

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari jaringan tubuh. Kanker paru adalah suatu kondisi tidak normal dari pembelahan sel di organ paru secara tidak terkendali, sehingga tumor tumbuh dan mengurangi kemampuan seseorang untuk bernafas (Henschke *et al.*, 1999; Nall, 2018).

Pada 2012, kanker paru adalah penyebab paling umum kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan perkiraan 1,8 juta kasus baru dan 1,6 juta kematian (Myers and Lam, 2017). Kanker paru merupakan penyebab kematian tertinggi pada laki-laki maupun wanita. Kanker paru merupakan penyebab utama kematian di Amerika Serikat dengan 224.390 kasus dan 158.080 kematian pada tahun 2016 dengan insiden di seluruh dunia mencapai 1,35 juta dan angka kematian 1,18 juta (Siegel, Miller and Jemal, 2016).

Data Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan didapatkan kanker paru lebih dari 50% dari semua jenis kanker yang terdiagnosa. Data registrasi RS Kanker Darmas tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%) (Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KNPK), 2015). Data RSUD Dr. Soetomo pada 2015, kanker paru menjadi penyebab kematian kedua

terbesar setelah infeksi pada pasien yang dirawat inap (13,4%) (*Rekam Medis Rawat Inap Paru RSUD Dr. Soetomo*, 2015).

Sebagian besar orang dengan kanker paru muncul gejala awal, namun 5-15% orang kanker paru tidak muncul gejala awal ketika didiagnosis. Pasien yang memiliki gejala awal saat didiagnosis lebih banyak memiliki penyakit komplikasi sehingga memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien yang tidak muncul gejala. Mereka memiliki harapan hidup 5 tahun secara keseluruhan 15% atau kurang. Hal ini merupakan informasi yang sangat penting bagi dokter untuk menyadari gejala awal saat diagnosis, bukan gejala yang mengkhawatirkan. Gejala kanker paru yang mengkhawatirkan meliputi batuk, hemoptisis, dispnea, nyeri dada, dan penurunan berat badan. Semua gejala di atas merupakan gejala dari pertumbuhan lokal tumor intratorakal, namun jika lebih lanjut bisa jadi akibat dari pertumbuhan invasif intratorakal lokal-regional dan juga oleh perkembangan metastasis ekstratorakal (Nackaerts *et al.*, 2018).

Berdasarkan bagaimana histopatologinya, kanker paru diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC) dan *Non Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC) (NCI, 2018). NSCLC merupakan 80% dari seluruh kanker paru. NSCLC dibagi atas karsinoma skuamosa, adeno karsinoma dan karsinoma sel besar (Jusuf, 2005). Kanker paru jenis *Non Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC) berkontribusi sekitar 85% dari semua kanker paru, di antaranya adenokarsinoma yang merupakan subtipe histologis yang paling umum (Siegel *et al.*, 2015).

DISERTASI DIAGNOSIS PENGEMBANGAN KANKER ISNIN ANANG

Intervensi klinis selama 40 tahun terakhir hanya berefek minimal dalam menurunkan angka kematian kanker paru. Kanker paru memiliki angka harapan hidup 5 tahun yang paling rendah dari seluruh jenis kanker yaitu di bawah 18%. Angka harapan hidup 5 tahun pada NSCLC stadium I 60-80%, stadium II 40-50%, stadium III 8-18% dan stadium IV menurun drastis menjadi 2% (Scott *et al.*, 2007; Baas, 2013). Hal ini karena sebagian besar kanker paru terdiagnosis setelah terjadi gejala sehingga tidak dapat disembuhkan secara lanjut. Berdasarkan kelompok stadium, pasien kanker paru stadium IA dapat bertahan hidup lebih dari 5 tahun, sedangkan pasien kanker paru stadium IV hanya memiliki harapan hidup kurang dari 5 tahun (Herth, Shah and Gompelmann, 2017). Karena tidak adanya gejala yang spesifik, lebih dari dua pertiga kanker paru baru dapat didiagnosis saat kanker paru dalam stadium lanjut yang sudah memiliki angka harapan hidup yang rendah (Henschke and Yankelevitz, 2008), sehingga perlu diupayakan pengembangan diagnostik kanker paru, terutama yang dapat mendiagnosis pada stadium dini (Epelbaum and Aronow, 2016).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari alat dan teknik pemeriksaan yang dapat digunakan untuk mendiagnosis kanker paru terutama pada stadium dini, salah satunya adalah *computed tomography (CT) scan* dengan dosis frekuensi rendah. *CT scan* dada dengan dosis rendah mampu mendeteksi adanya kanker paru yang lebih kecil (5-20mm) daripada yang dapat dilakukan dengan foto *x-ray* dada, tetapi prosedur ini memiliki kelemahan yaitu dapat memberikan gambaran massa yang tidak spesifik sehingga memiliki angka positif

DISERTASI DIAGNOSIS PENGEMBANGAN KANKER ISNIN ANANG

palsu yang besar (Sone *et al.*, 2001). Selain itu juga *CT scan* membutuhkan biaya mahal dan evaluasi *CT scan* yang berulang dapat meningkatkan risiko efek samping radiasi yang merugikan pada pasien (Artinian and Kvale, 2005).

Pada pasien-pasien dengan dugaan kanker paru diperlukan prosedur rutin secara invasif untuk penegakan diagnosis yaitu pengambilan spesimen biopsi. Spesimen biopsi ini dapat diambil dari luar rongga dada (*transthoracal*) seperti *Fine Needle Aspiration Biopsi* (FNAB) dan *core biopsy* baik dengan tuntunan ultrasonografi maupun CT-scan, serta dari pemeriksaan invasif melalui saluran napas (*transbronchial*) dari bronkoskopi (biopsi aspirasi, biopsi *forceps*, brushing, dan *bronchoalveolar lavage*), namun sensitifitas masih relatif rendah khususnya pada stadium awal (63 %) (Jusuf, 2005; De Margerie-Mellon, De Bazelaire and De Kerviler, 2016).

Perkembangan pengetahuan di bidang biomolekuler dapat memberikan ruang alternatif dalam menemukan alat deteksi dini kanker paru yang lebih sensitif dan non invasif, salah satunya adalah tumor antigen. Tumor antigen ini berekspresi sejak awal timbulnya karsinogenesis namun nilai ekspresinya masih rendah sehingga masih belum dapat dipergunakan rutin dalam klinis sehari-hari dan masih membutuhkan penelitian untuk memperkuat *evidence based* (Artinian and Kvale, 2005).

Melanoma-associated antigen (mRNA MAGE) merupakan proto onkogen yang termasuk famili *cancer/testis antigen* (CTA) yang fungsi biologinya masih belum banyak dimengerti. *Melanoma-associated antigen* diketahui berperan pada

DISERTASI DIAGNOSIS PENGEMBANGAN KANKER ISNIN ANANG

proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis dengan cara memblok siklus kaspase. Protein mRNA MAGE secara umum diklasifikasikan menjadi 2 berdasarkan perbedaan struktur gen dan ekspresinya yang spesifik di jaringan yaitu mRNA MAGE I dan II. Ekspresi mRNA MAGE I dideteksi pada beberapa tumor, misalkan kanker paru (Tsai *et al.*, 2007; Karimi *et al.*, 2012). Gen kanker testis mempunyai beberapa kekhususan yaitu terutama hanya diekspresikan oleh jaringan tumor tetapi tidak diekspresikan pada jaringan normal kecuali pada testis, gen yang mengkode antigen kanker testis terletak pada kromosom X sehingga ekspresi gen tersebut tidak tergantung pada jenis kelamin penderita (Chen *et al.*, 2000). Ekspresi mRNA MAGE tergantung pada metilasi dari lokasi CpG pada daerah promotor. Pada keganasan paru, ekspresi mRNA MAGE lebih banyak didapatkan pada jenis *squamous cell carcinoma* dibandingkan dengan *adenocarcinoma*, yang mungkin bisa dijelaskan bahwa mRNA MAGE berasal dari melanoma kulit. Pada studi yang lain didapatkan bahwa sub tipe mRNA MAGE A1, A2, A3, A4 dan A6 diekspresikan pada 20-50% kanker paru dan mRNA MAGE A3 menempati frekuensi tertinggi. Bila dikombinasikan angka tersebut dapat mencapai 64,3-83,3% (Bhutani *et al.*, 2011). Angka deteksi rerata pada sputum didapatkan bervariasi tergantung jenis histopatologi tumor mRNA MAGE-A1 dan A3 RT PCR menunjukkan sensitivitas tinggi pada spesimen respirasi dan menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker paru. Hal serupa juga ditunjukkan oleh sub tipe mRNA MAGE A1-6, dimana penelitian yang menggabungkan mRNA MAGE A1-6 dan SSX4 menunjukkan

DISERTASI DIAGNOSIS PENGEMBANGAN KANKER ISNIN ANANG

sensitifitas sekaligus spesifitas tinggi untuk deteksi dini kanker paru dengan menggunakan cairan bilasan bronkus, yaitu sebesar 75.0% and 88.6%, masing-masing (Lee *et al.*, 2007). Namun masih perlu diteliti lebih lanjut bagaimana sensitifitasnya bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi (Chen *et al.*, 2000).

Berdasarkan data di atas maka penelitian ini dilakukan untuk membandingkan mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan hasil histopatologi dan sitopatologi pada tumor paru NSCLC. Penelitian ini penting dilakukan karena dapat dijadikan sebagai temuan baru dalam menganalisis ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 pada spesimen biopsi kanker paru jenis NSCLC dan untuk pengembangan dan peningkatan kualitas diagnosis kanker paru jenis NSCLC.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dapat digunakan untuk pengembangan diagnosis kanker paru jenis NSCLC?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis ekspresi mRNA MAGE A1, mRNA MAGE A3, mRNA MAGE A1 dan A3 serta mRNA MAGE A1-A6 pada penderita yang didiagnosis NSCLC berdasarkan sitopatologi atau histopatologi untuk pengembangan diagnosis kanker paru.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui hasil diagnosis histopatologi pada spesimen biopsi jaringan regio perifer dan sentral dari pasien suspek kanker paru.
2. Mengetahui ekspresi mRNA MAGE A1, mRNA MAGE A3, mRNA MAGE A1 dan A3, dan mRNA MAGE A1-6 pada jaringan regio perifer dan sentral dari pasien suspek kanker paru.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan diagnosis histopatologi positif dibandingkan dengan hasil histopatologi negatif pada jaringan regio perifer dan sentral dari pasien suspek kanker paru
4. Menganalisis sensitifitas dan spesifitas hasil pemeriksaan ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dibandingkan dengan hasil diagnosis histopatologi pada jaringan regio perifer dan sentral dari pasien suspek kanker paru.
5. Mengetahui mutasi genetik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan pemeriksaan *sequencing* PCR pada jaringan regio perifer dan sentral dari pasien suspek kanker paru.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teori

1. Memperkaya konsep teori bagaimana mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 sebagai biomarker untuk kanker paru sehingga

menambah pemahaman tentang bagaimana mendiagnosis kanker paru baik secara histopatologi maupun melalui pendekatan biologi molekuler.

2. Memberikan informasi tentang deteksi dini antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan diagnosis NSCLC.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Mengetahui ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 yang berasal spesimen biopsi penderita NSCLC untuk pengembangan deteksi dini diagnosis tumor paru.
2. Memberikan gambaran tentang mapping tumor antigen untuk pengembangan imunoterapi pada pasien NSCLC.
3. Penggunaan pemeriksaan ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 untuk pengembangan diagnosis kanker paru.