

Potential of Epigallocatechin-3-Gallate and 5-Fluorouracil Combination in Colorectal Cancer Therapy: Literature Review

Dara Pitra Syalsabila^{1*} & Carolina Janicca Winda Manafe¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2024

Revised : November 10th, 2024

Accepted : November 28th, 2024

*Corresponding Author:

Dara Pitra Syalsabila, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;
Email: darapitra717@gmail.com

Abstract: This article reviews the potential of combining Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) from green tea and 5-Fluorouracil (5-Fu) to enhance the effectiveness of colorectal cancer therapy. Colorectal cancer is a common type of cancer with a high mortality rate, particularly due to resistance to standard therapies like 5-Fu. The article aims to explore the potential of EGCG as a combination therapy to overcome resistance and reduce the side effects of chemotherapy. The method used is a narrative literature review, collecting studies from PubMed, google scholar and proquest databases. The review findings show that EGCG can induce apoptosis, inhibit cancer cell growth, and increase cell sensitivity to 5-Fu. The combination of EGCG and 5-Fu has proven effective in suppressing cancer cell proliferation and reducing resistance to 5-Fu, especially in drug-resistant colorectal cancer cells. In conclusion, the EGCG and 5-Fu combination has the potential to become a more effective and safer colorectal cancer therapy with a lower risk of side effects, offering a promising prospect for future cancer therapy development.

Keywords: Colorectal cancer, epigallocatechin-3-gallate, potential, therapy, tea, 5-fluorouracil.

Pendahuluan

Kanker kolorektal (KKR) menduduki urutan ke-3 sebagai jenis kanker dengan jumlah populasi terbanyak serta penyebab kematian paling umum kedua yaitu hampir 935.000 kematian (Sawicki *et al.*, 2021). KKR merupakan penyakit multifaktorial dengan insiden yang meningkat sekitar 11% dari semua diagnosis kanker dan paling tinggi terjadi di negara dengan Indeks Pembangunan Manusia (IPM) sedang dan tinggi yang sebagian besar gaya hidup penduduknya menganut budaya barat (Bracci *et al.*, 2021; Sawicki *et al.*, 2021). Di tahun 2020, sekitar 1,93 juta (10%) kasus baru dan 0,94 juta (9,4%) kematian akibat KKR secara global. Tercatat kasus kematian akibat kanker pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan perkiraan angka kematian 515.637 juta dan 419.536 juta. Sementara pada tahun 2021, dilaporkan terdapat 5,25 juta orang

di dunia yang menderita KKR (Xi and Xu, 2021). Beban global KKR diprediksi akan mengalami peningkatan sebesar 60% menjadi lebih dari 2,2 juta kasus baru dan 1,1 juta kematian di tahun 2030 seiring dengan perkembangan ekonomi (Sawicki *et al.*, 2021). Selain itu, Global Cancer Statistics (2020) memperkirakan jumlah kasus baru kanker kolon, kanker rektal, dan kanker anal berturut-turut sebanyak 1,15 juta, 0,7 juta, 50.000 kasus dan akan terus mengalami peningkatan sebesar 1,92 juta, 1,16 juta, dan 78.000 di tahun 2040 (Xi and Xu, 2021).

KKR menempati urutan keempat di Indonesia dengan persentase 8,6% setelah kanker paru (8,8%), kanker serviks (9,2%), dan kanker payudara (16,6%). KKR lebih banyak menyerang laki-laki dibandingkan perempuan. Pada laki-laki, KKR menjadi dua teratas dengan persentase sebesar 11,9% setelah kanker paru sebesar 14,1% sementara pada perempuan KKR menjadi urutan keempat (5,8%) setelah kanker

ovarium (7%), kanker serviks (17,2%), dan kanker payudara (30,8%). Berdasarkan lokasi KKR, kanker kolon memiliki kasus baru dan kematian paling banyak (17.368 kasus baru dan 9.444 kematian) dibandingkan kanker rektum (16.059 kasus baru dan 8.342 kematian) serta kanker anus (762 kasus baru dan 366 kematian) (IARC, 2020).

KKR menyumbang sebesar 73,7% dari keseluruhan kasus malignansi gastrointestinal dan menggambarkan insiden KKR yang terus meningkat khususnya pada generasi muda (<50 tahun) di Indonesia sejak tahun 2003 hingga 2011. KKR awitan dini dihubungkan dengan kondisi lebih parah dan prognosis yang buruk daripada KKR pada populasi lebih tua. Diferensiasi tumor lebih buruk, risiko tinggi metastasis jauh, dan kegagalan terapi umum ditemui pada KKR awitan dini dilihat dari telah banyak dilaporkan pasien KKR awitan dini memiliki karakteristik tumor lebih agresif (Makmun *et al.*, 2021).

KKR didefinisikan sebagai proliferasi tidak terkontrol sel epitelial glandular *colon-rectum-anus*. KKR terbagi menjadi 3 jenis, yaitu sporadis, hereditas, dan terkait kolitis. Adenokarsinoma adalah tipe KKR yang paling umum ditemukan. Sisanya, tipe KKR yang jarang ditemukan, seperti tumor karsinoid dari sel neuroendokrin dan tumor stroma gastrointestinal (SGIT) dari sel stroma. Pembentukan KKR memerlukan waktu sekitar 10 hingga 15 tahun bagi polip untuk membentuk tumor ganas. Hiperproliferasi sel epitelial yang menjadi adenoma jinak yang berkembang menjadi kanker dilatarbelakangi mutasi gen p53, *mismatch repair*, dan mutasi *adenomatous polyposis coli* (APC) melalui proses *microsatellite instability* (MSI), *chromosomal instability* (CIN), dan *serrated neoplasia*. Adenocarcinoma yang telah menjadi invasif dapat bermetastasis ke jaringan lain melalui aliran darah dan limfatik (Hossain *et al.*, 2022).

Perkembangan KKR ditemui pada populasi berisiko baik berdasarkan faktor genetik maupun faktor lingkungan, berupa gaya hidup, pola makan, dan penyakit kronik. Terdapat 60% kasus kanker kolorektal dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti merokok, konsumsi alkohol berat, obesitas, makan makanan yang tidak sehat, aktifitas fisik yang kurang, infeksi, dan peradangan kronis. Sekitar

35% terdapat pada faktor keturunan (Bracci *et al.*, 2021; Hossain *et al.*, 2022).

Beberapa studi menghubungkan peningkatan angka kejadian kanker kolorektal dipengaruhi oleh peningkatan *sedentary lifestyle*, obesitas, mikrobioma intestinal, faktor sosioekonomi, ngaya hidup dan pola makan kebaratan, serta faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti ras/etnis, diabetes melitus, dan riwayat kanker dalam keluarga (Makmun *et al.*, 2021; Sawicki *et al.*, 2021). Faktor risiko juga mendasari perbedaan lokasi KKR yang ditimbulkan, contohnya kebiasaan merokok memiliki risiko besar menimbulkan kanker kolon bagian proksimal dan kanker rektal sementara penurunan aktivitas fisik berhubungan dengan risiko timbulnya kanker kolon lebih tinggi dibandingkan kanker rektal. Hal ini dipengaruhi oleh variasi jumlah mikroorganisme yang berbeda, metabolisme mikroorganisme, dan karakteristik host (Xi and Xu, 2021).

Perawatan terkini kanker kolorektal sebagian besar bergantung pada pembedahan disertai dengan kemoterapi dan radioterapi pra operasi atau pasca operasi (Bracci *et al.*, 2021). Kemoterapi adalah strategi penting untuk pengobatan kanker. Sejumlah besar data klinis membuktikan bahwa obat kemoterapi dapat menghasilkan fungsi vital selama pengobatan awal bagi pasien (Li *et al.*, 2023). Molekul terapi yang paling banyak digunakan untuk pengobatan KKR adalah 5-fluorouracil (5-Fu), analog fluorinated pyrimidine (FP) sintetik dari urasil yang digunakan untuk mengobati >2 juta pasien kanker setiap tahun diseluruh dunia. 5-Fu tetap menjadi komponen utama pengobatan KKR baik dalam pengaturan adjuvant dan dalam pengobatan metastasis KKR.

Molekul terapi yang paling banyak digunakan untuk pengobatan KKR adalah 5-fluorouracil (5-Fu), analog *fluorinated pyrimidine* (FP) sintetik dari urasil yang digunakan untuk mengobati >2 juta pasien kanker setiap tahun diseluruh dunia. 5-Fu tetap menjadi komponen utama pengobatan KKR baik dalam pengaturan adjuvan dan dalam pengobatan metastasis KKR (mKKR). Rejimen kemoterapi 5-Fu saat ini telah berkontribusi terhadap peningkatan kelangsungan hidup yang signifikan untuk pasien mKKR (Gmeiner and Chidi Okechukwu, 2023). Namun, penggunaan obat

kemoterapi jangka panjang tidak hanya menyebabkan kerusakan besar pada sel normal, tetapi juga membuat sel kanker resisten terhadap obat yang menyebabkan kekambuhan dan metastasis kanker, sitotoksitas, serta rasa sakit bagi pasien (Islam *et al.*, 2022; Gmeiner and Chidi Okechukwu, 2023; Li *et al.*, 2023).

Resistensi obat kemoterapi menjadi tantangan untuk bertahan hidup pada pasien KKR yang mendapatkan terapi adjuvan. Meskipun tingkat respon terhadap kemoterapi sistemik mencapai 50%, resistensi obat dilaporkan terjadi hampir di semua pasien. Akibatnya, kemanjuran terapi obat antikanker terbatas dan menimbulkan kegagalan kemoterapi sehingga menurunkan prognosis pasien (Hossain *et al.*, 2022). Resistensi 5-Fu dapat disebabkan oleh multifaktorial, salah satunya akibat disregulasi keseimbangan antara *autophagy* dan apoptosis untuk mendukung kelangsungan hidup sel (Gmeiner and Chidi Okechukwu, 2023).

Terapi kombinasi merupakan suatu inovasi terbaharukan untuk mengatasi kekurangan dari pengobatan kemoterapi. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa obat yang dihasilkan dari produk alami dapat digunakan untuk mengobati KKR. Salah satunya pemanfaatan senyawa tumbuhan untuk pengobatan atau pencegahan KKR, baik secara *in vitro* maupun *vivo*. Ekstrak herbal dapat mencegah pertumbuhan KKR dengan menginduksi apoptosis atau *autophagy*, penangkapan siklus sel pada berbagai tahap, dan mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan. Baru-baru ini, terdapat suatu penelitian terhadap ekstrak daun teh hijau berbahan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), bagian dari polifenol, yang dapat digunakan untuk terapi KKR (Rady *et al.*, 2018; Islam *et al.*, 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif alami, termasuk polifenol makanan dapat mendukung aktivitas kemopreventif serta antitumor langsung dengan mengatur beberapa target molekuler yang terlibat dalam kelangsungan hidup, proliferasi dan invasi sel kanker, serta dalam angiogenesis dan imunomodulasi (Nosrati, Bakovic and Paliyath, 2017; Bracci *et al.*, 2021)

Terkait pengobatan, efek samping atau resistensi obat sangat berkontribusi terhadap kegagalan terapi dan re-emergensi, serta perkembangan tumor. Dengan demikian, dibutuhkan suatu eksplorasi senyawa non-toksik

terbaru yang dapat digunakan dalam kombinasi dengan perawatan standar dengan tujuan untuk mengurangi efek samping, mencegah resisten, dan meningkatkan respons tumor terhadap pilihan terapi saat ini. Oleh karena itu, penulis menyajikan tinjauan pustaka yang membahas potensi terapi kombinasi epigallocatechin-3-gallate pada daun teh hijau dengan 5-fluorouracil dalam meningkatkan efektivitas terapi kanker kolorektal

Bahan dan Metode

Artikel *review* ini menggunakan metode *narrative review* yang mengumpulkan dan mengidentifikasi literatur terhadap satu topik tertentu dengan tujuan merangkum hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Mesin pencari yang digunakan dalam pencarian artikel adalah PubMed, google scholar dan proquest dengan kata kunci “potency OR potential OR effectiveness AND therapy OR treatment AND tea OR polyphenols OR flavanols AND 5-fluorouracil AND colorectal cancer”.

Hasil dan Pembahasan

Deteksi Dini dan Diagnosis

Kasus KKR sebagian besar tidak berhubungan dengan faktor keturunan. Mayoritas KKR berkembang dari adenoma melalui proses adenoma-karsinoma. Pada umumnya, adenoma muncul sebagai polip kecil yang kemudian membesar, mengalami perubahan menjadi dysplasia dan akhirnya berkembang menjadi kanker (Wolf *et al.*, 2018; Shaukat *et al.*, 2021; Shaukat and Levin, 2022; Juul *et al.*, 2024).

Transformasi neoplastik merupakan hasil interaksi antara cacat genetik yang diwariskan. Diperkirakan bahwa proses ini membutuhkan waktu rata-rata setidaknya 10 tahun. Meskipun hampir semua KKR berasal dari adenoma, kurang dari 5% adenoma yang benar-benar berkembang menjadi kanker. Selain itu, beberapa KKR dapat muncul dari lesi non-polipoid seperti *flat adenoma* atau *depress adenoma* yang mencakup sekitar 30% dari semua adenoma. *Flat adenoma* yang berukuran besar memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami perubahan diplastik atau menjadi

kanker dibandingkan adenoma polipoid dengan ukuran serupa. Pentingnya menghilangkan adenoma juga terbukti dalam pencegahan kanker. Pada pasien yang menjalani pengangkatan polip secara endoskopi, kejadian kanker kolon 90% lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang polipnya tidak diangkat. Jenis polip juga memengaruhi risiko KKR, pasien dengan polip serrata sessile, adenoma tubulovilosa, dan adenoma vilosa memiliki insiden KKR lebih tinggi dibandingkan dengan adenoma hiperplastik atau adenoma tubular (Maida *et al.*, 2024).

Deteksi kanker kolon di sisi kanan atau proksimal semakin sering ditemukan. Meskipun sebagian perubahan distribusi KKR ini mungkin disebabkan oleh peningkatan skrining sigmoidoskopi yang mengangkat polip adenomatosa di kolon kiri, terdapat bukti adanya peningkatan kejadian KKR di sisi kanan. Skrining kolonoskopi lebih efektif dalam mencegah KKR dibandingkan sigmoidoskopi, dengan mengurangi sekitar 12 kasus KKR dan 4 kematian terkait KKR per 100.000 orang per tahun dibandingkan sigmoidoskopi (Juil *et al.*, 2024; Maida *et al.*, 2024).

Pemeriksaan skrining untuk KKR memungkinkan deteksi lesi neoplastik pada stadium dini dan juga lesi prakanker, seperti adenoma atau lesi bergerigi yang menetap. Fitur ini membedakan skrining KKR dengan skrining kanker yang lain yang hanya mampu mengidentifikasi kanker pada stadium dini (Shaukat *et al.*, 2021). Saat ini, sekitar 60-70% KKR didiagnosis pada stadium lanjut. Jika populasi sehat secara teratur menjalani pemeriksaan tahunan, angka kematian dapat dikurangi hingga 60% dan angka harapan hidup 5 tahun meningkat hingga 73% (Siegel *et al.*, 2023; Maida *et al.*, 2024).

Tatalaksana

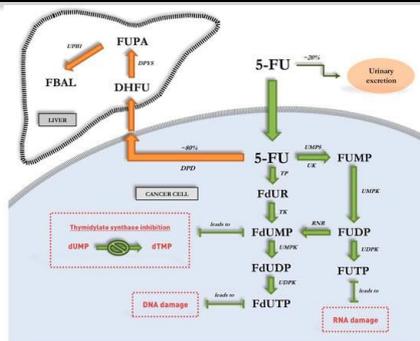
Intervensi berupa skrining rutin populasi berisiko sejak dini, deteksi dan menghilangkan polip stadium awal menjadi fase krusial dalam pencegahan progresivitas tumor menjadi KKR dan menurunkan kematian akibat KKR. Semakin awal deteksi KKR maka probabilitas kematian pasien semakin kecil. Kanker kolorektal yang terdeteksi sejak dini dapat ditangani melalui pembedahan dan terapi medikasi yang akurat. Namun, deteksi kanker stadium awal masih

terbatas dan sulit dilakukan. Kendala diagnostik utama meliputi penentuan stadium dan akurasi metode imaging preoperasi yang mendeteksi abnormalitas nodus limfatikus dan penyakit mikrometastasis (Hossain *et al.*, 2022). Selain pembedahan, perawatan kanker kolorektal sebagian besar disertai dengan kemoterapi dan radioterapi pra operasi atau pasca operasi (Bracci *et al.*, 2021). Kemoterapi adalah strategi penting untuk pengobatan kanker. Sejumlah besar data klinis membuktikan bahwa obat kemoterapi dapat menghasilkan fungsi vital selama pengobatan awal bagi pasien (Li *et al.*, 2023).

Terapi Terkini dan Potensi Terapi KKR

5-Fu menjadi obat kemoterapi pertama yang dilaporkan memiliki aktivitas antikanker dan merupakan pilihan standar terapi paliatif maupun adjuvan pada pasien kanker kolorektal. Efek antitumor 5-Fu terutama berupa penghambatan *thymidylate synthase* (TS) yang menyebabkan gangguan deoksinukleotida untuk keperluan replikasi DNA sehingga menjadikannya biomarker molekuler yang memprediksi sensitivitas 5-Fu (Vodenkova *et al.*, 2020). 5-Fu juga meningkatkan efisiensi terapi TTFields dengan perannya menurunkan aktivitas kaskade pesinyalan proliferasi dan *survival* sel, invasi dan migrasi sel, serta meningkatkan aktivitas kaskade yang memediasi apoptosis dan kematian sel autofagi (Lee *et al.*, 2019).

Kerja 5-Fu diubah menjadi bentuk aktifnya, *fluorodeoxyuridine monophosphate* (FdUMP), *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP), dan *fluorouridine triphosphate* (FUTP). Konversi FUMP oleh *phosphoribosyltransferase* (OPRT) dengan *phosphoribosyl pyrophosphate* (PRPP) sebagai kofaktor. FUMP akan terfosforilasi menjadi bentuk FUDP kemudian FUTP yang merusak RNA atau bentuk *fluorodeoxyuridine diphosphate* (FdUDP) oleh *ribonucleotide reductase* (RR) yang menyebabkan kerusakan DNA. Selain itu, kerusakan DNA juga dipicu inhibisi TS oleh metabolit 5-Fu FdUMP yang mengikat *binding site* nukleotida TS sehingga menyebabkan deplesi *deoxythymidine monophosphate* (dTMP) yang berperan dalam replikasi dan perbaikan DNA (Azwar *et al.*, 2021).



Gambar. 1. Mekanisme kerja 5-FU (Azwar *et al.*, 2021)

5-Fu memiliki toksisitas dan memberikan gejala klinis berupa demam, fatigue, mukositis, stomatitis, mual, muntah, diare, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, anemia, neuropati, ruam kulit, *hand-foot syndrome*, dan gangguan neurologis, seperti ataksia serebral dan penurunan kognitif. Selain itu, kemoterapi berbasis 5-Fu tidak terlepas dari kemampuannya dalam menyebabkan resistensi agen tersebut. Kemoresistensi terhadap obat antikanker menghalangi efektivitas terapi pada pasien kanker yang dapat menimbulkan kekambuhan pasca kemoterapi akibat terjadinya gangguan keseimbangan *autophagy* dan apoptosis yang berperan dalam kelangsungan hidup sel (Jeught *et al.*, 2018; Vodenkova *et al.*, 2020; Azwar *et al.*, 2021).

Baru-baru ini para peneliti mengembangkan senyawa alami dari tumbuhan untuk digunakan sebagai kombinasi pengobatan kanker. Pendekatan terbaik untuk pengobatan kanker adalah kemopreventif terutama dengan menggunakan fitokimia alami yang dapat menghentikan karsinogenesis pada satu atau lebih tahapan. Sebagai salah satu senyawa alami, teh hijau telah dipelajari secara menyeluruh di seluruh dunia dalam berbagai model kanker. Teh hijau adalah minuman populer secara global yang terbuat dari daun *camellia sinensis*. Di benua Asia, teh hijau banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk meningkatkan sirkulasi darah, penyembuhan luka, dan pencernaan (Toden *et al.*, 2016; Filippini *et al.*, 2020). Pada tahun 2013, Indonesia masuk ke posisi 8 besar produksi teh tertinggi di dunia dengan presentase 2,77%. Selain itu, Indonesia juga mempunyai lahan perkebunan teh sebesar 1210,0 kg/ha, termasuk 33 besar negara dengan produktivitas tumbuhan teh tertinggi (Samudera

et al., 2017).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk menjelaskan potensi teh hijau dalam melawan kanker dengan hasil yang menjanjikan. Banyak komponen daun teh hijau yang bermanfaat bagi kesehatan manusia. Flavonol, yang juga dikenal sebagai katekin, adalah polifenol yang banyak ditemukan pada teh hijau. Salah satu jenis katekin utama dalam daun teh hijau, yaitu EGCG yang menyumbang sekitar 59% dari katekin. EGCG dianggap memiliki peran penting dalam pencegahan dan terapi kanker. Secara *in vitro* dan *in vivo*, efek EGCG terkait kanker sudah diuji dan sebagian besar penelitian menemukan bahwa EGCG dapat menghambat sejumlah target molekuler antikanker (Rady *et al.*, 2018; Fraga *et al.*, 2019).

Terapi kombinasi merupakan istilah untuk terapi yang menggunakan lebih dari satu obat. Menggabungkan senyawa kimia yang serupa atau berbeda satu sama lain dapat meningkatkan keberhasilan anti-kanker. Studi menunjukkan kombinasi agen kemoterapi, seperti 5-Fu, capecitabine, cisplatin, docetaxel, doxorubicin, dan temozolomide, dengan EGCG secara sinergis dapat menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, dan menekan angiogenesis serta pertumbuhan tumor secara *in vitro* dan *in vivo* (Rady *et al.*, 2018).

Pengaruh EGCG terhadap Induksi Apoptosis

Apoptosis adalah program yang dikodekan secara genetik yang menyebabkan kematian sel dan berperan dalam perkembangan serta homeostasis yang diketahui dapat mengatur terjadinya ataupun penyebaran kanker. Karakteristik morfologi apoptosis meliputi penyusutan sel, fragmentasi inti, kondensasi kromatin, dan *blebbing* membran. Beberapa penelitian menyatakan bahwa EGCG dan kombinasinya telah menginduksi apoptosis pada berbagai jenis kanker. Kombinasi dua atau lebih agen dapat menargetkan lebih banyak jalur dan dengan demikian lebih efektif untuk meningkatkan stabilitas agen dan mengurangi toksisitas sehingga secara bersamaan menunjukkan hasil terapi yang lebih tinggi. Selain itu, EGCG secara sinergis menginduksi apoptosis sel kanker *in vitro* dan *in vivo* melalui sinyal apoptosis yang berbeda, peningkatan regulasi protein pro-apoptosis dan penghambatan protein anti-apoptosis jika dikombinasikan

dengan molekul lain, seperti 5-Fu. Kombinasi EGCG dengan 5-Fu dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker kolorektal HCT-16 dan SW480 (Rady *et al.*, 2018).

Cancer stem cell (CSC) diidentifikasi pada sejumlah tumor padat, termasuk kanker payudara, tumor otak, kanker paru-paru, kanker kolon, dan melanoma. CSC memiliki kapasitas untuk memperbarui diri, menghasilkan turunan yang berbeda, dan menggunakan jalur sinyal yang sama. CSC merupakan sumber dari semua sel tumor ganas, penyebab resistensi terhadap agen kemoterapi yang digunakan untuk mengobati tumor ganas, dan sumber sel yang menimbulkan metastasis yang jauh. Terdapat penelitian yang menemukan bahwa EGCG dapat menginduksi apoptosis untuk menghambat CSC secara *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu, efek dalam menghambat pembentukan sferoid pada CSC dengan menginduksi apoptosis dan meningkatkan sensitivitas obat kemoterapi di CSC, misalnya dengan meningkatkan kemosisensitivitas 5-Fu *in vivo* (Rady *et al.*, 2018).

Penelitian antara efektivitas 5-Fu dengan EGCG telah dilakukan oleh beberapa peneliti untuk mengukur sitotoksitas kedua senyawa secara individual dan dalam kombinasi menggunakan garis sel induk dan sel resistensi 5-Fu (5FuR) HCT116 dan SW480. Secara kolektif, hasilnya menunjukkan bahwa EGCG dapat melemahkan resistensi 5-Fu dalam garis sel 5FuR. Selanjutnya, dilakukan suatu evaluasi efek kombinatorial EGCG dan 5-Fu pada pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel menggunakan uji pembentukan koloni. Dalam sel induk HCT116 dan SW480, baik 5-Fu dan EGCG dapat menghambat pembentukan koloni, dengan pengobatan gabungan secara efektif menekan pembentukan koloni dengan dosis jauh lebih rendah. Ditemukan bahwa dengan penambahan EGCG, secara signifikan dapat meningkatkan kemampuan 5-Fu untuk menghambat pembentukan koloni di kedua baris sel KKR.

EGCG Menginduksi Apoptosis dan Penghentian Siklus Sel pada Sel KKR yang Resisten terhadap 5-Fu

Penelitian yang menunjukkan interaksi sinergis antara EGCG dan 5-Fu dalam penghambatan pertumbuhan sel menghasilkan

peningkatan kematian sel terprogram. Baik pengobatan EGCG dan 5-Fu secara signifikan meningkatkan apoptosis seluler pada sel HCT116 dan SW480 parental, begitupun dengan kombinasi pengobatan EGCG dan 5-Fu. Peningkatan apoptosis dalam pengobatan kombinasi didorong oleh 5-Fu dalam garis sel parental. Sebaliknya, pengobatan dengan 5-Fu tidak menginduksi apoptosis pada kedua lini sel 5-FuR, tetapi dengan penambahan EGCG pada lini sel 5-FuR menyebabkan peningkatan signifikan dalam apoptosis seluler (Toden *et al.*, 2016).

5-Fu merupakan penginduksi kuat dalam menghentikan siklus sel yang mampu menginduksi penangkapan G0/G1 dan G2 dalam sel KKR. Dalam garis sel induk HCT116, pengobatan 5-Fu menginduksi penangkapan G0/G1, sementara EGCG menginduksi penangkapan G2. Kombinasi pengobatan dengan EGCG dan 5-Fu menghasilkan penangkapan G0/G1, menunjukkan bahwa 5-Fu bertanggung jawab atas regulasi siklus sel pada sel induk. Sebaliknya, pengobatan 5-Fu tidak berpengaruh terhadap dinamika siklus sel pada sel 5-FuR, sedangkan pengobatan EGCG mengakibatkan terhentinya pertumbuhan G2. Kombinasi pengobatan EGCG dan 5-Fu menghasilkan peningkatan penghentian fase G2 yang menunjukkan bahwa EGCG adalah pendorong utama penghentian siklus sel dalam sel 5-FuR (Toden *et al.*, 2016).

Kesimpulan

Kombinasi antara Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG), senyawa polifenol dalam teh hijau, dengan obat kemoterapi 5-Fluorouracil (5-Fu) memiliki potensi untuk meningkatkan efektivitas terapi kanker kolorektal (KKR). Kanker kolorektal menjadi salah satu kanker dengan insiden dan mortalitas tinggi di Indonesia, dengan tantangan resistensi terhadap terapi, terutama pada penggunaan 5-Fu. Penelitian menunjukkan bahwa kombinasi EGCG dan 5-Fu dapat menginduksi apoptosis sel kanker, menekan proliferasi, dan meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi, yang pada akhirnya dapat mengurangi resistensi obat. Pemanfaatan kombinasi ini diharapkan mampu menurunkan angka kematian pasien kanker kolorektal serta mendukung upaya

pengembangan terapi kanker yang lebih efektif dan efek samping yang minimal.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung penyusunan artikel ini. Semoga literature review ini dapat memberikan manfaat dalam pengembangan ilmu kesehatan dan penelitian di bidang kedokteran.

Referensi

- Azwar, S., Seow, H. F., Abdullah, M., Faisal Jabar, M., & Mohtarrudin, N. (2021). Recent updates on mechanisms of resistance to 5-fluorouracil and reversal strategies in colon cancer treatment. *Biology*, 10(9), 854. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY10090854>.
- Bracci, L., Fabbri, A., Del Corno, M., & Conti, L. (2021). Dietary polyphenols: promising adjuvants for colorectal cancer therapies. *Cancers*, 13(18), 4499. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13184499>.
- Filippini, T., Malavolti, M., Borrelli, F., Izzo, A. A., Fairweather-Tait, S. J., Horneber, M., & Vinceti, M. (2020). Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005004.pub3>.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, 10(2), 514-528. <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>.
- Gmeiner, W.H. and Chidi Okechukwu, C. (2023) 'Review of 5-FU resistance mechanisms in colorectal cancer: clinical significance of attenuated on-target effects'. Available at: <https://doi.org/10.20517/cdr.2022.136>.
- Hossain, M. S., Karuniawati, H., Jairoun, A. A., Urbi, Z., Ooi, D. J., John, A., ... & Hadi, M. A. (2022). Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers*, 14(7), 1732. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14071732>.
- IARC (2020) 'Angka Kejadian dan Mortalitas Kanker di Indonesia', *International Agency for Research on Cancer* [Preprint].
- Islam, M. R., Akash, S., Rahman, M. M., Nowrin, F. T., Akter, T., Shohag, S., ... & Simal-Gandara, J. (2022). Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chemico-biological interactions*, 368, 110170. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2022.110170>.
- Van der Jeught, K., Xu, H. C., Li, Y. J., Lu, X. B., & Ji, G. (2018). Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 24(34), 3834. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3834>.
- Juul, F. E., Cross, A. J., Schoen, R. E., Senore, C., Pinsky, P. F., Miller, E. A., ... & Løberg, M. (2024). Effectiveness of Colonoscopy Screening vs Sigmoidoscopy Screening in Colorectal Cancer. *JAMA Network Open*, 7(2), e240007-e240007. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0007>.
- Lee, Y. J., Cho, J. M., Sai, S., Oh, J. Y., Park, J. A., Oh, S. J., ... & Kim, E. H. (2019). 5-Fluorouracil as a tumor-treating field-sensitizer in colon cancer therapy. *Cancers*, 11(12), 1999. <https://doi.org/10.3390/cancers11121999>.
- Li, X., Ma, Y., Wu, J., Ni, M., Chen, A., Zhou, Y., ... & Chen, W. (2023). Thiol oxidative stress-dependent degradation of transglutaminase2 via protein S-glutathionylation sensitizes 5-fluorouracil therapy in 5-fluorouracil-resistant colorectal cancer cells. *Drug Resistance Updates*, 67, 100930. <https://doi.org/10.1016/J.DRUP.2023.100930>.
- Maida, M., Dahiya, D. S., Shah, Y. R., Tiwari, A., Gopakumar, H., Vohra, I., ... & Facciorusso, A. (2024). Screening and Surveillance of Colorectal Cancer: A Review of the Literature. *Cancers*, 16(15), 2746. <https://doi.org/10.3390/cancers16152746>.

- Makmun, D., Simadibrata, M., Abdullah, M., Syam, A. F., Shatri, H., Fauzi, A., ... & Nursyirwan, S. A. (2021). Colorectal cancer patients in a tertiary hospital in Indonesia: Prevalence of the younger population and associated factors. *World Journal of Clinical Cases*, 9(32), 9804. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V9.I32.9804>.
- Nosrati, N., Bakovic, M. and Paliyath, G. (2017) 'Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds', *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), p. 2050. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms18102050>.
- Rady, I., Mohamed, H., Rady, M., Siddiqui, I. A., & Mukhtar, H. (2018). Cancer preventive and therapeutic effects of EGCG, the major polyphenol in green tea. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/J.EJBAS.2017.12.001>.
- Samudera, J., Daryanto, A., & Saptono, I. T. (2017). Competitiveness of Indonesian tea in International market. *Indonesian Journal of Business and Entrepreneurship (IJBE)*, 3(1), 14-14. <https://doi.org/10.17358/IJBE.3.1.14>.
- Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9), 2025. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13092025>.
- Shaukat, A., Kahi, C. J., Burke, C. A., Rabeneck, L., Sauer, B. G., & Rex, D. K. (2021). ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ACG*, 116(3), 458-479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>.
- Shaukat, A. and Levin, T.R. (2022) 'Current and future colorectal cancer screening strategies', *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 19(8), p. 521. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00612-y>.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(1), 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>.
- Toden, S., Tran, H. M., Tovar-Camargo, O. A., Okugawa, Y., & Goel, A. (2016). Epigallocatechin-3-gallate targets cancer stem-like cells and enhances 5-fluorouracil chemosensitivity in colorectal cancer. *Oncotarget*, 7(13), 16158. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.7567>.
- Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P., & Vymetalkova, V. (2020). 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacology & therapeutics*, 206, 107447. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2019.107447>.
- Wolf, A. M., Fontham, E. T., Church, T. R., Flowers, C. R., Guerra, C. E., LaMonte, S. J., ... & Smith, R. A. (2018). Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(4), 250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>.
- Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational oncology*, 14(10), 101174. <https://doi.org/10.1016/J.TRANON.2021.101174>.