji klinis. Berikut adalah penjelasan dari masing-masing jenis terapi sel punca pada kanker pankreas.

1. Terapi Sel Punca Mesenkimal

Sel punca mesenkimal merupakan salah satu jenis sel punca yang paling banyak digunakan dalam terapi kanker pankreas (Zappia *et al*, 2005). Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan unik untuk bermigrasi ke lokasi tumor, yang membuatnya berguna sebagai kendaraan pengantar terapi. Beberapa peran sel punca mesenkimal dalam terapi kanker pankreas meliputi:

a. Modulasi TME

Modulasi lingkungan mikro tumor (TME) adalah salah satu peran penting yang dimiliki sel punca mesenkimal dalam terapi kanker pankreas. Lingkungan mikro tumor terdiri dari berbagai komponen seperti sel-sel tumor, sel imun, pembuluh darah, dan matriks ekstraseluler yang berinteraksi untuk mendukung pertumbuhan dan metastasis kanker. Sel punca mesenkimal dapat memodulasi TME dengan mengubah komposisi seluler dan mengurangi elemen-elemen yang mendukung tumor, seperti sel-sel fibroblast yang aktif atau sel-sel penekan imun.

Sel punca mesenkimal dapat menghambat faktor-faktor pro-tumor yang ada dalam TME, seperti sitokin dan faktor pertumbuhan yang mendukung proliferasi dan invasi sel kanker. Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan untuk menghasilkan berbagai molekul seperti interleukin (IL)-10 dan faktor pertumbuhan lainnya yang dapat menekan proses peradangan dan memodulasi respons imun. Dengan cara ini, Sel punca mesenkimal dapat menciptakan lingkungan yang lebih tidak menguntungkan bagi pertumbuhan tumor, sekaligus meningkatkan efek pengobatan pada kanker pankreas.

Selain itu, sel punca mesenkimal juga dapat merangsang sistem imun untuk melawan kanker. Dengan mengaktifkan sel-sel imun seperti sel T dan sel natural killer (NK), sel punca mesenkimal dapat memperkuat respons imun terhadap sel kanker pankreas. Sel punca mesenkimal mampu meningkatkan kemampuan sel-sel imun ini untuk mengenali dan menghancurkan sel tumor, yang

meningkatkan potensi keberhasilan terapi kanker pankreas dan mengurangi kemungkinan resistensi terhadap pengobatan.

b. Penghantaran obat antikanker

Sel punca mesenkimal dapat dimanfaatkan sebagai vektor penghantaran obat dalam terapi kanker pankreas. Dengan kemampuan bermigrasi ke TME, sel punca mesenkimal memungkinkan obat kemoterapi mencapai target secara langsung, mengurangi efek samping pada jaringan sehat, dan meningkatkan efikasi pengobatan.

Selain itu, sel punca mesenkimal dapat direayasa untuk membawa dan melepaskan obat secara terkendali di dalam tumor. Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan efektivitas terapi tetapi juga mengurangi kemungkinan resistensi obat yang sering terjadi pada pasien kanker pankreas.

Penggunaan sel punca mesenkimal sebagai penghantar obat juga memungkinkan terapi kombinasi yang lebih efektif. Sel punca ini dapat membawa berbagai agen terapi, seperti kemoterapi, terapi target, atau imunoterapi, sehingga meningkatkan respons tumor terhadap pengobatan secara lebih optimal dan aman.

c. Induksi kematian sel kanker

Sel punca mesenkimal dapat menginduksi kematian sel kanker melalui produksi sitokin dan faktor pertumbuhan tertentu. Faktor-faktor ini dapat menghambat proliferasi sel kanker, mengurangi kemampuan sel kanker untuk berkembang biak dan menyebar. Dengan cara ini, sel punca berpotensi mengurangi ukuran tumor dan memperlambat progresi kanker pankreas.

Selain itu, sel punca mesenkimal dapat memicu apoptosis atau kematian sel terprogram pada sel kanker. Sitokin yang dihasilkan oleh sel punca mesenkimal dapat merangsang jalur pensinyalan yang mengarah pada kematian sel kanker, meningkatkan efektivitas terapi kanker pankreas secara keseluruhan. Hal ini menjadikan sel punca mesenkimal sebagai pendekatan yang menjanjikan

dalam pengobatan kanker pankreas, dengan mekanisme yang lebih terarah dan selektif.

2. Terapi Sel Punca Hematopoietik

Sel punca hematopoietik adalah jenis sel punca yang berperan dalam pembentukan sel darah, termasuk sel-sel imun. Dalam konteks kanker pankreas, sel punca hematopoietik digunakan sebagai:

a. Meningkatkan respons imun anti-tumor

Sel punca hematopoietik dapat dimodifikasi untuk meningkatkan produksi sel imun, seperti sel T dan sel NK, yang berperan dalam mendeteksi dan menghancurkan sel kanker pankreas. Sel T yang diaktifkan dapat menyerang sel kanker secara spesifik, sementara sel NK mampu mengenali dan membunuh sel kanker tanpa perlu aktivasi sebelumnya. Dengan meningkatkan jumlah dan aktivitas sel imun ini, sel punca hematopoietik berkontribusi dalam memperkuat respons imun tubuh terhadap kanker pankreas.

Di sisi lain, sel punca hematopoietik dapat direkayasa untuk menghasilkan sitokin atau molekul lain yang merangsang sistem imun. Hal ini membantu menciptakan lingkungan mikro yang lebih mendukung aktivitas anti-tumor, sekaligus mengurangi mekanisme penghindaran imun yang sering digunakan oleh sel kanker. Dengan demikian, terapi berbasis sel punca hematopoietik berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas melalui peranannya dalam meningkatkan respons imun anti-tumor.

b. Mendukung terapi imun

Sel punca hematopoietik berperan dalam terapi imun dengan mendukung pengembangan strategi seperti terapi sel CAR-T dan vaksin kanker. Dalam terapi CAR-T, sel punca hematopoietik dapat digunakan untuk menghasilkan sel T yang telah dimodifikasi dengan reseptor khusus agar dapat mengenali dan menyerang sel kanker pankreas secara lebih efektif. Dengan cara ini, terapi berbasis sel punca hematopoietik membantu meningkatkan daya tahan tubuh dalam melawan kanker secara spesifik dan lebih terarah.

Di samping itu, sel punca hematopoietik dapat digunakan dalam pengembangan vaksin kanker yang bertujuan untuk merangsang sistem imun mengenali antigen tumor dan membentuk kekebalan jangka panjang. Dengan mendukung terapi imun, sel punca hematopoietik tidak hanya membantu dalam membangun respons imun yang lebih kuat, tetapi juga dapat berkontribusi dalam meningkatkan keberhasilan terapi kombinasi dengan metode lain seperti kemoterapi dan imunoterapi konvensional.

3. Terapi Sel Punca dengan Kemoterapi dan Obat yang Ditargetkan
Terapi ini mengombinasikan terapi sel punca dengan kemoterapi atau obat-obatan yang ditargetkan secara spesifik pada jalur pensinyalan kanker pankreas. Keunggulan terapi ini meliputi:

- a. Penghantaran obat secara spesifik ke tumor

Sel punca, khususnya sel punca mesenkimal, memiliki kemampuan unik untuk bermigrasi ke lokasi tumor dan digunakan sebagai sistem penghantaran obat yang lebih spesifik. Dalam terapi kanker pankreas, sel punca mesenkimal dapat dimodifikasi untuk membawa obat kemoterapi, seperti *gemcitabine*, langsung ke TME. Dengan cara ini, konsentrasi obat di area tumor meningkat, sementara paparan terhadap jaringan sehat dapat diminimalkan, sehingga mengurangi efek samping yang tidak diinginkan.

Selain berfungsi sebagai penghantar obat, sel punca mesenkimal juga dapat dimodifikasi untuk melepaskan zat antikanker secara bertahap, memastikan obat mencapai target dengan lebih efektif. Hal ini meningkatkan efikasi terapi dengan memberikan paparan obat yang lebih stabil dalam waktu yang lebih lama di area tumor. Dengan mekanisme ini, penghantaran obat secara spesifik menggunakan sel punca mesenkimal dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dibandingkan dengan metode konvensional yang sering kali tersebar luas dalam tubuh.

Pendekatan penghantaran obat berbasis sel punca mesenkimal juga membuka peluang untuk dikombinasikan dengan strategi terapi lainnya, seperti imunoterapi atau terapi gen. Dengan

menargetkan tumor secara langsung, terapi ini berpotensi meningkatkan respons pengobatan dan mengurangi resistensi obat, yang sering menjadi kendala dalam terapi kanker pankreas.

b. Menargetkan jalur pensinyalan kanker

Terapi sel punca dapat dikombinasikan dengan obat target molekuler untuk menghambat jalur pensinyalan yang mendukung pertumbuhan dan metastasis kanker pankreas. Salah satu jalur pensinyalan utama yang terlibat dalam proses kanker pankreas adalah jalur PI3K/Akt, MAPK, dan transforming growth factor (TGF)- β , yang mendukung proliferasi sel tumor dan meningkatkan resistensi terhadap terapi konvensional. Dengan memanfaatkan sel punca, obat-obat yang menargetkan jalur pensinyalan ini dapat dihantarkan langsung ke lokasi tumor, meningkatkan akurasi dan efektivitas pengobatan.

Selain itu, kombinasi terapi ini dapat lebih optimal dengan memodifikasi sel punca untuk mengekspresikan molekul yang secara langsung menghambat jalur pensinyalan onkogenik yang aktif pada kanker pankreas. Sel punca yang dimodifikasi ini dapat melepaskan faktor-faktor yang mengganggu mekanisme pensinyalan yang mendukung perkembangan tumor, sehingga mengurangi kemampuan kanker untuk tumbuh dan menyebar. Pendekatan ini memberikan peluang untuk terapi yang lebih spesifik dan dapat mengurangi efek samping yang sering terjadi pada terapi kanker konvensional.

4. Terapi Sel Punca dengan RNA Non-Koding

RNA non-koding seperti *small interfering RNA* (siRNA) dan miRNA telah menunjukkan potensi besar dalam terapi kanker pankreas. Terapi ini bekerja melalui:

a. Menonaktifkan gen yang mendukung pertumbuhan kanker

siRNA dapat digunakan untuk menghambat ekspresi gen yang berperan dalam proliferasi sel kanker pankreas. Dengan mengarahkan siRNA pada gen target yang mendukung pertumbuhan tumor, seperti gen yang mengkode protein dalam jalur pensinyalan

proliferatif, terapi ini dapat mengurangi kemampuan sel kanker untuk berkembang biak. Proses ini berfungsi dengan menonaktifkan gen yang berperan dalam mekanisme pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker, sehingga mempengaruhi kemajuan penyakit.

Di sisi lain, penggunaan siRNA memungkinkan terapi yang lebih spesifik dan terfokus, karena molekul ini dapat disesuaikan untuk menargetkan gen tertentu yang hanya diekspresikan pada sel kanker pankreas. Pendekatan ini menawarkan keuntungan dibandingkan dengan terapi konvensional, karena hanya sel-sel tumor yang terpengaruh, sementara sel-sel normal tetap utuh. Dengan demikian, terapi menggunakan siRNA dapat meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat di sekitar tumor.

- b. Modulasi ekspresi miRNA untuk menghambat metastasis miRNA dapat digunakan untuk mengatur ekspresi gen yang berperan dalam metastasis kanker pankreas. Beberapa miRNA bertindak sebagai penghambat metastasis dengan menekan jalur pensinyalan yang mendorong pergerakan dan invasi sel kanker. Dengan memodulasi ekspresi miRNA tertentu, terapi ini dapat mengurangi kemampuan sel kanker untuk menyebar ke organ lain, sehingga membantu mengendalikan progresivitas penyakit.

Kemudian, strategi modulasi ekspresi miRNA dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker pankreas dengan menargetkan faktor-faktor yang mendorong metastasis. Dengan menekan ekspresi miRNA onkogenik atau meningkatkan miRNA penekan tumor, terapi ini berpotensi menghambat penyebaran kanker secara lebih spesifik. Hal ini menjadikan modulasi miRNA sebagai pendekatan yang menjanjikan dalam mencegah dan menghambat metastasis kanker pankreas.

Keempat pendekatan terapi sel punca ini merupakan strategi yang sedang dikembangkan dalam penelitian kanker pankreas. Meskipun banyak studi yang menunjukkan hasil menjanjikan,

sebagian besar terapi ini masih dalam tahap uji klinis dan belum menjadi standar dalam pengobatan kanker pankreas. Kombinasi terapi sel punca dengan imunoterapi dan terapi target molekuler berpotensi menjadi strategi masa depan yang lebih efektif dalam meningkatkan harapan hidup pasien kanker pankreas.



BAB XIII

JALUR PENSINYALAN PENTING DALAM CSC PADA KANKER PANKREAS

Jalur Pensinyalan *Notch*

Jalur pensinyalan *Notch* merupakan salah satu jalur molekuler utama yang mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Dalam konteks CSC, jalur ini memainkan peran penting dalam mempertahankan sifat *stemness*, meningkatkan ketahanan terhadap terapi, serta mempromosikan progresi tumor dan metastasis. CSC merupakan subpopulasi sel kanker dengan kemampuan memperbarui diri (*self-renewal*) dan diferensiasi, sehingga berkontribusi pada kekambuhan dan resistensi terapi dalam kanker pankreas (Rao *et al.*, 2015).

Aktivasi jalur *Notch* terjadi melalui interaksi antara *Delta-like ligand* (Dll) dan *Jagged* (Jag) dengan reseptor *Notch1-4*, yang memicu serangkaian

pemotongan proteolitik oleh γ -secretase. Proses ini menghasilkan pelepasan *Notch intracellular domain* (NICD), yang kemudian berpindah ke nukleus dan berikatan dengan suatu faktor transkripsi. Faktor transkripsi yang dimaksud adalah *C-repeat/DNA Replication-related Element (DRE) binding factor 1* (CBF1), *Suppressor of Hairless*, and Lag-1 (CSL). Faktor transkripsi CSL mengaktifkan ekspresi berbagai gen target yang terlibat dalam proliferasi sel, inhibisi diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel kanker. Pada kanker pankreas, ekspresi *Notch1* dan *Notch2* sering kali meningkat secara signifikan, yang dikaitkan dengan agresivitas tumor dan prognosis yang lebih buruk.

Selain mempertahankan sifat CSC, jalur *Notch* juga berkontribusi terhadap proses EMT, yang meningkatkan kemampuan migrasi dan invasi sel kanker pankreas. EMT ditandai dengan hilangnya ekspresi *E-cadherin* dan meningkatnya ekspresi *N-cadherin* serta vimentin, yang memungkinkan sel kanker berpindah ke jaringan lain dan membentuk metastasis. Aktivasi *Notch* dalam EMT juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi faktor transkripsi seperti *Snail*, *Slug*, dan *Twist*, yang mempercepat proses invasi dan penyebaran kanker.

Selain itu, jalur *Notch* berperan dalam resistensi kanker pankreas terhadap terapi konvensional seperti kemoterapi dan terapi radiasi. Aktivasi *Notch* meningkatkan ekspresi transporter obat seperti ABCG2, yang memompakan agen kemoterapi dari dalam sel ke luar sel, sehingga mengurangi efektivitas pengobatan. Selain itu, jalur ini juga menginduksi ekspresi protein anti-apoptosis seperti *B-cell lymphoma (Bcl)-2*, yang membantu sel kanker bertahan dari efek toksik kemoterapi. Akibatnya, kanker pankreas yang bergantung pada jalur *Notch* sering kali lebih sulit ditangani dan memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah.

Pendekatan terapeutik yang menargetkan jalur *Notch* telah menjadi fokus penelitian dalam upaya mengatasi resistensi terapi dan menekan progresi kanker pankreas. Salah satu strategi yang digunakan adalah menggunakan Inhibitor γ -secretase (γ -S), yang mencegah aktivasi NICD dan menurunkan ekspresi gen target *Notch*. Studi praklinis menunjukkan bahwa penghambatan *Notch* dapat mengurangi populasi CSC, menekan EMT,

dan meningkatkan sensitivitas terhadap kemoterapi. Namun, terapi yang menargetkan jalur *Notch* perlu dikombinasikan dengan terapi lain untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping, mengingat jalur ini juga berperan dalam regulasi normal jaringan sehat.

Secara keseluruhan, jalur pensinyalan *Notch* berperan sebagai regulator utama dalam kelangsungan hidup CSC dan perkembangan kanker pankreas. Aktivasi jalur ini tidak hanya meningkatkan proliferasi dan invasi sel kanker, tetapi juga berkontribusi terhadap resistensi terapi, menjadikannya target potensial untuk strategi pengobatan yang lebih efektif. Dengan semakin berkembangnya penelitian dalam bidang terapi kanker, pemahaman yang lebih mendalam mengenai jalur *Notch* diharapkan dapat membuka peluang baru dalam pengobatan kanker pankreas yang lebih efisien dan spesifik.

Jalur Pensinyalan *Hedgehog* (Hh)

Jalur pensinyalan Hh merupakan salah satu mekanisme molekuler yang berperan dalam regulasi CSC pada kanker pankreas. Dalam kanker pankreas, aktivasi jalur Hh yang berlebihan dapat meningkatkan sifat stemness pada CSC, sehingga membuatnya lebih sulit untuk diberantas dengan terapi konvensional (Abel *et al.*, 2014).

Secara fisiologis, jalur Hh berfungsi dalam perkembangan embrio dan pemeliharaan jaringan dewasa. Namun, pada kanker pankreas, jalur ini mengalami deregulasi akibat ekspresi *abnormal ligand* SHh, *Patched1* (PTCH1), dan *Smoothened* (SMO). Ketika SHh berikatan dengan PTCH1, penghambatan terhadap SMO dilepaskan, yang pada akhirnya mengaktifkan faktor transkripsi Gli. Aktivasi Gli ini meningkatkan ekspresi gen yang mendukung proliferasi, kelangsungan hidup, dan resistensi terhadap apoptosis, sehingga memperkuat karakteristik CSC dalam tumor pankreas.

Selain itu, jalur Hh juga berperan dalam interaksi CSC dengan TME. Aktivasi Hh diketahui dapat meningkatkan fibrosis atau CAF dan memperkuat komunikasi antara CSC dan sel stroma, yang pada akhirnya mendukung pertumbuhan tumor. CAF yang berlebihan menciptakan penghalang fisik terhadap penetrasi obat kemoterapi, sehingga meningkatkan resistensi

terapi. Oleh karena itu, deregulasi jalur Hh tidak hanya mempengaruhi sifat intrinsik CSC tetapi juga memodulasi TME secara keseluruhan.

Karena peran pentingnya dalam tumorigenesis, jalur Hh menjadi target potensial dalam pengembangan terapi kanker pankreas. Sejumlah penelitian telah mengembangkan inhibitor SMO, seperti vismodegib dan sonidegib, yang bertujuan untuk menghambat aktivasi Hh di CSC. Selain itu, strategi lain yang menargetkan faktor transkripsi Gli juga sedang dikembangkan untuk menekan ekspresi gen yang mendukung *stemness* dan proliferasi CSC.

Meskipun terapi berbasis penghambatan Hh menunjukkan hasil menjanjikan, tantangan masih ada dalam penggunaannya di klinik. Beberapa studi menunjukkan bahwa resistensi terhadap inhibitor Hh dapat berkembang, memerlukan kombinasi dengan terapi lain untuk meningkatkan efektivitasnya. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan strategi terapeutik berbasis Hh dalam menangani kanker pankreas secara lebih efektif.

Jalur Pensinyalan WNT/ β -Catenin

Jalur pensinyalan WNT/ β -catenin memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi sel kanker pankreas. Jalur ini mengatur berbagai proses biologis, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Aktivasi jalur ini telah ditemukan dalam banyak kasus sel kanker pankreas, di mana ekspresi abnormal β -catenin dalam sitoplasma dan nukleus lebih sering terjadi dibandingkan sel pankreas normal. Peningkatan aktivitas transkripsi WNT/ β -catenin pada sel kanker pankreas juga dikaitkan dengan prognosis yang buruk, menunjukkan bahwa jalur ini memiliki dampak klinis yang signifikan terhadap perjalanan penyakit (Cui *et al.*, 2012).

Dalam kondisi normal, jalur WNT/ β -catenin dikendalikan oleh *destruction complex*/kompleks penghancur, yang terdiri dari Axin, *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), dan GSK-3 β , yang berfungsi untuk mendegradasi β -catenin di dalam sitoplasma. Namun, pada sel kanker pankreas, terjadi aktivasi abnormal jalur WNT, yang menyebabkan akumulasi β -catenin dalam sitoplasma dan nukleus. β -catenin yang terakumulasi kemudian berikatan dengan faktor transkripsi *T-cell factor* (TCF)/*Lymphoid Enhancer*

Factor (LEF) dan mengaktifkan ekspresi gen target yang mendukung proliferasi sel kanker, angiogenesis, serta invasi dan metastasis tumor.

Selain itu, jalur pensinyalan WNT/ β -*catenin* memiliki peran krusial dalam mempertahankan populasi CSC pada kanker pankreas. Aktivasi berlebihan jalur ini meningkatkan sifat *stemness* sel kanker, yang membuatnya lebih tahan terhadap terapi konvensional seperti kemoterapi dan radiasi. Dengan adanya peningkatan aktivitas WNT/ β -*catenin*, sel kanker memperoleh kemampuan untuk bertahan hidup lebih lama, berkembang lebih agresif, dan membentuk tumor yang lebih resisten terhadap pengobatan. Oleh karena itu, jalur ini menjadi salah satu faktor utama dalam kegagalan terapi kanker pankreas.

Karena perannya dalam tumorigenesis dan resistensi terapi, jalur WNT/ β -*catenin* menjadi target potensial dalam pengembangan strategi terapeutik baru. Berbagai inhibitor WNT sedang dikembangkan, termasuk molekul kecil yang menghambat interaksi WNT dengan reseptornya serta inhibitor yang menargetkan β -*catenin* langsung. Strategi lain seperti terapi kombinasi dengan inhibitor WNT dan kemoterapi juga sedang diteliti untuk meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas.

Namun, masih terdapat tantangan dalam menghambat jalur ini secara efektif tanpa mengganggu fungsi fisiologisnya dalam jaringan sehat. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme regulasi jalur WNT/ β -*catenin* secara lebih mendalam serta mengembangkan terapi yang lebih spesifik dan selektif terhadap sel kanker tanpa merusak sel normal. Dengan demikian, terapi berbasis penghambatan WNT/ β -*catenin* berpotensi menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam meningkatkan prognosis pasien kanker pankreas.

Jalur Pensinyalan Lain yang Berperan dalam CSC Pankreas

Selain jalur pensinyalan embrionik utama seperti Hh dan WNT/ β -*catenin*, beberapa jalur pensinyalan lain juga memiliki peran penting dalam regulasi CSC pada kanker pankreas (Wang *et al.*, 2014). Jalur-jalur ini berkontribusi terhadap proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan resistensi terapi pada CSC, yang pada akhirnya meningkatkan agresivitas kanker pankreas. Meskipun keterlibatan jalur-jalur ini telah diidentifikasi,

mekanisme pastinya masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memahami signifikansi biologis dan klinisnya secara mendalam. Beberapa jalur lain tersebut diantaranya sebagai berikut.

1. Jalur Autofagi

Jalur autofagi berperan dalam mendukung kelangsungan hidup CSC pada kanker pankreas dalam kondisi lingkungan yang penuh tekanan, seperti hipoksia dan keterbatasan nutrisi. Proses autofagi memungkinkan sel kanker mendaur ulang komponen seluler untuk mempertahankan homeostasis dan energi. Aktivitas autofagi yang meningkat telah dikaitkan dengan resistensi terapi, di mana CSC menggunakan mekanisme ini untuk menghindari efek kemoterapi dan radioterapi. Oleh karena itu, inhibitor autofagi sedang dikembangkan sebagai strategi terapi potensial untuk menargetkan CSC kanker pankreas.

2. Jalur *Forkhead Box M1* (FOXM1)

FOXM1 adalah faktor transkripsi yang mengatur berbagai aspek penting dalam perkembangan sel kanker pankreas, termasuk proliferasi, siklus sel, dan resistensi obat. Aktivasi jalur FOXM1 dikaitkan dengan peningkatan agresivitas sel kanker serta kemampuan CSC untuk bertahan hidup dalam kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan. Studi menunjukkan bahwa hambatan pada jalur FOXM1 dapat mengurangi populasi CSC dan meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi. Oleh karena itu, jalur ini menjadi target potensial dalam strategi terapi kanker pankreas.

3. Jalur IL-8/CXCR1

IL-8 adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam migrasi, invasi, dan kelangsungan hidup CSC kanker pankreas melalui aktivasi CXCR1. Peningkatan ekspresi IL-8 telah dikaitkan dengan resistensi terapi dan peningkatan sifat *stemness* pada sel kanker. Oleh karena itu, menargetkan IL-8 atau CXCR1 dapat menjadi strategi yang efektif dalam menekan populasi CSC serta meningkatkan respons terhadap pengobatan kanker pankreas.

4. Jalur mTOR

Jalur mTOR merupakan regulator utama dalam pertumbuhan dan metabolisme sel kanker, termasuk CSC pada kanker pankreas. Aktivasi berlebihan dari jalur mTOR dikaitkan dengan proliferasi sel kanker yang tidak terkendali dan resistensi terhadap apoptosis. Inhibitor mTOR, seperti rapamycin dan turunannya, telah dieksplorasi sebagai terapi potensial untuk menghambat pertumbuhan CSC dan meningkatkan efektivitas pengobatan kanker pankreas.

5. Jalur *Nodal/Activin*

Jalur *Nodal/Activin* berperan dalam diferensiasi sel punca selama perkembangan embrionik dan juga ditemukan aktif dalam CSC kanker pankreas. Aktivasi jalur ini dapat mendukung proliferasi dan *stemness* CSC, yang berkontribusi pada agresivitas tumor dan resistensi terapi. Oleh karena itu, hambatan jalur *Nodal/Activin* dapat menjadi strategi potensial untuk mengurangi populasi CSC dan meningkatkan efektivitas pengobatan.

6. Jalur *KRAS/c-Jun NH₂-Kinase (JNK)*

Mutasi K-ras adalah salah satu karakteristik utama kanker pankreas, dan jalur pensinyalan yang diaktifkan oleh mutasi ini, termasuk jalur JNK, memainkan peran dalam proliferasi dan kelangsungan hidup CSC. Aktivasi jalur *KRAS/JNK* telah dikaitkan dengan peningkatan agresivitas tumor serta resistensi terhadap terapi konvensional. Oleh karena itu, penghambatan jalur ini dapat menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam menargetkan CSC pada kanker pankreas.

Jalur pensinyalan di atas memainkan peran penting dalam regulasi CSC pada kanker pankreas, terutama dalam mendukung kelangsungan hidup, proliferasi, dan resistensi terhadap terapi. Pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme jalur-jalur ini dapat membuka peluang pengembangan terapi yang lebih efektif untuk menargetkan CSC dan meningkatkan keberhasilan pengobatan kanker pankreas.



BAB XIV

TME PADA SEL KANKER PANKREAS

Karakteristik TME Kanker Pankreas

TME dalam kanker pankreas memiliki karakteristik yang unik dan kompleks, yang berkontribusi pada perkembangan, invasivitas, serta resistensi terhadap terapi. Berikut adalah penjelasan mengenai beberapa karakteristik utama TME dalam kanker pankreas.

1. Desmoplasia

Desmoplasia adalah karakteristik utama kanker pankreas yang ditandai dengan akumulasi jaringan stroma padat yang terdiri dari CAF dan matriks ekstraseluler/*extracellular matrix* (ECM). Interaksi antara sel kanker dan CAF memicu pelepasan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mendukung proliferasi tumor serta menciptakan lingkungan yang mendukung perkembangannya. Stroma yang terbentuk sangat padat dan kaku, sehingga dapat menghambat penetrasi obat ke dalam jaringan tumor (Beatty, *et al.* 2021).

Selain membentuk penghalang fisik, desmoplasia juga meningkatkan tekanan interstitial dalam tumor, yang mengurangi aliran darah dan pasokan nutrisi. Kondisi ini menyebabkan hipoksia, yang pada gilirannya dapat merangsang mekanisme adaptasi sel kanker untuk menjadi lebih agresif dan resisten terhadap terapi. Hal ini menjadikan kanker pankreas sulit diobati, terutama dengan kemoterapi dan imunoterapi yang efektivitasnya menurun akibat TME yang tidak mendukung.

Karena peranannya yang signifikan dalam perkembangan kanker pankreas, desmoplasia menjadi target penting dalam pengembangan terapi baru. Strategi seperti penggunaan obat yang dapat menurunkan kepadatan stroma atau menghambat aktivitas CAF sedang dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas terapi konvensional. Pendekatan ini diharapkan mampu melemahkan perlindungan tumor dan meningkatkan respons terhadap pengobatan.

2. ECM dan Protein Struktural

ECM merupakan komponen non-seluler yang sangat penting dalam tubuh, memberikan dukungan struktural dan fungsional bagi sel-sel yang ada di dalamnya. Dalam tumor pankreas seperti PDAC, ECM memainkan peran penting dalam pembentukan TME yang mempengaruhi pertumbuhan tumor, invasi, metastasis, dan respons terhadap pengobatan. Beberapa komponen utama dalam ECM, seperti asam hialuronat (HA) dan fibronektin, memiliki peran signifikan dalam interaksi seluler dan respons terapeutik terhadap kemoterapi.

a. HA

HA merupakan komponen utama ECM dalam stroma tumor, terutama pada PDAC. HA memiliki peran penting dalam meningkatkan tekanan cairan interstitial/*Interstitial Fluid Pressure* (IFP), yang menghambat distribusi obat ke dalam jaringan tumor. Peningkatan kadar HA dalam TME dapat menyebabkan perfusi vaskular yang buruk dan kolaps vaskular, sehingga mengurangi efektivitas terapi, termasuk kemoterapi.

Karena perannya yang signifikan dalam resistensi tumor terhadap terapi, HA menjadi target potensial dalam strategi pengobatan kanker. Salah satu pendekatan yang dikembangkan adalah penggunaan *Polyethylene Glycol* (PEG)ylated recombinant human hyaluronidase (PEGPH20), yang berfungsi untuk mendegradasi HA dan mengurangi IFP. Dalam studi pra-klinis menggunakan model tikus PDAC, kombinasi PEGPH20 dengan *gemcitabine* menunjukkan hasil yang menjanjikan, dengan peningkatan perfusi tumor dan penurunan volume tumor yang signifikan.

Namun, meskipun uji pra-klinis menunjukkan hasil positif, efektivitas PEGPH20 dalam uji klinis manusia masih terbatas. Studi HALO 301, yang mengevaluasi kombinasi PEGPH20 dengan *gemcitabine/nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel* pada pasien PDAC stadium IV, tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup keseluruhan/*overall survival* atau kelangsungan hidup bebas progresi/*progression-free survival*. Selain itu, kombinasi PEGPH20 dengan terapi *modified dose of 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin (m-folfirinox)* justru menunjukkan dampak negatif pada kelangsungan hidup pasien.

Hasil uji klinis ini menunjukkan bahwa meskipun degradasi HA dapat meningkatkan distribusi obat pada model hewan, manfaatnya dalam terapi kanker pankreas pada manusia masih belum optimal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami bagaimana menargetkan HA secara efektif, termasuk kemungkinan pendekatan kombinasi dengan terapi lain yang dapat meningkatkan respons pasien terhadap pengobatan.

b. FN

Fibronektin adalah glikoprotein yang berperan penting dalam ECM dan TME. Fibronektin berfungsi sebagai perancah bagi protein matriks lainnya dan menyediakan tempat pengikatan bagi berbagai faktor biologis yang mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan tumor. Selain itu, fibronektin berperan dalam

regulasi proliferasi sel, invasi, dan metastasis, serta berkontribusi dalam angiogenesis yang mendukung suplai oksigen dan nutrisi ke dalam tumor.

Peningkatan ekspresi fibronektin dalam tumor sering dikaitkan dengan agresivitas kanker dan resistensi terhadap terapi. Fibronektin berinteraksi dengan sel-sel tumor melalui pensinyalan integrin, yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Pada PDAC, fibronektin juga diketahui berperan dalam resistensi terhadap *gemcitabine*, obat kemoterapi yang umum digunakan. Salah satu mekanisme utama yang terlibat adalah aktivasi jalur pensinyalan Extracellular Signal-regulated Kinase (Erk)1/2, yang meningkatkan pertumbuhan tumor dan mengurangi efektivitas terapi.

Karena perannya dalam progresi tumor dan resistensi terhadap terapi, fibronektin menjadi target potensial dalam pengembangan strategi pengobatan baru. Pendekatan yang sedang dikembangkan melibatkan penghambatan interaksi antara fibronektin dan integrin untuk mengurangi proliferasi, invasi, dan metastasis sel tumor. Strategi ini bertujuan untuk mengganggu komunikasi antara sel kanker TME, sehingga membuat sel tumor lebih rentan terhadap terapi konvensional.

Kombinasi agen penghambat fibronektin dengan kemoterapi berbasis *gemcitabine* menunjukkan potensi dalam meningkatkan efektivitas pengobatan PDAC. Dengan mengurangi resistensi tumor terhadap terapi, pendekatan ini diharapkan dapat memperbaiki respons klinis pasien dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme fibronektin secara lebih mendalam dan mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam menargetkan komponen ini.

3. Berbagai sel dalam TME

Berikut adalah beberapa jenis sel yang berperan dalam TME selain sel kanker itu sendiri.

a. Sel Imun

Sel imun dalam TME memiliki peran yang kompleks, baik dalam melawan maupun mendukung perkembangan kanker. Sel T sitotoksik (CD8+) merupakan komponen utama sistem imun adaptif yang berfungsi untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker. Namun, banyak tumor mengembangkan mekanisme untuk menekan aktivitas sel ini, seperti ekspresi PD-L1 yang menghambat fungsi sel T melalui jalur *immune checkpoint*.

Selain itu, TAM dan sel Treg berkontribusi terhadap lingkungan immunosupresif dalam TME. TAM, terutama yang memiliki fenotipe M2, melepaskan sitokin antiinflamasi dan faktor pertumbuhan yang mendukung proliferasi sel kanker serta pembentukan pembuluh darah baru. Treg juga berperan dalam menekan respons imun antikanker dengan menghambat aktivasi sel T efektor dan meningkatkan toleransi tumor terhadap sistem imun.

Interaksi kompleks antara sel kanker dan sel imun sering kali menghasilkan lingkungan yang menghambat efektivitas terapi imun. Mekanisme immunosupresi ini menjadi tantangan utama dalam pengembangan terapi kanker berbasis imunoterapi. Oleh karena itu, strategi terapeutik yang menargetkan TAM, Treg, atau jalur *immune checkpoint* seperti PD-1/PD-L1 menjadi fokus utama dalam meningkatkan efektivitas terapi kanker modern.

b. CAF

CAF merupakan komponen utama dalam TME yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan progresi kanker. CAF dapat menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin, seperti TGF- β dan IL-6, yang merangsang proliferasi sel kanker serta mendukung invasi dan metastasis. Selain itu, CAF berperan dalam pembentukan jaringan stroma yang padat melalui produksi komponen ECM, seperti kolagen dan HA, yang memperkuat struktur tumor.

Seperti yang sudah dijelaskan di atas pada bagian desmoplasia, CAF juga menciptakan jaringan stroma yang padat yang meningkatkan tekanan interstitial dalam tumor dan mengurangi

aliran darah, sehingga menghambat penetrasi obat kemoterapi, serta mendorong seleksi sel kanker yang lebih agresif dan resisten terhadap terapi.

Pendekatan terapi yang menargetkan CAF bertujuan untuk mengurangi aktivitasnya atau menghambat interaksinya dengan sel kanker. Beberapa strategi yang sedang dikembangkan meliputi penghambatan sinyal TGF- β atau penggunaan agen antifibrotik untuk melemahkan struktur stroma tumor, sehingga meningkatkan efektivitas terapi konvensional seperti kemoterapi dan imunoterapi.

c. Sel Endotel

Sel endotel memiliki peran penting dalam TME karena bertanggung jawab atas pembentukan dan pemeliharaan pembuluh darah. Dalam kondisi normal, sel endotel mengatur aliran darah dan suplai nutrisi ke jaringan. Namun, dalam kanker, proses angiogenesis menjadi tidak terkendali, menghasilkan jaringan pembuluh darah yang abnormal.

Pada angiogenesis yang tidak efisien, sel kanker menginduksi ekspresi faktor pro-angiogenik seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru. Strategi terapi yang menargetkan angiogenesis telah dikembangkan, termasuk penggunaan inhibitor VEGF. Terapi ini bertujuan untuk menekan pertumbuhan pembuluh darah abnormal dan memperbaiki struktur vaskular dalam tumor, sehingga meningkatkan efektivitas pengobatan kanker. Pendekatan ini dapat menghambat pertumbuhan serta penyebaran kanker.

Molekul Sinyal yang Disekresikan dalam TME

TME merupakan ekosistem yang kompleks di mana berbagai molekul sinyal disekresikan oleh sel kanker dan sel stromal untuk mendukung pertumbuhan serta kelangsungan hidup tumor. Molekul-molekul ini memainkan peran penting dalam mengatur inflamasi, angiogenesis, immunosupresi, dan

resistensi terhadap terapi. Berikut adalah beberapa molekul sinyal utama yang ditemukan dalam TME dan perannya dalam perkembangan kanker.

1. IL-8

IL-8 adalah sitokin proinflamasi yang memainkan peran penting dalam TME. IL-8 terlibat dalam beberapa proses biologis yang mendukung perkembangan kanker, termasuk angiogenesis, migrasi sel, dan proliferasi. Sitokin ini dapat merekrut sel imun, seperti neutrofil, untuk menuju lokasi tumor, tetapi interaksi ini juga dapat dimanfaatkan oleh tumor untuk mendukung pertumbuhannya. IL-8 meningkatkan kemampuan sel kanker untuk bermigrasi, memperburuk invasi, dan berkontribusi pada pembentukan metastasis. IL-8 juga berperan penting dalam promosi angiogenesis di TME. Molekul ini meningkatkan ekspresi faktor angiogenik, yang menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru yang abnormal.

Selain itu, IL-8 meningkatkan resistensi tumor terhadap terapi kanker. IL-8 menciptakan lingkungan yang lebih mendukung kelangsungan hidup sel tumor dan menghambat respons terhadap pengobatan. Akibatnya, IL-8 menjadi salah satu target potensial dalam strategi pengembangan terapi kanker yang bertujuan untuk menghambat angiogenesis dan mengurangi resistensi terhadap terapi (Dall’Ora *et al.*, 2021).

2. IL-6

IL-6 adalah sitokin yang memainkan peran penting dalam inflamasi dan immunosupresi dalam TME. Sitokin ini banyak disekresikan oleh CAF dan TAM, yang kemudian mengaktifasi jalur pensinyalan *Janus Kinase (JAK)/STAT* untuk mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Selain itu, IL-6 berkontribusi dalam menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan tumor dengan menekan respons imun antikanker, sehingga memungkinkan sel kanker untuk berkembang tanpa hambatan dari sistem imun.

Selain mendorong pertumbuhan tumor, IL-6 juga berperan dalam meningkatkan resistensi sel kanker terhadap terapi. Sitokin ini menginduksi ekspresi faktor anti-apoptosis yang membuat sel kanker lebih sulit

untuk dihancurkan oleh kemoterapi atau terapi target. Peningkatan kadar IL-6 juga berhubungan dengan aktivasi CSC, yang memiliki kemampuan tinggi dalam bertahan hidup dan berkembang menjadi tumor baru setelah terapi. Hal ini menjadikan IL-6 sebagai target potensial dalam pengembangan terapi kanker yang bertujuan untuk menghambat pertumbuhan tumor dan mengurangi risiko kekambuhan serta metastasis.

3. IL-1 β

IL-1 β adalah sitokin inflamasi yang berperan dalam inisiasi dan progresi tumor. Sitokin ini dapat menginduksi ekspresi berbagai molekul pro-inflamasi dan protease yang berfungsi untuk mendegradasi ECM. Proses ini memfasilitasi invasi sel kanker ke jaringan sekitar dan memungkinkan metastasis tumor ke organ lain. Dengan demikian, IL-1 β memainkan peran kunci dalam meningkatkan kemampuan sel kanker untuk menyebar dan berkembang di luar lokasi awal tumor.

Selain itu, IL-1 β juga meningkatkan rekrutmen sel imun pro-tumor seperti makrofag M2 dan sel Treg. Sel-sel ini berkontribusi pada penghambatan respons imun antitumor dan menciptakan TME yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker. Oleh karena itu, IL-1 β sering dikaitkan dengan peningkatan agresivitas tumor dan penurunan efektivitas terapi kanker, menjadikannya sebagai salah satu target potensial untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dalam mengatasi kanker.

4. *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α)

TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi yang memiliki efek ganda dalam perkembangan kanker. TNF- α dapat memicu apoptosis sel kanker melalui aktivasi jalur pensinyalan kematian sel, sehingga berpotensi berperan dalam penghambatan tumor. Namun, dalam banyak kasus, TNF- α lebih sering dikaitkan dengan peningkatan inflamasi kronis dalam TME, yang justru mendukung perkembangan dan penyebaran kanker. Inflamasi kronis yang dipicu oleh TNF- α dapat merangsang pertumbuhan sel kanker serta meningkatkan angiogenesis, yang menyediakan suplai darah untuk tumor.

Selain itu, TNF- α sering berkontribusi pada kelangsungan hidup sel kanker dalam TME dengan mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B. Aktivasi jalur ini meningkatkan ekspresi faktor anti-apoptosis yang melindungi sel kanker dari kematian, sekaligus mendukung proliferasi dan resistensi terhadap kemoterapi. Dengan demikian, meskipun TNF- α memiliki potensi untuk menginduksi kematian sel kanker, perannya dalam inflamasi dan resistensi terhadap terapi menjadikannya sebagai target yang menarik dalam pengembangan strategi terapi kanker yang lebih efektif.

5. IL-10

IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi yang memiliki peran utama dalam menekan respons imun dalam TME. IL-10 diproduksi oleh berbagai sel imun dalam TME, termasuk TAM dan sel Treg, yang berfungsi untuk menghambat aktivitas sel imun efektor seperti sel T sitotoksik (CD8+). Dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi dan menghambat presentasi antigen, IL-10 menciptakan kondisi yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker.

Dalam konteks kanker, IL-10 berkontribusi terhadap immunosupresi yang memungkinkan sel kanker menghindari deteksi oleh sistem imun. Selain itu, IL-10 juga dapat meningkatkan ekspresi faktor-faktor yang mendukung angiogenesis dan metastasis, sehingga mempercepat progresi tumor. Tingginya kadar IL-10 dalam TME sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada berbagai jenis kanker, karena dapat menurunkan efektivitas terapi imun dan memperburuk respons pasien terhadap pengobatan kanker.

Secara keseluruhan, molekul-molekul sinyal dalam TME memainkan peran yang sangat penting dalam mendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. Pemahaman yang lebih dalam mengenai mekanisme kerja molekul-molekul ini dapat membantu dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif untuk menghambat perkembangan tumor dan meningkatkan respons terhadap pengobatan kanker.

Peran Sel Imunosupresif dalam TME

Sel-sel imunosupresif dalam TME memainkan peran penting dalam membantu sel kanker menghindari deteksi dan eliminasi oleh sistem imun (Feig *et al.*, 2012). Beberapa jenis sel imunosupresif yang berkontribusi terhadap perkembangan tumor meliputi:

1. MDSC

MDSC adalah populasi sel imunosupresif yang terdiri dari prekursor sel myeloid yang belum matang. Dalam TME, MDSC berperan dalam menekan aktivitas sel T efektor melalui pelepasan *Arginase-1* (ARG1), *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Dengan menurunkan proliferasi dan fungsi sel T, MDSC memungkinkan sel kanker untuk tumbuh tanpa hambatan sistem imun. Selain itu, MDSC juga dapat mendukung angiogenesis dan diferensiasi sel imun lainnya menuju fenotip yang lebih mendukung tumor, seperti makrofag M2 dan sel Treg.

2. TAM

TAM adalah jenis sel imun yang mengalami polarisasi menuju fenotip M2 dalam TME, yang bersifat imunosupresif dan pro-tumorigenik. TAM berperan dalam mendukung proliferasi sel kanker dengan mensekresi faktor pertumbuhan seperti VEGF dan TGF- β yang meningkatkan angiogenesis dan remodeling jaringan. Selain itu, TAM juga melepaskan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, yang menekan aktivitas sel imun efektor dan memperkuat lingkungan imunosupresif dalam tumor. Keberadaan TAM dalam jumlah besar sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien kanker.

3. *Tumor-associated Neutrophils* (TAN)

Neutrofil yang berada dalam TME dapat mengalami diferensiasi menuju fenotip pro-tumor (TAN tipe N2). TAN N2 berkontribusi terhadap imunosupresi dengan melepaskan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β , yang menekan fungsi sel T sitotoksik. Selain itu, TAN juga berperan dalam meningkatkan migrasi dan invasi sel kanker dengan menghasilkan enzim proteolitik seperti *Matrix Metalloproteinase*

(MMP)-9, yang memfasilitasi degradasi matriks ekstraseluler. Dalam banyak jenis kanker, TAN dikaitkan dengan peningkatan metastasis dan resistensi terhadap terapi.

Secara keseluruhan, keberadaan sel immunosupresif dalam TME menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan tumor dan menghambat efektivitas sistem imun dalam melawan kanker. Oleh karena itu, strategi terapi yang menargetkan sel-sel ini menjadi salah satu pendekatan utama dalam pengembangan terapi kanker modern.



BAB XV

TREN KANKER PANKREAS DI DUNIA

Tren Kejadian

Kanker pankreas merupakan salah satu jenis kanker yang jarang terjadi namun sangat mematikan. Data dari *Global Cancer Observatory 2020* menunjukkan terdapat 495.773 kasus baru kanker pankreas di seluruh dunia, dengan 466.003 kematian terkait penyakit ini, menjadikannya penyebab kematian akibat kanker ketujuh terbanyak secara global.

Distribusi kasus kanker pankreas bervariasi di berbagai wilayah. Asia mencatat jumlah kasus tertinggi dengan 233.701 kasus baru pada tahun 2020, diikuti oleh Eropa dengan 140.116 kasus. Tingkat kematian juga tertinggi di Asia, mencapai 224.034 kematian.

Di Indonesia, pada tahun 2020, terdapat 5.781 kasus baru kanker pankreas dan 5.690 kematian terkait penyakit ini. Meskipun tidak termasuk dalam 10 besar jenis kanker terbanyak di Indonesia, kanker pankreas

menempati urutan ke-16 dalam jumlah kasus baru dan urutan ke-11 dalam jumlah kematian akibat kanker.

Penting untuk dicatat bahwa kanker pankreas sering kali terdiagnosis pada tahap lanjut karena gejala awal yang tidak spesifik, sehingga menyulitkan deteksi dini dan penanganan yang efektif. Hal ini berkontribusi pada tingginya angka kematian yang terkait dengan penyakit ini.

Tren Kematian

Kanker pankreas dikenal sebagai salah satu jenis kanker dengan tingkat kematian yang tinggi di seluruh dunia. Data dari *Global Cancer Statistics 2020* menunjukkan bahwa kanker pankreas menjadi penyebab kematian ketujuh terbanyak akibat kanker secara global. Tingginya angka kematian ini sebagian besar disebabkan oleh keterlambatan diagnosis, karena kanker pankreas sering tidak menunjukkan gejala pada tahap awal. Akibatnya, sekitar 80–90% pasien didiagnosis pada stadium lanjut, sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan reseksi tumor yang efektif.

Secara global, jumlah kasus baru karsinoma pankreas pada tahun 2020 mencapai 495.773 orang, dengan angka kematian mencapai 466.003 orang, yang berarti sekitar 94% dari kasus baru berujung pada kematian. Angka ini menunjukkan bahwa hampir semua pasien yang didiagnosis dengan kanker pankreas berisiko tinggi mengalami kematian, menekankan betapa mematakannya penyakit ini.

Di Indonesia, meskipun kanker pankreas tidak termasuk dalam 10 besar jenis kanker terbanyak, jumlah kasus baru pada tahun 2020 mencapai 5.781 kasus, dengan angka kematian sebanyak 5.690 pasien. Hal ini menunjukkan bahwa hampir semua kasus baru kanker pankreas di Indonesia berujung pada kematian, mencerminkan tren global mengenai tingginya tingkat fatalitas penyakit ini.

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap tingginya angka kematian akibat kanker pankreas meliputi keterlambatan diagnosis, kurangnya gejala awal yang spesifik, serta keterbatasan pilihan pengobatan yang efektif pada stadium lanjut. Oleh karena itu, diperlukan upaya lebih lanjut dalam penelitian untuk deteksi dini dan pengembangan terapi yang lebih efektif guna menurunkan angka kematian akibat kanker pankreas di masa mendatang.

Tren Peningkatan Insiden dan Mortalitas

Kanker pankreas mengalami peningkatan insiden dan mortalitas di berbagai negara, dengan data *Global Cancer Observatory* 2020 mencatat 495.773 kasus baru dan 466.003 kematian secara global. Tingginya angka kematian ini disebabkan oleh keterlambatan diagnosis serta kurangnya metode skrining yang efektif, sehingga sebagian besar kasus ditemukan dalam stadium lanjut. Peningkatan angka kejadian ini terutama terjadi di negara-negara dengan Indeks Pembangunan Manusia yang tinggi, seperti Amerika Serikat dan negara-negara Eropa, yang diduga dipengaruhi oleh faktor gaya hidup seperti obesitas, diabetes, serta pola makan tinggi lemak.

Secara epidemiologis, insiden kanker pankreas meningkat tiga hingga empat kali lipat di negara-negara industri dibandingkan dengan negara berpenghasilan rendah. Faktor lingkungan, pola makan tidak sehat, serta kebiasaan merokok turut berkontribusi terhadap tren ini. Meskipun kanker pankreas lebih sering terjadi pada pria dan usia lanjut, peningkatan kasus pada wanita muda juga mulai terdeteksi, menunjukkan kemungkinan adanya pengaruh faktor lingkungan dan genetik.

Tingkat kematian akibat kanker pankreas terus meningkat karena keterbatasan opsi pengobatan yang efektif. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun pasien kanker pankreas masih di bawah 10% karena sebagian besar kasus baru ditemukan dalam kondisi metastasis. Upaya untuk meningkatkan efektivitas pengobatan terus dilakukan, termasuk melalui imunoterapi dan terapi bertarget, meskipun tantangan seperti lingkungan mikro tumor yang immunosupresif masih menghambat keberhasilannya.

Dengan meningkatnya insiden dan mortalitas kanker pankreas, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan metode deteksi dini dan terapi yang lebih efektif. Edukasi masyarakat mengenai faktor risiko seperti obesitas dan merokok juga menjadi langkah penting dalam pencegahan. Selain itu, inovasi dalam bidang imunoterapi dan terapi berbasis mikrobiota dapat menjadi solusi potensial dalam meningkatkan harapan hidup pasien kanker pankreas di masa depan.



Daftar Singkatan

5-FU	5-fluorouracil
ABC	ATP-binding cassette
ADAMTS1	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1
ADH	Alkohol dehidrogenase
AGE	Advanced glycation end-products
AI	Artificial Intelligence
ALDH	Aldehida dehidrogenase
APC	Adenomatous polyposis coli
BCAA	Branched-chain amino acids
Bcl-2	B-cell lymphoma
BMI-1	B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
BRCA	Breast Cancer
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CAF	Cancer-associated fibroblast
CAR	Chimeric antigen receptor
CBF1	C-repeat/DRE binding factor 1
CD	Cluster of differentiation
cDNA	Complementary DNA
CEA	Carcinoembryonic antigen
cfDNA	Cell-free DNA
cfNA	Cell-free nucleic acid

CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CSC	Cancer stem cells
CSL	C-repeat/DNA replication-related element (DRE) binding factor 1 (CBF1), suppressor of hairless, and Lag-1
CT	Computed tomography
ctDNA	Circulating tumor DNA
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CXCR	C-X-C motif chemokine receptor
ddPCR	Digital droplet PCR
Dll	Delta-like ligand
dMMR	Defective mismatch repair
DPD	Dihydropyrimidine dehydrogenase
ECM	Extracellular matrix
EFNA-4	Ephrin-A4
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMT	Epithelial-mesenchymal transition
EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EPR	Enhanced permeability and retention
EPYC	Extracellular matrix protein 1-Y chondroitin sulfate proteoglycan
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatogram
Erk	Extracellular signal-regulated kinase
ESTIMATE	Estimation of stromal and immune cells in malignant tumors using expression data
EUS	Endoscopic ultrasound
EV	Extracellular vesicles
FAP	Familial adenomatous polyposis
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FNA	Fine needle aspiration
FOXM1	Forkhead box M1
FPC	Familial pancreatic cancer

HA	Hyaluronic acid
hENT1	Human equilibrative nucleoside transporter 1
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HIF-1 α	Hypoxia-inducible factor 1 alpha
HLA	Human leukocyte antigen
IFP	Interstitial fluid pressure
IGF	Insulin-like growth factor
IGFR	IGF receptor
IL	Interleukin
IMPN	Intraductal papillary mucinous neoplasm
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
IONP	Iron oxide nanoparticles
GARBP1	Gamma-aminobutyric acid type A receptor Pi subunit
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GNP	Gold nanoparticles
GPC	Glypican
GSK	Glycogen synthase kinase
GVHD	Graft-versus-host disease
GVL	Graft-versus-leukemia
Hh	Hedgehog
HSP	Heat shock protein
Jag	Jagged
JAK	Janus kinase
JNK	KRAS/c-Jun NH ₂ -kinase
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
KRASmut	KRAS mutation/
LEF	Lymphoid enhancer factor
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MCN	Mucinous Cystic Neoplasm
MDM2	Mouse double minute 2 homolog
MDSC	Myeloid-derived suppressor cells
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase

MHT	Menopausal hormone therapy
MICAL2	Microtubule associated monooxygenase, calponin and lim domain containing 2
MIC-1	Macrophage inhibitory cytokine
miRNA/miR	MicroRNA
MMP	Matrix metalloproteinase
MNN	Multifocal motor neuropathy
MRI	Magnetic resonance imaging
MSI-H	Microsatellite instability-high
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MUC1	Mucin1
MYBL2	MYB proto-oncogene like 2
NICD	Notch intracellular domain
NF- κ B	Nuclear factor kappaB
NK	Natural killer
NTA	Nanoparticle tracking analysis
NTRK	Neurotrophic tropomyosin-receptor kinase
OPN	Osteopontin
PAM-4	4-level pulse amplitude modulation
PanIN	Pancreatic intraepithelial neoplasia
PARP	Poly ADP-ribose polymerase
PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
PD-1	Programmed cell death protein 1
PEGPH20	Polyethylene Glycol (PEG)ylated recombinant human hyaluronidase
PET	Positron emission tomography
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PRSS1	Protease serine 1
PTCH1	Patched1
QD	Quantum dots
ROR1	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1
ROS	Reactive oxygen species

RT-PCR	Reverse transcription-PCR
SERS	Surface-enhanced raman scattering
SHh	Sonic hedgehog
siRNA	Small interfering RNA
SMAD4	Mothers against decapentaplegic homolog 4
SMO	Smoothened
SPINK1	Serine protease inhibitor, kazal-type 1
SPR	Surface plasmon resonance
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TAM	Tumor-associated macrophage
TAN	Tumor-associated neutrophils
TCF	T-cell factor
TGF	Transforming growth factor
THBS2	Thrombospondin-2
TMB	Tumor mutational burden
TME	Tumor micro-environment
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
TP53	Tumor protein p53
Treg	T regulator
USG	Ultrasonography
WNT	Wingless-related integration site
VEGF	Vascular endothelial growth factor
YAP	Yes-associated protein



Daftar Pustaka

- Abel, E. V., Kim, E. J., Wu, J., Hynes, M., Bednar, F., Proctor, E., et al. (2014). The Notch pathway is important in maintaining the cancer stem cell population in pancreatic cancer. *PloS one*, 9(3), e91983.
- Al-Hussein, A. B. A., Tahir, F. R., & Pham, V. T. (2021). Fixed-time synergetic control for chaos suppression in endocrine glucose–insulin regulatory system. *Control Engineering Practice*, 108, 104723.
- Nishimoto, A. (2022). Effective combinations of anti-cancer and targeted drugs for pancreatic cancer treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 28(28), 3637.
- Atwood, C. (Ed.). (2011). *Embryonic stem cells: Recent advances in pluripotent stem cell-based regenerative medicine*.
- Beatty, G. L., Werba, G., Lyssiotis, C. A., & Simeone, D. M. (2021). The biological underpinnings of therapeutic resistance in pancreatic cancer. *Genes & Development*, 35(13-14), 940-962.
- Boxhoorn, et al. “Acute Pancreatitis.” *The Lancet*, 396: 726—734. 2020.
- Brenda, A. B. (2024). Advances in targeted therapy for cancer: Precision medicine approaches. *IDOSR Journal of Applied Sciences*, 9(2), 63–67.
- Bai, X., Han, J., Ma, Y., & Zhang, W. (2022). ESG performance, institutional investors’ preference and financing constraints: Empirical evidence from China. *Borsa Istanbul Review*, 22, S157-S168.
- Budhbaware, T., Rathored, J., & Shende, S. (2024). Molecular methods in cancer diagnostics: a short review. *Annals of Medicine*, 56(1), 2353893.
- Chen, X., Wu, W., Wei, W., & Zou, L. (2022). Immune checkpoint inhibitors in peripheral T-cell lymphoma. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 869488.

- Cocco, E., Scaltriti, M., & Drilon, A. (2018). NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(12), 731-747.
- Cohen, J. D., Javed, A. A., Thoburn, C., Wong, F., Tie, J., Gibbs, P., et al. (2017). Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(38), 10202-10207.
- Cui, J., Jiang, W., Wang, S., Wang, L., & Xie, K. (2012). Role of Wnt/ β -catenin signaling in drug resistance of pancreatic cancer. *Current pharmaceutical design*, 18(17), 2464-2471..
- Dall’Ora, M., Rovesti, G., Bonetti, L. R., Casari, G., Banchelli, F., Fabbiani, et al. (2021). TRAIL receptors are expressed in both malignant and stromal cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Journal of Cancer Research*, 11(9), 4500.
- Feig, C., Gopinathan, A., Neesse, A., Chan, D. S., Cook, N., & Tuveson, D. A. (2012). The pancreas cancer microenvironment. *Clinical cancer research*, 18(16), 4266-4276.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). “Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2022” Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- Goonetilleke, K. S., & Siriwardena, A. K. (2007). Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 33(3), 266-270.
- Goral, V. (2015). Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 16(14), 5619-5624.
- Gu, X., & Minko, T. (2024). Targeted nanoparticle-based diagnostic and treatment options for pancreatic cancer. *Cancers*, 16(8), 1589.
- Gupta, M., Sherrow, C., Krone, M. E., Blais, E. M., Pishvaian, M. J., Petricoin, E. F., et al. (2021). Targeting the NTRK fusion gene in pancreatic acinar cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(1), 10-15.
- Hahn, M. A., Singh, A. K., Sharma, P., Brown, S. C., & Moudgil, B. M. (2011). Nanoparticles as contrast agents for in-vivo bioimaging: current status

- and future perspectives. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 399, 3-27.
- Huang, B., Huang, H., Zhang, S., Zhang, D., Shi, Q., Liu, J., & Guo, J. (2022). Artificial intelligence in pancreatic cancer. *Theranostics*, 12(16), 6931.
- Huang, J., Lok, V., Ngai, C. H., Zhang, L., Yuan, J., Lao, X. Q., et al. (2021). Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 160(3), 744-754.
- Jaworski, J. J., Morgan, R. D., & Sivakumar, S. (2020). Circulating cell-free tumour DNA for early detection of pancreatic cancer. *Cancers*, 12(12), 3704.
- Li, J. J., Zhu, M., Kashyap, P. C., Chia, N., Tran, N. H., McWilliams, R. R., et al. (2021). The role of microbiome in pancreatic cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 40, 777-789.
- Kamisawa, T., Wood, L. D., Itoi, T., & Takaori, K. (2016). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 388(10039), 73-85.
- Kim, V. M., & Ahuja, N. (2015). Early detection of pancreatic cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 27(4), 321.
- Kumar, et al. "Covalently Dye-Linked, Surface-Controlled, and Bioconjugated Organically Modified Silica Nanoparticles as Targeted Probes for Optical Imaging." *ACS Nano*, 2(3): 449-56. 2008.
- Kumar, R., Roy, I., Ohulchanskyy, T. Y., Goswami, L. N., Bonoiu, A. C., Bergey, E. J., et al. (2008). Covalently dye-linked, surface-controlled, and bioconjugated organically modified silica nanoparticles as targeted probes for optical imaging. *ACS nano*, 2(3), 449-456.
- Lellouche, L., Palmieri, L. J., Dermine, S., Brezault, C., Chaussade, S., & Coriat, R. (2021). Systemic therapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma: current practice and perspectives. *Therapeutic advances in medical oncology*, 13, 17588359211018539. <https://doi.org/10.1177/17588359211018539>
- Lester, L. B. (Ed.). (2005). *Stem cells in endocrinology* (Vol. 1). Humana Press.
- Limijadi, E. K. S., Muniroh, M., Prajoko, Y. W., Tjandra, K. C., & Respati, D. R. P. (2024). The role of germline BRCA1 & BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 19(5), e0299276.

- Lugo, A., Peveri, G., Bosetti, C., Bagnardi, V., Crippa, A., Orsini, N., et al. (2018) Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 104, 117-126.
- Maharani, S. (2012). *Kanker: Mengenal 13 Jenis Kanker Dan Pengobatannya* Jakarta: Kata Hati.
- Mayerle, J., Heidecke, C. D., & Lerch, M. M. (2007). Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis. *Gastroenterologie*, 2(4), 275.
- Mehta, K. Y., Wu, H. J., Menon, S. S., Fallah, Y., Zhong, X., Rizk, N., et al. (2017). Metabolomic biomarkers of pancreatic cancer: a meta-analysis study. *Oncotarget*, 8(40), 68899.
- Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W., & Shroff, R. T. (2020). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 395(10242), 2008-2020.
- Momeni-Boroujeni, A., Yousefi, E., & Somma, J. (2017). Computer-assisted cytologic diagnosis in pancreatic FNA: an application of neural networks to image analysis. *Cancer cytopathology*, 125(12), 926-933.
- National Cancer Institute. (2020). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer*.
- National Comprehensive Cancer Network. (2025). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2025)*. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
- O'Reilly, E. M., & Abou-Alfa, G. K. (2007, August). Cytotoxic therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. In *Seminars in oncology* (Vol. 34, No. 4, pp. 347-353). WB Saunders.
- Palta, M., Godfrey, D., Goodman, K. A., Hoffe, S., Dawson, L. A., Dessert, D., et al. (2019). Radiation therapy for pancreatic cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Practical radiation oncology*, 9(5), 322-332.
- Rao, C. V., & Mohammed, A. (2015). New insights into pancreatic cancer stem cells. *World journal of stem cells*, 7(3), 547.
- Resovi, A., Bani, M. R., Porcu, L., Anastasia, A., Minoli, L., Allavena, P., et al. (2018). Soluble stroma-related biomarkers of pancreatic cancer. *EMBO molecular medicine*, 10(8), e8741.

- Rilla, K., Mustonen, A. M., Arasu, U. T., Härkönen, K., Matilainen, J., & Nieminen, P. (2019). Extracellular vesicles are integral and functional components of the extracellular matrix. *Matrix Biology*, 75, 201-219.
- Ruining, Gong, et al. “non-coding RNAs in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.” *Frontiers in Oncology*, 10. 2020.
- Gong, R., & Jiang, Y. (2020). Non-coding RNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Frontiers in oncology*, 10, 309.
- Singh, V. K., Haupt, M. E., Geller, D. E., Hall, J. A., & Diez, P. M. Q. (2017). Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World journal of gastroenterology*, 23(39), 7059.
- Sumeng, Wang, et al. “Circular RNAs in body fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies.” *Molecular Cancer*, 20. 2021.
- Suzuki, Rei, *et al.* “Genistein potentiates the antitumor effect of 5-Fluorouracil by inducing apoptosis and autophagy in human pancreatic cancer cells.” *Anticancer research*, 34(9): 4685—4692. 2014.
- Tripathi, *et al.* “From Machine Learning to Patient Outcomes: A Comprehensive Review of AI in Pancreatic Cancer.” *Diagnostics*. 2024, 14, 174.
- Wang, S., Zhang, K., Tan, S., Xin, J., Yuan, Q., Xu, H., et al. (2021). Circular RNAs in body fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies. *Molecular cancer*, 20, 1-10.
- Wu, W., He, X., Yang, L., Wang, Q., Bian, X., Ye, J., et al. (2018). Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000–2014. *Clinical epidemiology*, 789-797.
- Winter, J. M., Yeo, C. J., & Brody, J. R. (2013). Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in pancreatic cancer. *Journal of surgical oncology*, 107(1), 15-22.
- Wood, L. D., Canto, M. I., Jaffee, E. M., & Simeone, D. M. (2022). Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*, 163(2), 386-402.
- Yamada, T., Hasler, W. L., & Inadomi, J. M. (2005). Structural anomalies and hereditary diseases of the pancreas. *Gastroenterology*, ed. Y. Yamada (Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins), 80-90.
- Yoon, J. H., Jung, Y. J., & Moon, S. H. (2021). Immunotherapy for pancreatic cancer. *World journal of clinical cases*, 9(13), 2969–2982.

- Yuan, Q., Pan, A., Fu, Y., & Dai, Y. (2021). Anatomy and physiology of the pancreas. In *Integrative pancreatic intervention therapy* (pp. 3-21). Elsevier.
- Zappia, E., Casazza, S., Pedemonte, E., Benvenuto, F., Bonanni, I., Gerdoni, E., et al. (2005). Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*, 106(5), 1755-1761.
- Zervos, E. E., Rosemurgy, A. S., Al-Saif, O., & Durkin, A. J. (2004). Surgical management of early-stage pancreatic cancer. *Cancer Control*, 11(1), 23-31.
- Zhang, K., Liu, X., Shen, J., Li, Z., Sang, Y., Wu, X., et al. (2020). Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements, and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. *Cell*, 181(6), 1423-1433.
- Zhang, J., Shi, Z., Xu, X., Yu, Z., & Mi, J. (2019). The influence of micro-environment on tumor immunotherapy. *The FEBS journal*, 286(21), 4160–4175.
- Zhuo, Y., Yuan, R., Chai, Y. Q., & Hong, C. L. (2010). Functionalized SiO₂ labeled CA19-9 antibodies: A new strategy for signal amplification of antigen–antibody sensing processes. *Analyst*, 135(8), 2036-2042.



Profil Penulis



drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD

drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD Meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar *Doctor of Philosophy* (Ph.D.) dari Kyushu University pada tahun 2001. Setelah itu, penulis melanjutkan program *postdoctoral* di Harvard Medical School. Penulis juga memperoleh sertifikasi dalam bidang *Master of International Project Management* (MIPM). Minat riset penulis mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, *Stem Cell* dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, penulis bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, penulis juga aktif sebagai Wakil Presiden *Asian Cellular Therapy Organization* (ACTO); Wakil Ketua *Indonesian Association for the Study of Medicinals* (IASMED); *Senior Advisor* Prodia Group serta Senior Editor di 4 jurnal internasional.

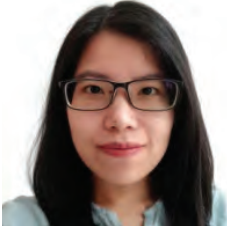
Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, penulis telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industri. Penulis juga telah menjadi *keynote speaker* di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 215 artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasi penulis telah memperoleh lebih dari 3700 sitasi dengan H-indeks sebesar 30 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks *Web of Science/ Scopus*.



Melani, M.Kes

Melani, M.Kes meraih gelar sarjana farmasi dari fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran-Bandung pada tahun 2000 dan menyelesaikan program magister dengan peminatan kimia klinik dari Universitas Hasanudin–Makassar pada tahun 2008.

Saat ini, penulis bekerja sebagai kepala Lab Patologi Anatomi (PA) di Prodia Jakarta. Sebelum bertugas di Lab PA, penulis pernah bekerja di bidang Total Quality Assurance Prodia (Kimia, imunologi) selama 6 tahun. Selain mengelola Lab PA Prodia, juga bertugas membantu penelitian dokter, terlibat sebagai reviewer jurnal nasional serta menjadi pembicara terkait dengan pemeriksaan yang dikerjakan di Lab Patologi Anatomi.



Louisa Enestina, S.Si

Louisa Enestina, S.Si meraih gela Sarjana Sains dari Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya Jakarta pada tahun 2011. Setelah lulus, penulis fokus mengabdikan ilmunya dalam bidang biomedis. Saat ini, penulis menjabat sebagai Cancer Molecular Laboratory Assistant Manager di laboratorium klinik Prodia, di mana penulis bertanggung jawab dalam supervisi pengembangan pemeriksaan diagnostik molekuler terkait precision medicine untuk kanker.

Minat riset penulis mencakup precision medicine, khususnya terkait biomarker untuk diagnosis dan terapi target pada kanker, serta farmakogenomik. Untuk mendukung pengembangan ilmunya, penulis aktif mengikuti berbagai pelatihan, termasuk pelatihan “Practical Diagnostic Testing of Inherited Diseases” di Amsterdam University Medical Centers, Belanda, pada tahun 2019. Selain itu, penulis juga aktif berpartisipasi dalam berbagai konferensi nasional maupun internasional untuk pembaharuan keilmuan dan membagikan hasil riset yang telah dilakukan. Sebagai salah satu bentuk apresiasi atas hasil risetnya, penulis berhasil memenangkan AsiaPacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Congress 2016 Travel Award.



Ruth Maduma D Sianturi, M.Si.

Ruth Maduma D Sianturi, M.Si kelahiran Cirebon, adalah seorang scientist di laboratorium Patologi Anatomi PT Prodia Widyahusada Tbk sejak 2017. Kecintaannya pada penelitian dan pengembangan science & genetika tumbuh sejak kuliah S1 di jurusan Pemuliaan Tanaman, Universitas Jendral Soedirman Purwokerto, di mana penulis aktif dalam penelitian teknologi benih, rekayasa genetika tanaman pangan dan kultur jaringan tanaman hias & pangan. Setelah menyelesaikan S1, penulis melanjutkan pendidikan S2 di program studi Bioteknologi Institut Pertanian Bogor. Pengalaman penulis sebagai peneliti di PT Sampoerna Agro Tbk dan PT Prodia Widyahusada Tbk, mendorongnya untuk berbagi pengetahuan melalui tulisan. Kecintaan pada science & genetika mengantarkan penulis dari penulisan jurnal ilmiah hingga menerbitkan buku Mikrobiologi di tahun 2024. Pengalaman ini memicu keinginan untuk terus belajar dan menyajikan beragam



Apt. Catharina Aprillia P.U., M.Pharm

Apt. Catharina Aprillia P.U meraih gelar farmasi dan apoteker profesional dari Universitas Indonesia pada tahun 2010 dan mendapatkan gelar Magister Farmasi dari Universitas Padjajaran pada tahun 2020. Penulis memiliki semangat tinggi dalam mengedukasi masyarakat melalui tulisan. Latar belakang akademis dan pengalaman di bidang farmasi memberinya sudut pandang yang unik dalam menulis, terutama dalam topik-topik kesehatan, gaya hidup sehat, dan pengembangan diri.

Saat ini penulis berprofesi sebagai Project Manager di PT. Prodia Diacro Laboratories dan terlibat dalam berbagai penelitian serta uji klinik terkait sediaan obat, vaksin serta produk nutrisi. Penulis juga aktif sebagai anggota IASMED (*The Indonesian Association for the Study of Medicinals*), sebuah asosiasi yang fokus pada penelitian uji klinis atau studi obat di Indonesia. Melalui keterlibatannya dalam IASMED, penulis berupaya mendukung pelaksanaan uji klinis yang sesuai dengan standar internasional—khususnya dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman, termasuk untuk terapi obat kanker.

Pengalaman inilah yang turut mendorong Penulis untuk menuangkan pemahamannya ilmiahnya ke dalam tulisan. Penulis berharap dapat meningkatkan kesadaran publik, mempercepat deteksi dini, serta memberi harapan dan pemahaman yang lebih baik bagi para pejuang kanker dan orang-orang terdekat mereka karena setiap orang bisa menjadi bagian dari perubahan positif dalam dunia kesehatan.



Profil Editor



Nurrani Mustika Dewi, S.KM, M.Farm.

Nurrani Mustika Dewi, S.KM, M.Farm merupakan seorang akademisi dan penyunting jurnal ilmiah yang telah bergelut di dunia penulisan artikel dan buku ilmiah selama 10 tahun. Nurrani memiliki pengalaman sebagai penyunting artikel ilmiah di beberapa jurnal ilmiah termasuk di antaranya pada *The Indonesian Biomedical Journal*, *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, dan *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. Selain sebagai penulis, Nurrani juga berkontribusi sebagai penelaah/mitra bestari untuk beberapa jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional. Kontribusinya di bidang penelitian Kesehatan dan penulisan ilmiah dapat dilihat dari publikasi-publikasi yang telah Nurrani terbitkan pada berbagai jurnal ilmiah.

Nurrani berhasil mendapatkan gelar sarjananya dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia pada tahun 2014 dengan peminatan ilmu Biostatistika dan Informasi Kesehatan. Setelah bekerja selama kurang lebih dua tahun, ketertarikannya dengan ilmu pendidikan dan kesehatan mendorongnya untuk melanjutkan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi. Sehingga pada tahun 2018, Nurrani berhasil menyelesaikan pendidikan magisternya di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Saat ini, Nurrani sedang menjalani pendidikan doktoralnya di institusi yang sama.

Di luar aktivitas profesionalnya, Nurrani juga merupakan salah satu member aktif dari organisasi *Toastmasters International*, yang merupakan sebuah organisasi non-profit yang berfokus pada pelatihan keterampilan *public speaking* dan kepemimpinan melalui berbagai program pendidikan dan kegiatan komunitas. Dengan bergabung pada organisasi ini, Nurrani memiliki harapan untuk dapat terus mempelajari dan mengembangkan, tidak hanya bidang keahliannya, namun juga kemampuannya berbicara dan bernegosiasi di depan umum.

Mengenal Kanker Pankreas

Terobosan Baru dalam Diagnosis dan Pengobatan



Kanker pankreas memiliki tingkat kematian yang tinggi karena sulit dideteksi sejak dini dan sering berkembang tanpa gejala hingga stadium lanjut. Faktor risiko seperti genetik, pola hidup tidak sehat, dan paparan zat beracun turut meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker ini. Pemahaman yang lebih baik tentang kanker pankreas menjadi langkah awal dalam upaya pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

Terobosan dalam diagnosis kini memungkinkan deteksi kanker pankreas lebih cepat dan akurat. Biomarker baru, seperti RNA sirkular (circRNA) dan Extracellular Vesicle (EV-Protein), dapat dianalisis melalui liquid biopsy, sementara kecerdasan buatan (AI) membantu meningkatkan akurasi pencitraan medis. Dengan inovasi ini, deteksi dini menjadi lebih mungkin, membuka peluang pengobatan yang lebih efektif.

Di bidang terapi, pendekatan terapi target dan imunoterapi mulai diterapkan, terutama bagi pasien dengan mutasi genetik tertentu. Kombinasi kemoterapi dengan terapi berbasis biomarker menunjukkan hasil lebih baik dalam meningkatkan harapan hidup. Dengan berbagai inovasi ini, masa depan diagnosis dan pengobatan kanker pankreas semakin menjanjikan, memberikan harapan baru bagi pasien dan tenaga medis.

ISBN 978-634-04-0297-1 (PDF)



9

786340

402971