

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN NANOPARTIKEL KARBON SEBAGAI PEWARNA NODUS LIMFA DALAM LIMFADENEKTOMI PADA KANKER KOLOREKTAL: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK

Jessica Audrey,¹ Valerie Josephine Dirjayanto,¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Jessica Audrey

Email Korespondensi:

jsaudrey8@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 31 Januari 2021
Selesai revisi: 14 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.277

Pendahuluan: Kanker kolorektal (KKR) merupakan keganasan ketiga paling sering ditemukan di dunia yang menyebabkan setidaknya 881.000 nyawa hilang dalam setahunnya. Meskipun telah bermunculan beberapa opsi terapi baru, bedah reseksi tetaplah pengobatan pilihan untuk KKR. Mengingat kemungkinan terjadinya metastasis ke nodus limfa di sekitarnya, limfadenektomi yang lengkap merupakan faktor prognosis yang penting sekaligus menentukan stadium kanker. Baru-baru ini, nanopartikel karbon ini telah muncul sebagai pelacak nodus limfa untuk KKR. Namun, kajian mengenai efektivitasnya masih belum ditemui.

Tujuan: Mengevaluasi efektivitas nanopartikel karbon dalam mendeteksi nodus limfa dan meningkatkan akurasi penahapan pada KKR.

Metode: Kajian sistematis ini dilakukan dengan menelusuri PubMed, Scopus, EBSCOHost, dan Cochrane, mencari studi-studi yang mengimplementasikan nanopartikel karbon untuk melacak nodus limfa dalam reseksi KKR. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan instrumen penilaian yang sesuai.

Pembahasan: Kajian ini meliputi 10 studi dengan total subjek sebesar 1387 orang. Nanopartikel karbon terbukti efektif dalam meningkatkan jumlah nodus limfa yang direseksi dan meningkatkan deteksi nodus limfa kecil yang berukuran <5 mm. Jumlah nodus limfa positif tidak berbeda signifikan dengan kontrol; namun, nanopartikel karbon meningkatkan akurasi penahapan stadium sehingga mengurangi risiko *understaging*. Selain itu, waktu bedah dan kehilangan darah pun berkurang dibandingkan dengan metode konvensional. Tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan.

Simpulan: Nanopartikel memberikan potensi yang menjanjikan sebagai pewarna nodus limfa untuk meningkatkan reseksi serta akurasi penahapan pasien KKR.

Kata Kunci: Kanker Kolorektal, Nanopartikel Karbon, Nodus Limfa, Pendeteksi

THE EFFECTIVENESS OF CARBON NANOPARTICLES AS LYMPH NODE TRACERS IN COLORECTAL CANCER LYMPHADENECTOMY: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy in the world, claiming at least 881,000 lives in a year. Despite numerous treatment options developed in recent years, surgical resection remains the treatment of choice. Considering possible metastasis to nearby lymph nodes, sufficient lymphadenectomy is an important prognostic factor and critical for accurate staging. However, number of lymph nodes harvested is often inadequate. Carbon nanoparticles has recently emerged as an excellent method of lymph node tracer in CRC. Yet, reviews regarding its effectiveness is still lacking.

Aim: To evaluate the effectiveness of carbon nanoparticles in detecting lymph nodes and improving staging accuracy for colorectal cancer.

Method: A systematic review was conducted through PubMed, Scopus, EBSCOhost, and Cochrane, searching for studies implementing carbon nanoparticles in detecting lymph nodes during surgical resection of CRC. Quality assessments of studies selected were performed with selected risk-of-bias assessment tools.

Outcome: The search yielded 10 studies with a total of 1387 subjects. Carbon nanoparticles were effective in increasing the total number of harvested lymph nodes and improving the ability of detecting smaller lymph nodes of <5 mm. Number of positive lymph nodes did not differ significantly with controls; however, carbon nanoparticles effectively improved staging accuracy, thereby signifying a reduction in risk of understaging. Moreover, operative time and blood loss were reduced in comparison to conventional methods. No significant adverse effects were reported.

Conclusion: To conclude, carbon nanoparticles showed promising potentials as lymph node tracer to help improve harvest and staging accuracy in CRC patients.

Keywords: Carbon Nanoparticle, Colorectal Cancer, Lymph Node, Tracer

1. PENDAHULUAN

Selain merupakan kanker dengan insidensi ketiga terbanyak di dunia dengan lebih dari 1,8 juta kasus baru pada 2018, kanker kolorektal (KKR) juga merupakan kanker kedua paling mematikan yang menyebabkan setidaknya 881,000 jiwa meninggal.^[1] Prevalensi KKR mencapai 9,3 juta dengan beban disabilitas setara dengan 877,600 years lost due to disability (YLD).^[2] Di Indonesia, KKR merupakan kanker paling banyak kedua pada pria dengan 19.113 kasus baru dan keempat pada wanita dengan 10.904 kasus baru.^[3] Dengan demikian, tatalaksana KKR yang lebih tepat serta efektif sangat dibutuhkan untuk mengurangi beban pada tenaga dan biaya kesehatan.

KKR adalah tumor ganas yang bermula dari usus besar, yakni kolon dan rektum. Gejala yang sering ditemui pada KKR adalah perdarahan rektum, nyeri perut, diare kronis, obstruksi usus, atau ada massa teraba pada *fossa iliaca dextra* atau intra-luminal.^[4,5] Saat ini, meskipun terdapat modalitas lain seperti kemoterapi, radioterapi, dan *targeted therapy* dengan antibodi monoklonal, penanganan KKR yang paling sering dilakukan adalah pembedahan. Prosedur yang dilakukan berbeda sesuai dengan lokasi dan stadium yang ditetapkan berdasarkan perluasan tumor primer (T), nodus limfa (N), dan metastasis (M).^[6] KKR stadium paling awal (0 dan 1 awal) dapat diangkat melalui polipektomi atau eksisi lokal yang dilakukan bersamaan dengan kolonoskopi. Untuk kanker rektum, dapat dilakukan

eksisi transanal, *Transanal Endoscopic Microsurgery* (TEM), reseksi transabdominal, atau *Total Mesorectal Excision* (TME). Untuk kanker kolon yang tidak bermetastasis jauh, dapat dilakukan kolektomi dan limfadenektomi secara terbuka atau laparoskopi.

Reseksi yang lengkap sangatlah penting untuk mencegah tertinggalnya nodus limfa positif metastasis. Untuk menetapkan stadium N, perlu minimal 12 nodus limfa yang dianalisis.^[7] Selain itu, beberapa studi menemukan bahwa semakin banyak jumlah nodus limfa yang direseksi, prognosis dan harapan hidup pada KKR juga meningkat.^[8-10] Angka nodus limfa yang tinggi ini sangat sulit dicapai dengan operasi konvensional, sehingga perlu diciptakan berbagai metode yang dapat mempermudah pengangkatan. Beberapa contoh metode tersebut yaitu penggunaan *methylene blue*, elusi aseton, dan metode kompresi; namun, *methylene blue* dilaporkan memiliki efek samping alergi, serta elusi aseton tidak bisa dilakukan secara *in vivo* tanpa menghancurkan struktur limfoid. Sensitivitas keduanya untuk nodus limfa positif metastasis juga dilaporkan masih rendah.^[11,12] Saat ini, masih banyak dilaporkan bahwa jumlah reseksi nodus limfa tidak tercapai^[13], sehingga metode yang lebih efektif untuk meningkatkan hasil nodus limfa sangatlah dibutuhkan.

Carbon nanoparticle (CN) merupakan metode penandaan terbaru yang diusulkan untuk meningkatkan hasil pengangkatan nodus limfa. Berbagai studi yang mendahuluinya menyatakan bahwa penggunaan CN aman pada manusia.^[14,15] Diameter partikel CN berukuran 150 nm, yakni lebih kecil daripada celah antara sel endotel limfatik (120-500 nm) namun lebih besar daripada celah antara sel endotel kapiler (20-50 nm).^[16] Dengan demikian, CN dapat menandai pembuluh limfatik secara spesifik setelah injeksi di sekitar tumor primer. Setelah difagositosis oleh makrofag yang ada di sistem limfatik, CN berkumpul pada nodus limfa dan mewarnainya sehingga lebih mudah dideteksi pada fase operasi.^[17] Saat ini, CN sudah digunakan untuk menandai tumor

dan nodus limfa pada kanker lambung dan payudara^[18,19], namun, masih belum ada ulasan dan bukti cukup tentang penggunaannya pada KKR. Oleh sebab itu, kajian sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti tentang efektivitas CN dalam pewarnaan dan pengangkatan nodus limfa pada tata laksana KKR. Dengan demikian, penilaian, penetapan stadium, dan penanganan KKR dapat dilakukan secara lebih tepat dan efektif, sehingga diharapkan dapat menurunkan mortalitas KKR serta meningkatkan kualitas hidup penderitanya.

2. METODE

2.1 Strategi pencarian literatur

Kajian sistematis ini disusun berdasarkan *PRISMA statement*. Kami melakukan pencarian pada database PubMed, Scopus, EBSCOhost, dan Cochrane dengan kata kunci sebagai berikut: "*carbon nanoparticle**", "*colorectal cancer*", "*colon cancer*", "*rectal cancer*", "*colorectal carcinoma*", "*colon carcinoma*", dan "*rectal carcinoma*". Detail lebih lanjut terkait pencarian literatur dapat dilihat pada Gambar 1.

Kami menetapkan kriteria inklusi sebagai berikut: (1) studi *randomized controlled trial* (RCT), non-RCT, atau studi observasional lainnya, (2) subjek studi merupakan pasien kanker kolorektal (kolon dan/atau rektal), (3) mempelajari tentang efektivitas nanopartikel karbon dalam mewarnai nodus limfa. Sementara itu, kami mengeksklusi studi dengan artikel lengkap (*full-text*) yang tidak dapat diakses.

2.2 Ekstraksi data dan penilaian kualitas studi

Dari studi yang terkumpul, kami mengekstraksi data sebagai berikut: penulis dan tahun publikasi, desain studi, ukuran sampel, tipe tumor, perlakuan, serta hasil. Studi-studi RCT akan dinilai kualitasnya dengan *modified Jadad scale* dengan skor maksimum 8. Studi dengan nilai 4-8 dianggap berkualitas tinggi. Sementara itu, studi non-RCT akan dinilai dengan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), di mana skor 7-9 dianggap berkualitas baik,

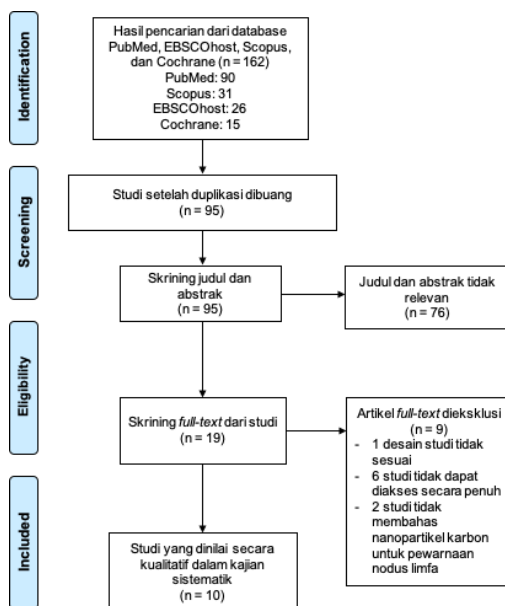
4-6 dianggap memiliki risiko bias tinggi, dan 0-3 memiliki risiko bias sangat tinggi. Penilaian studi dilakukan oleh kedua *reviewer* (JA dan VJD) dan jika ada perbedaan, dilakukan diskusi untuk mencapai konsensus antar kedua penulis.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil seleksi studi

Kajian sistematis ini melibatkan total 10 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan total subjek sebesar 1387 orang. Sepuluh studi tersebut terdiri atas 4 RCT dan 6 non-RCT.

Karakteristik tiap studi dan hasil ekstraksi data dapat dilihat pada **Tabel 1**. Sementara itu, dari hasil penelitian studi, semua studi RCT memiliki skor lebih dari 4 dan studi non-RCT memiliki skor 7 atau lebih, sehingga dapat dikatakan studi-studi yang diinklusi dalam kajian sistematis ini berkualitas baik dengan risiko bias yang rendah. Detail penilaian studi dapat dilihat pada **Tabel 2** dan **Tabel 3** di bagian **Lampiran**.



Gambar 1. Strategi pencarian literatur.

3.2 Analisis dan pembahasan studi

Carbon nanoparticle (CN) merupakan teknologi nano yang baru-baru ini semakin mendapatkan perhatian dalam

aplikasinya di bidang kesehatan.^[20,21] Ada berbagai jenis CN, termasuk *carbon nanotube*, *graphene*, *fullerene*, dan sebagainya.^[21] Metode sintesisnya pun beragam^[22], sehingga CN relatif mudah dijangkau di berbagai negara termasuk Indonesia. CN dianggap biokompatibel karena tubuh manusia pun sebagian besar terdiri dari karbon. Sebagian besar studi telah membuktikan bahwa CN bersifat aman secara klinis dan tidak memberikan risiko kesehatan yang signifikan.^[14,20,23]

CN yang digunakan pada operasi KKR berukuran 150 nm.^[17,24] Rentang dosis pada studi berkisar antara 25-50 mg yang berupa suspensi 0,15-1 ml diinjeksikan 1 hari sampai dengan 10 menit sebelum operasi, kebanyakan secara submukosa. Karena celah antar sel endotel limfatik lebih besar (120-500 nm), partikel CN dapat segera masuk ke pembuluh limfatik yang ada di sekitar tumor primer. Sebaliknya, celah antar sel endotel kapiler terlalu kecil untuk dilalui CN (120-150 nm). Makrofag akan memfagositosis CN, kemudian berkumpul pada nodus limfa (NL). Pewarnaan ini dapat memudahkan identifikasi NL pada operasi, terutama pada laparoskopi minimal-invasif yang makin sering dilakukan saat ini.

3.2.1 Jumlah nodus limfa yang terambil

Banyak studi yang telah melaporkan bahwa limfadenektomi dengan jumlah NL yang semakin banyak merupakan faktor prognostik penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien KKR.^[25-32] Makin banyak NL yang terambil, kemungkinan NL terdeteksi positif metastasis juga lebih besar, sehingga penahapan (*staging*) KKR dan penentuan tata laksana pun semakin akurat.³¹ Dengan demikian, kebanyakan studi dan pedoman saat ini menyatakan batas minimal 12 NL harus direseksi.^[5,25,33,34] Bahkan, ada studi yang menetapkan batas minimal yang lebih tinggi.^[35,36] Sebaliknya, semakin sedikit NL yang terambil, semakin buruk prognosis pasien, terutama pada KKR T3-T4.^[25] Jumlah NL sangatlah penting, sehingga jika jumlah NL terangkat tidak mencukupi, sekalipun dari antara NL yang terangkat tidak ada yang positif

metastasis, kemoterapi tetap diwajibkan dalam protokol tata laksana.^[37]

Sayangnya, saat ini, batas reseksi 12 NL sulit dicapai^[13,38] sehingga dibutuhkan suatu metode yang lebih efektif untuk dapat meningkatkan pengangkatan NL. Dengan *carbon nanoparticles* (CN), studi oleh Wang R et al^[24], Sun J et al^[39], dan Wang Y et al^[40] menyatakan bahwa total NL yang terambil saat operasi lebih banyak, serta kemungkinan terambil ≥ 12 NL lebih besar.

Hasil studi oleh Pan L et al^[41], Zhang XM et al^[42], Wang Q et al^[43], dan Cai HK et al^[17] juga menunjukkan lebih banyak NL yang terambil dengan CN. Selaras dengan itu, studi Li et al^[44] menyatakan bahwa CN mempermudah dan memperbanyak ditemukannya NL pada *station* 251 (pada dinding rektum dan sepanjang arteri rektal superior hingga poin Sudeck) dan 253 (sepanjang arteri mesenterika inferior,

Tabel 1. Karakteristik studi dan hasil

Penulis dan tahun	Desain studi	Ukuran sampel	Tipe tumor	Perlakuan	Hasil
Wang R et al, 2020 ²⁴	RCT prospektif	239 CN: 123 C: 116	KKR stadium I-III	Injeksi submukosa 0,5-1 cm dari margin tumor, 1 hari sebelum operasi, 0,5 mL 25 mg	- Total NL yang terambil lebih banyak ($p<0,001$) - Kemungkinan terambil ≥ 12 NL lebih besar ($p=0,005$) - Perbedaan jumlah NL positif tidak signifikan ($p=0,584$)
Tang L et al, 2019 ⁴⁵	RCT prospektif	80 CN: 40 C: 40	KKR stadium I-III <i>Invasion depth</i> T2-4	Injeksi subserosa 2-4 kuadran di sekitar tumor, 5 menit sebelum klip pembuluh, 1 ml:50 mg	- Jumlah rata-rata NL terambil lebih banyak ($p<0,001$) - Jumlah NL <5mm lebih banyak ($p<0,001$) - Perbedaan jumlah NL >5mm tidak signifikan ($p=0,091$) - Lebih banyak pasien stadium III ($p=0,026$) - Rasio NL positif per total tidak berbeda signifikan ($p=0,106$)
Li K et al, 2019 ⁴⁴	Kasus-kontrol	66 CN: 33 C: 33	Adenokarsinoma rektal stadium I-IV	Injeksi submukosa, 1 hari sebelum operasi, 1 ml:50 mg	- NL berwarna hitam mudah ditemukan ketika laparoskopi - Total NL lebih tinggi ($p=0,007$) - Jumlah NL pada <i>station</i> 253 ($p=0,045$) dan 251 ($p=0,014$) lebih tinggi - Total DLN pada <i>station</i> 253 lebih tinggi ($p<0,001$) - Jumlah DLN positif, waktu operasi, pendarahan dan komplikasi pasca-operasi tidak berbeda secara signifikan

Sun J et al, 2018 ³⁹	RCT	80 CN: 40 C: 40	KKR stadium I-III (Duke) Diameter tumor 2,35-6,19 cm	Injeksi 1-1,5 cm di bawah tumor pada 4 posisi, 1 hari sebelum operasi, 0,15-0,25 ml (50mg/ml)	- Total LN dan LN dengan mikrometastasis <2 mm lebih banyak ($p<0,05$) - Rasio <12 NL lebih rendah ($p<0,05$) - Deteksi NLS 94,5%, akurasi 94,59%, spesifisitas 87,5%, <i>false negative</i> 12,5%, negatif prediktif 21,88% - Perbedaan laju metastasis tidak signifikan ($p>0,05$) - Mikro NL yang bertanda hitam lebih banyak dari total yang diwarnai ($p<0,05$) - Metastasis mikro NL lebih rendah dari NL>5mm ($p<0,05$)
Pan L et al, 2018 ⁴¹	Studi kohort retrospektif	99 CN: 52 C: 47	Tumor kolon kanan Stadium I-III Tis-4	Injeksi submukosa 1-2 cm distal dari lesi terbesar, 4 sisi, 1 hari sebelum operasi, 0,5-1ml suspensi (1 ml:50 mg dilarutkan dalam 3 ml salin)	- Jumlah NL lebih banyak ($p<0,01$) - Jumlah pasien positif lebih banyak ($p<0,05$) - Beberapa pasien diklasifikasikan ke stadium lebih tinggi - Durasi diseksi NL lebih pendek ($p<0,05$) - Jumlah "key" NL lebih banyak ($p=0,047$) - Total NL positif tidak berbeda secara signifikan
Wang L et al, 2017 ¹⁶	Studi kohort retrospektif	470 CN: 344 C: 126	KKR stadium I-IV	Injeksi submukosa pada 4-6 poin <1cm dari pusat tumor, 0,2 ml	- Total NL positif lebih tinggi ($p=0,009$) - Pendarahan lebih sedikit ($p=0,02$) - Perbedaan waktu operasi, jumlah NL terdeteksi, komplikasi pasca operasi, harapan hidup, metastasis, dan kambuh tidak signifikan ($p>0,05$)
Zhang XM et al, 2016 ⁴²	Studi prospektif terkontrol	87 CN: 35 C: 52	Kanker rektal tengah-bawah Stadium I-III ASA kelas I-III	Injeksi transanal submukosa rektum, 30 menit sebelum operasi	- Jumlah NL yang diangkat lebih banyak ($p=0,003$) - Jumlah NL <5mm lebih banyak ($p<0,001$) - Eksisi mesorektal tidak kompli lebih rendah namun tidak signifikan ($p=0,342$) - Jarak tumor dan margin reseksi lebih jauh ($p=0,001$)

Wang Q et al, 2016 ⁴³	Kasus-kontrol retrospektif	54 CN: 27 C: 27	KKR TNM I-III	Injeksi submukosa pada 4 titik sekitar tumor, 1 hari sebelum operasi, 1 mL 50 mg	- Waktu deteksi tumor lebih cepat ($p < 0,001$) - Waktu operasi lebih singkat ($p = 0,033$) - Pendarahan lebih sedikit ($p = 0,013$) - Rata-rata NL yang didiseksi lebih banyak ($p < 0,001$) - Tingkat NL terdiseksi ≥ 12 lebih tinggi ($p < 0,001$) - Tidak ada perbedaan komplikasi pasca operasi
Wang Y et al, 2015 ⁴⁰	Studi prospektif terkontrol	152 CN: 45 C: 107	Adenokarsinoma pada rektum tengah-distal Stadium II-III T0-4 posoperatif	Injeksi submukosa dengan spekulum rektal, 3 poin sekitar tumor primer, 1 hari sebelum operasi, 0.5ml:25mg	- Jumlah NL yang diangkat lebih banyak ($p = 0,000$) - Lebih banyak NL positif seiring dengan banyaknya NL yang diangkat ($p = 0,036$) - Waktu pengangkatan lebih pendek ($p = 0,000$) - Persentase NL terangkat < 12 lebih rendah ($p = 0,000$) - Persentase NL positif lebih tinggi ($p = 0,037$) - 77,6% (45 dari 58) NL metastasis diwarnai, 89,2% (33 dari 37) NL < 5mm diwarnai
Cai HK et al, 2012 ¹⁷	RCT	60 CN: 20 MB: 20 C: 20	KKR T1-4	CN: Injeksi subserosa, 4 kuadran di sekitar tumor, 10 menit sebelum operasi, 1 ml MB: Injeksi pada arteri utama, 2 ml	- Total NL yang terdeteksi lebih banyak ($p < 0,001$) - Perbedaan jumlah NL metastasis, lokasi tumor, stase T, dan diferensiasi tumor tidak signifikan ($p > 0,05$)

Catatan: RCT, *randomized controlled trial*; CN, *carbon nanoparticle*; C, *control*; KKR, kanker kolorektal; NL, nodus limfa; NLS, nodus limfa sentinel; ASA, *American Society of Anesthesiologists*; MB, *methylene blue*; DLN, *decision-making lymph nodes*

proksimal dari arteri kolik kiri). Hanya ada 1 studi yang menyatakan penambahan total NL reseksi tidak signifikan, yakni studi Wang L^[16], namun di sini penambahan NL positif metastasis sangat jelas sehingga CN masih dianggap bermanfaat.

Nodus limfa sentinel (NLS) adalah kelenjar getah bening pertama yang berhubungan dengan saluran tumor primer sehingga status patologisnya dapat memprediksi metastasis pada seluruh NL di daerah itu.^[46] Selain menunjukkan bahwa batas minimal reseksi NL lebih mudah dicapai dengan lebih rendahnya rasio <12 NL pada CN, studi Sun J et al^[39] juga menyatakan bahwa tingkat deteksi NLS 94,5%. Hal ini menunjukkan akurasi (94,5%) dan spesifisitas (87,5%) yang tinggi serta negatif palsu (12,5%) yang rendah sehingga cocok digunakan sebagai panduan untuk operasi bedah.

Studi Tang et al^[45] dan Zhang et al^[42] menyatakan bahwa jumlah NL kecil dengan ukuran <5 mm juga lebih banyak ditemukan. Pada studi Tang L, perbedaan jumlah NL >5 mm dengan dan tanpa CN tidak signifikan, karena pada operasi tanpa CN pun, kemungkinan NL yang besar memang relatif mudah untuk ditemukan. Hasil studi Wang Y et al^[40] menyatakan bahwa 89,2% NL <5mm tampak diwarnai dengan CN. Studi Sun et al^[39] juga menyatakan bahwa total NL, NL dengan mikrometastasis <2 mm, dan mikro NL lebih banyak ditemukan secara signifikan. Kesimpulan dari studi-studi ini menunjukkan bahwa CN sangat efektif dalam mendeteksi NL kecil yang biasanya sulit dijangkau. Deteksi NL kecil ini tidak dapat diabaikan, karena dari sebuah studi, ditemukan bahwa sekitar 32,8% NL metastasis ternyata berukuran <5 mm.^[45]

3.2.2 Jumlah nodus limfa positif dan staging kanker

Meskipun penggunaan nanopartikel karbon ini berdampak signifikan pada peningkatan jumlah nodus limfa (NL) yang terambil, efeknya pada jumlah NL yang positif cukup berbeda antar studi. Hanya terdapat dua studi yang menunjukkan peningkatan jumlah dan persentase kepositifan NL pada kelompok CN.^[16,40]

Studi oleh Wang Y et al juga menunjukkan bahwa banyaknya NL yang terangkat berkorelasi positif dengan banyaknya NL yang positif.^[40] Hal ini kemungkinan karena apabila jumlah NL yang diangkat semakin banyak, maka jumlah yang positif di antaranya juga lebih besar. Hasil ini sesuai dengan penelitian lain oleh Kotake et al tanpa *tracer* yang menemukan bahwa jumlah NL positif berkorelasi positif secara signifikan dengan jumlah NL yang terangkat.^[47]

Namun, beberapa studi justru menemukan hasil yang berbeda. Lima dari 10 studi dalam kajian sistematik ini justru menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah ataupun rasio NL yang positif antara kelompok CN dibandingkan kontrol.^[17,24,41,44,45] Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Baxter et al yang menemukan bahwa proporsi pasien dengan NL positif memang meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah NL yang terangkat, namun hanya pada hitung NL yang rendah (hingga 6 NL). Pada hitung NL yang lebih tinggi, peningkatan jumlah NL hanya memiliki sedikit pengaruh pada tingkat NL yang positif.^[48]

Akan tetapi, menariknya, studi oleh Tang dan Pan et al, dua dari kelima studi tersebut, menemukan bahwa meski jumlah atau rasio NL positif tidak berbeda signifikan, kelompok CN ternyata secara signifikan memiliki jumlah pasien NL metastasis yang lebih banyak, dalam arti banyak yang mengalami *upgrading* menjadi kanker stadium III.^[41,45] Hasil ini juga didukung oleh penemuan Pan et al yang menyatakan bahwa terdapat jumlah “key” NL yang lebih banyak secara signifikan pada kelompok CN.^[41] “Key” NL merupakan sebutan untuk satu-satunya NL yang ditemukan positif pada seorang pasien. Karena metastasis NL merupakan satu-satunya kriteria pembeda kanker stadium II dan III, maka keberadaan key NL tersebut menaikkan klasifikasi kanker pasien menjadi stadium III, sehingga menjelaskan mengapa terdapat peningkatan jumlah pasien positif pada kelompok CN di studi-studi ini tanpa

peningkatan kepositifan yang signifikan. Kemungkinan besar, CN berperan penting dalam mengidentifikasi NL metastasis kecil dan tersembunyi yang sulit ditemukan dengan metode konvensional. Mengingat adanya perbedaan dalam tata laksana dan prognosis antara kanker stadium II dan III, ketepatan dalam menentukan *staging* sangatlah dibutuhkan.

3.2.3 Keuntungan lainnya

Beberapa studi menunjukkan bahwa waktu operasi atau pengangkatan NL menjadi lebih cepat dan pendarahan menjadi lebih sedikit secara signifikan pada kelompok CN dibandingkan kontrol. Tiga studi menemukan bahwa waktu operasi atau pengangkatan NL menjadi lebih cepat^[40,41,43], sementara dua studi lagi menemukan bahwa jumlah pendarahan juga berkurang secara signifikan.^[16,43] Hanya studi oleh Li et al yang menemukan bahwa perbedaan waktu operasi dan pendarahan tidak signifikan.^[44] Namun sebenarnya, tidak terdapat perbedaan komplikasi pasca operasi dalam studi-studi tersebut, sehingga dapat dikatakan bahwa penggunaan CN sebanding atau bahkan lebih menguntungkan daripada teknik konvensional.

Selain itu, Li et al juga menemukan potensi pewarnaan *decision-making lymph nodes* (DLN) pada kanker rektal dengan CN untuk membantu menentukan seberapa jauh limfadenektomi yang akan dilakukan. DLN ini merupakan nodus limfa yang setara dengan *sentinel lymph nodes* (SLN) pada jenis kanker lain, yaitu nodus limfa pertama yang menerima drainase limfa dari tumor primer.^[44] SLN telah terbukti cukup efektif dalam menentukan status nodal pada melanoma dan kanker payudara.^[11] Pada penelitian ini, DLN diangkat dan kemudian dilakukan pemeriksaan patologi *frozen* secara intra-operatif untuk menentukan apakah terdapat metastasis sel kanker atau tidak. Karena jumlah DLN yang dapat terangkat secara signifikan lebih banyak pada kelompok CN, teknik ini kemungkinan dapat digunakan untuk membuat keputusan secara intraoperatif terkait apakah reseksi nodus limfa perlu dilakukan

sejauh D2 atau D3. Limfadenektomi D3 bersifat lebih ekstensif, mencakup pengangkatan NL utama, intermedia, dan perikolik, sementara D2 hanya mencakup NL intermedia dan perikolik. Saat ini, diseksi D3 lebih sering dilakukan karena kurangnya *tracer* DLN yang spesifik. Namun, radikalitas diseksi D3 ini masih menjadi perdebatan. Di satu sisi, dengan diseksi D3, lebih banyak NL yang terambil sehingga kemungkinan mendeteksi dan mengontrol metastasis lebih tinggi. Selain itu, kadang metastasis juga dapat terjadi secara "*skip lesions*", di mana tidak ditemukan metastasis pada NL D1 atau D2, namun positif pada D3. Di sisi lain, ada pula studi yang menunjukkan bahwa diseksi yang lebih radikal berkaitan dengan peningkatan komplikasi operasi, morbiditas pasca-operasi, sepsis, dan juga cedera pembuluh darah, sehingga sebenarnya tidak diperlukan jika DLN tidak menunjukkan metastasis.^[49] Oleh sebab itu, meski *tracing* dan pewarnaan DLN ini berpotensi untuk mengurangi diseksi NL yang berlebihan, hasilnya masih perlu dikonfirmasi melalui uji klinis lebih lanjut.

Secara keseluruhan, studi-studi juga menunjukkan bahwa penggunaan CN tidak memberikan efek samping yang signifikan. Beberapa di antaranya adalah studi Wang Q et al yang menyatakan bahwa pada grup yang diberikan CN, tidak ditemukan sakit perut, diare, demam, ataupun gejala lainnya.^[43] Selain CN, beberapa teknik pewarnaan lain juga telah dicetuskan untuk mengatasi masalah pengangkatan NL yang inadkuat. Tato endoskopik dengan tinta India misalnya, juga ditemukan dapat meningkatkan jumlah NL terangkat, namun diasosiasikan dengan berbagai efek samping, seperti inflamasi dan ulserasi.^[24,50] Studi oleh Cai et al yang membandingkan penggunaan CN *in vivo* dengan *methylene blue in vitro* dan kontrol pada KKR, menemukan bahwa efektivitas CN dalam meningkatkan pengangkatan NL sebanding dengan *methylene blue* yang sering dipakai untuk biopsi SLN, misalnya pada kanker payudara.^[17] Namun, *methylene blue* dilaporkan memiliki efek samping terutama reaksi alergi dan juga sulit mendeteksi NL

in vivo pada KKR karena diabsorpsi dan diekskresi terlalu cepat.^[17,51] CN terlalu besar untuk masuk ke sirkulasi darah sehingga efek samping dapat diminimalkan. Selain itu, penggunaan CN sebagai *tracer* NL juga telah dibuktikan efektivitasnya pada beberapa kanker lain seperti kanker tiroid dan payudara.^[52,53] Hal ini menjadikannya sangat berpotensi untuk digunakan dalam membantu pewarnaan dan pengangkatan NL yang adekuat pada KKR.

3.3 Limitasi studi

Salah satu kelebihan dari kajian sistematik ini adalah keterlibatan jumlah subjek total yang cukup besar. Namun, ulasan ini juga memiliki beberapa limitasi. Pertama, studi-studi yang melibatkan nanopartikel karbon sebagian besar dilakukan di Tiongkok, sehingga mungkin penggunaannya masih belum cukup meluas di negara lain, termasuk Indonesia. Selain itu, sebagian besar studi-studi dalam ulasan ini merupakan studi non-RCT, sehingga RCT berskala besar masih perlu dilakukan di kemudian hari untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

5. KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kajian sistematik di atas menunjukkan efektivitas dan keamanan nanopartikel karbon sebagai pewarna nodus limfa pada pasien kanker kolorektal. Secara keseluruhan, studi-studi menunjukkan bahwa CN efektif dalam meningkatkan jumlah NL yang terangkat, mengurangi kemungkinan diseksi NL yang inadekuat (<12), serta meningkatkan jumlah NL kecil yang terangkat. Meski sebagian besar studi menunjukkan bahwa tingkat kepositifan NL tidak berbeda signifikan dengan kontrol, terdapat peningkatan pasien positif atau *upstaging* menjadi stadium III pada kelompok CN. Penggunaan CN juga ditemukan aman tanpa efek samping yang berarti. Oleh sebab itu, hasil kajian sistematik ini mendukung penggunaan CN sebagai pewarna nodus limfa pada pasien KKR. Dengan demikian, diharapkan penilaian NL yang adekuat ini dapat

membantu meningkatkan ketepatan *staging*, penghitungan risiko dan prognosis, serta menentukan tata laksana yang tepat bagi pasien, sehingga turut dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat KKR. Kami menyarankan dilakukannya lebih banyak RCT dengan jumlah sampel yang besar untuk dapat mengonfirmasi hasil-hasil tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
3. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Indonesia. The Global Cancer Observatory; 2019 May.
4. Hatch QM, Kniery KR, Johnson EK, Flores SA, Moeil DL, Thompson JJ, Maykel JA, Steele SR. Screening or symptoms? How do we detect colorectal cancer in an equal access health care system?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 Feb 1;20(2):431-8.
5. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/406/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal; 2018.
6. Edge S, Byrd D, Compton C, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Springer, 2010.

7. Norwood MG, Sutton AJ, West K, Sharpe DP, Hemingway D, Kelly MJ. Lymph node retrieval in colorectal cancer resection specimens: national standards are achievable, and low numbers are associated with reduced survival. *Colorectal Disease*. 2010 Apr;12(4):304.
8. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: Results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2013;15:559–65.
9. Shia J, Wang H, Nash GM, Klimstra DS. Lymph node staging in colorectal cancer: revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. *J Am Coll Surg* 2012;214:348–55.
10. Kanemitsu Y, Komori K, Ishiguro S, Watanabe T, Sugihara K. The relationship of lymph node evaluation and colorectal cancer survival after curative resection: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2169-2177.
11. Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and recent advances. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013 Dec 14;19(46):8515.
12. Märkl B, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Arnholdt HM, Schenkirsch G, Kretsinger H, Anthuber M, Spatz H. Methylene blue-assisted lymph node dissection technique is not associated with an increased detection of lymph node metastases in colorectal cancer. *M*.
13. Dejardin O, Ruault E, Jooste V, Pornet C, Bouvier V, Bouvier A, et al. Volume of surgical activity and lymph node evaluation for patients with colorectal cancer in France. *Dig Liver Dis* 2012;44:261–7.
14. Figarol A, Pourchez J, Boudard D, et al. In vitro toxicity of carbon nanotubes, nano-graphite and carbon black, similar impacts of acid functionalization. *Toxicol In Vitro*. 2015;30(1 pt B):476–485.
15. Mannerström M, Zou J, Toimela T, Pyykkö I, Heinonen T. The applicability of conventional cytotoxicity assays to predict safety/toxicity of mesoporous silica nanoparticles, silver and gold nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes. *Toxicol In Vitro*.
16. Wang LY, Li JH, Zhou X, Zheng QC, Cheng X. Clinical application of carbon nanoparticles in curative resection for colorectal carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:5585–9.
17. Cai HK, He HF, Tian W, Zhou MQ, Hu Y, Deng YC. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension in vivo or methylene blue in vitro. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(42):6148–54.
18. Li Z, Sheng A, Bu Z et al. Clinical study of harvesting lymph nodes with carbon nanoparticles in advanced gastric cancer: A prospective randomized trial. *World J Surg Oncol* 2016;14:88.
19. Liu CL, Yang TB. Sentinel lymph node mapping with emulsion of activated carbon particles in patients with pre-mastectomy diagnosis of intraductal carcinoma of the breast. *J Chin Med Assoc*. 2003;66: 406–10.
20. Madani SY, Mandel A, Seifalian AM. A concise review of carbon nanotube's toxicology. *Nano reviews*. 2013 Jan 1;4(1):21521.
21. Maleki Dizaj S, Mennati A, Jafari S, Khezri K, Adibkia K. Antimicrobial

- activity of carbon-based nanoparticles. *Adv Pharm Bull.* 2015 Mar;5(1):19-23.
22. Ngafwan N, Wardana IN, Wijayanti W, Siswanto E. The role of NaOH and papaya latex bio-activator during production of carbon nanoparticle from rice husks. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology.* 2018 Dec 11;9(4):045011.
 23. Robertson TA, Sanchez WY, Roberts MS. Are commercially available nanoparticles safe when applied to the skin?. *Journal of biomedical nanotechnology.* 2010 Oct 1;6(5):452-68.
 24. Wang R, Mo S, Liu Q, Zhang W, Zhang Z, He Y, et al. The safety and effectiveness of carbon nanoparticles suspension in tracking lymph node metastases of colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *Japanese journal of clinical oncology.* 2020;50(5):535–42.
 25. Betge J, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance. *International Journal of Colorectal Disease.* 2017 Jul 1;32(7):991-8.
 26. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: current considerations. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4:9–19.
 27. Destri GL, Di Carlo I, Scilletta R et al. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1951–1960.
 28. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:433–441.
 29. Vather R, Sammour T, Kahokehr A. Lymph node evaluation and long-term survival in stage II and stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol.* 2008;16:585–593.
 30. Onitilo AA, Stankowski RV, Engel JM, Doi SAR. Adequate lymph node recovery improves survival in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol.* 2013;107:828–834.
 31. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, Byrd DR, Compton CC, Jessup JM, Winchester DP, Amin MB. Principles of cancer staging. *AJCC cancer staging manual.* 2017;8:3-30.
 32. O'Boyle S, Stephenson K. More is better: Lymph node harvesting in colorectal cancer. *The American Journal of Surgery.* 2017 May 1;213(5):926-30.
 33. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.
 34. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7:778–831.
 35. Choi HK, Law WL, Poon JT. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. *BMC Cancer.* 2010 Jun 8;10:267.
 36. Cai Y, Cheng G, Lu X, Ju H, Zhu X. The re-evaluation of optimal lymph node yield in stage II right-sided

- colon cancer: is a minimum of 12 lymph nodes adequate?. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(4):623-631.
37. Benson AB. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II Colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3408–3419.
 38. Li Destri G, Di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 28;20(8):1951-60.
 39. Sun J, Zhang J. Assessment of lymph node metastasis in elderly patients with colorectal cancer by sentinel lymph node identification using carbon nanoparticles. *Journal of BUON.* 2018;23(1):68–72.
 40. Wang Y, Deng H, Chen H, Liu H, Xue Q, Yan J, et al. Preoperative Submucosal Injection of Carbon Nanoparticles Improves Lymph Node Staging Accuracy in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015;221(5):923–30.
 41. Pan L, Ye F, Liu J jing, Ba X qun, Sheng Q song. A study of using carbon nanoparticles to improve lymph nodes staging for laparoscopic-assisted radical right hemicolectomy in colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease.* 2018;33(8):1131–4.
 42. Zhang XM, Liang JW, Wang Z, Kou J tao, Zhou ZX. Effect of preoperative injection of carbon nanoparticle suspension on the outcomes of selected patients with mid-low rectal cancer. *Chinese Journal of Cancer.* 2016;35(5):1–5.
 43. Wang Q, Chen E, Cai Y, Chen C, Jin W, Zheng Z, et al. Preoperative endoscopic localization of colorectal cancer and tracing lymph nodes by using carbon nanoparticles in laparoscopy. *World Journal of Surgical Oncology.* 2016;14(1):1–7.
 44. Li K, Chen D, Chen W, Liu Z, Jiang W, Liu X, et al. A case–control study of using carbon nanoparticles to trace decision-making lymph nodes around inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Surgical Endoscopy.* 2019;33(3):904–10.
 45. Tang L, Sun L, Zhao P, Kong D. Effect of activated carbon nanoparticles on lymph node harvest in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019 Apr;21(4):427-431.
 46. Sakamoto T, Saito Y, Nakajima T. Comparison of magnifying chromoendoscopy and narrow-band imaging in estimation of early colorectal cancer invasion depth: a pilot study. *Dig Endosc.* 2015;23:118-23.
 47. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, et al. Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2012;42(1):29–35.
 48. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2010;53(1):65–70.
 49. Włodarczyk M, Włodarczyk J, Trzciński R, Mik M, Dziki Ł, Dziki A. D3 lymphadenectomy for right colon cancer. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2019;4(3):96–96.

50. Dawson K, Wiebusch A, Thirlby RC. Preoperative tattooing and improved lymph node retrieval rates from colectomy specimens in patients with colorectal cancers. *Archives of Surgery*. 2010;145(9):826–30.
51. Akazawa M, Wu YH, Liu WM. Allergy-like reactions to methylene blue following laparoscopic chromopertubation: A systematic review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;238:58–62.
52. Du J, Zhang Y, Ming J, Liu J, Zhong L, Liang Q, et al. Evaluation of the tracing effect of carbon nanoparticle and carbon nanoparticle-epirubicin suspension in axillary lymph node dissection for breast cancer treatment. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1):1–8.
53. Wang L, Yang D, Lv JY, Yu D, Xin SJ. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:1247–60.