

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru

Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang

Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan

Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum

Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional

Hubungan Antara Ekspresi MAGE-A3 dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita NSCLC

Penyakit Virus Corona 2019

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 2, April 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Kejadian Hipoksemia dan Faktor Yang Berpengaruh Pada Tindakan Bronkoskopi Diagnostik Kasus Tumor Paru 66
Andre Prawira Putra, Menaldi Rasmin, Wahyu Aniwidyaningsih
- Peningkatan Kadar KL-6/MUC1 Serum, Netrofil dan Limfosit Sputum Pada Pekerja di Pasar Burung Splendid Malang 75
Zam Zam Firmansyah, Tri Wahyu Astuti, Garinda Alma Duta
- Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perbaikan Foto Toraks Pada Pasien Tuberkulosis Paru Fase Intensif di Kota Medan 82
Budi Jefri, Bintang YM Sinaga, Parluhutan Siagian, Putri Chairani Eyoer
- Prevalensi dan Determinan Kejadian Depresi pada Pasien *Multi-Drug Resistance Tuberculosis*: Studi di RSUP Dr. Kariadi Semarang 88
Mahalul Azam, Arulita Ika Fibriana, Fitri Indrawati, Indah Septiani
- Karakteristik dan Faktor yang Mempengaruhi Angka Tahan Hidup Satu Tahun Pasien Tumor Sel Germinal Mediastinum 97
Elisna Syahrudin, Mia Elhidsi, Erni Mudhiati, Jamal Zaini
- Pengaruh Tekanan dan Lama Penyelaman Terhadap Faal Paru Pada Penyelam Profesional dan Bukan Penyelam Profesional 103
Jerry Indra Setiawan, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Hubungan Antara Ekspresi MAGE-A3 dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita NSCLC 112
Mokhammad Mukhlis, Isnin Anang Marhana
- ### Tinjauan Pustaka
- Penyakit Virus Corona 2019 119
Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, Heidy Agustin

Hubungan Antara Ekspresi *Melanoma-Associated Antigen 3 (MAGE-A3)* dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

Mokhammad Mukhlis, Isnin Anang Marhana

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Pasien dengan kanker paru sebagian besar datang dengan terdiagnosis pada stadium lanjut (sekitar 57%), sedangkan yang terdiagnosis pada stadium awal hanya sekitar 15%. Untuk meningkatkan angka kesembuhan dan angka harapan hidup, maka deteksi kanker paru sebaiknya dilakukan sejak dini. *Melanoma-associated antigen 3 (MAGE-A3)* merupakan antigen kanker testis dan banyak diekspresikan pada berbagai jenis jaringan tumor. *MAGE-A3* tereksresi pada sekitar 35-40% kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Penelitian sebelumnya menyebutkan ekspresi *MAGE* pada kanker paru sebesar 30-50%. Dalam konteks mendeteksi antigen tumor, *CT* antigen famili *MAGE* dapat dideteksi melalui *real time polymerase chain reaction (RT-PCR)*. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara ekspresi *MAGE-A3* dengan jenis histopatologi dari spesimen biopsi forsep pada penderita kanker paru KPKBSK.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada 14 penderita kanker paru pada September 2018 hingga Februari 2019. Subjek menjalani pemeriksaan biopsi forsep dengan tuntunan dari bronkoskopi di Ruang Tindakan Paru RSUD Dr. Soetomo. Analisis yang digunakan adalah uji Fisher's exact.

Hasil: Didapatkan 6 subjek dengan jenis histopatologi adenokarsinoma (42,9%) dan 8 subjek (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Ekspresi *MAGE-A3* positif ditemukan pada 5 subjek (35,7%).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi *MAGE-A3* dengan jenis histopatologi. (*J Respir Indo.* 2020; 40(2): 112-8)

Kata kunci: kanker paru karsinoma bukan sel kecil, *MAGE-A3*, biopsi forsep, bronkoskopi diagnostik.

Relationship between Expression of *Melanoma-Associated Antigen 3 (MAGE-A3)* with Histopathology in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients

Abstract

Backgrounds: Most patients with lung cancer was diagnosed in advanced stage (around 57%). Those diagnosed at early stage were only 15%. To increase the cure rate and life expectancy, lung cancer detection should be performed early. *Melanoma-associated antigen 3 (MAGE-A3)* is a testicular cancer antigen and is widely expressed in various types of tumor tissue. *MAGE-A3* is expressed in about 35-40% of NSCLC. Previous research reported the expression of *MAGE-A3* in lung cancer was 30-50%. To detect tumor antigens, *CT* antigens of the *MAGE* family can be detected through *real time polymerase chain reaction (RT-PCR)*. This study aimed to analyze the relationship between *MAGE A3* expression and histopathology type from forceps biopsy specimens in NSCLC patients.

Methods: This study was a cross-sectional study conducted on 14 patients with lung cancer in September 2018 to February 2019. Subjects underwent force biopsy with guidance from bronchoscopy in the pulmonary surgery room Dr. Soetomo. The analysis used was the Fisher's exact test.

Results: There were six subjects with histopathology type of adenocarcinoma (42.9%) and eight subjects (57.1%) with the histopathology of squamous cell carcinoma. Expression of *MAGE-A3* was positive in 5 subjects (35.7%).

Conclusions: There was no significant relationship between the expression of *MAGE-A3* and the type of histopathology. (*J Respir Indo.* 2020; 40(2): 112-8)

Keywords: non-small cell lung cancer, *MAGE-A3*, forceps biopsy, diagnostic bronchoscopy

Korespondensi: Mokhammad Mukhlis

Email: mukhlispulmo14@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab kematian nomor satu yang terkait dengan karsinoma di negara-negara barat. Di Amerika Serikat kanker paru tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker baik pada pria maupun wanita.¹ Tingginya angka kematian berkorelasi dengan tingginya kebiasaan merokok pada individu, selain itu sekitar 10% perokok lama akan terdiagnosis kanker paru.¹ Sebagian besar pasien kanker paru terdiagnosis pada stadium lanjut karena kurangnya penanda hayati dan alat khusus untuk penapisan dini dan diagnosis.²

Melanoma-associated antigen 3 (MAGEA3) merupakan antigen kanker testis dan banyak diekspresikan pada berbagai jenis jaringan tumor.^{4,5} MAGE-A3 terekspresi pada sekitar 35-40% kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan vaksin berbasis MAGE-A3 telah diuji pada fase klinis untuk pencegahan kekambuhan pasca operasi MAGE-A3 + KPKBSK dan kanker lainnya.^{6,7}

Polymerase chain reaction (PCR) merupakan teknik biologi molekuler yang bertujuan menggandakan dan amplifikasi potongan *deoxyribonucleid acid* (DNA) baik tunggal maupun beberapa *copy* menjadi jumlah tertentu.

Penelitian mengenai MAGE-A3 belum banyak dilakukan. Penelitian sebelumnya menyebutkan ekspresi MAGE-A3 pada kanker paru sebesar 30-50%. Penelitian ini mengambil sampel dari tindakan biopsi forsep dengan tuntunan bronkoskopi. Pada penelitian Shitta dkk menemukan bahwa biopsi forsep memiliki sensitivitas diagnostik kanker paru yang lebih tinggi daripada *Transbronchial Needle Aspiration* (TBNA), yaitu 88,18% berbanding 71,65% pada lesi endobronkial.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analisis observasional dengan rancangan penelitian potong lintang yang dilakukan di Ruang Tindakan RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Penelitian dilakukan pada September 2018 hingga Februari 2019. Sampel penelitian ini adalah penderita KPKBSK yang berobat

jalan di Poliklinik Paru serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam masa waktu penelitian.

Kriteria inklusi adalah laki-laki atau perempuan, berusia 25-70 tahun, memiliki minimal satu tumor atau lesi berukuran >3 cm, gambaran CT-scan toraks sesuai dengan kanker paru, menjalani biopsi forsep dengan tuntunan bronkoskopi untuk pengambilan spesimen jaringan, memiliki *performance status* >70%, belum pernah mendapat terapi sistemik apapun untuk kanker paru sebelumnya dan bersedia mengikuti penelitian (menandatangani *informed consent*). Kriteria eksklusi yaitu terdapat kanker primer di organ lain serta kanker paru merupakan metastasis dari kanker pada organ lain.

Sampel diambil menggunakan metode *consecutive sampling*. Melalui prosedur bronkoskopi, diambil sampel massa tumor yang berada di intralumen menggunakan biopsi forsep. Sampel kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi di laboratorium Patologi Anatomi yang selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan PCR di laboratorium *Institute of Tropical Disease* (ITD) Universitas Airlangga. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Komite Etik dari RSUD Dr. Seotomo. Data yang didapatkan dianalisis menggunakan uji *Chi-square/Fisher's Exact*.

HASIL

Sebanyak 14 penderita dengan diagnosis tumor paru berdasarkan CT-scan toraks menjalani tindakan biopsi forsep dengan tuntunan bronkoskopi fleksibel untuk pengambilan spesimen yang kemudian diperiksa histopatologi dan ekspresi MAGE-A3. Pada Tabel 1 dapat dilihat beberapa karakteristik sampel dalam penelitian. Sebagian besar subjek adalah laki-laki, yaitu 12 subjek (85,7%). Rerata umur subjek adalah 57,81±7,441 tahun. Sebagian besar subjek merupakan perokok yaitu 12 subjek (85,7%).

Pemeriksaan biopsi forsep didapatkan 6 subjek (42,9%) histopatologi jenis adenokarsinoma dan 8 subjek (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Ekspresi MAGE-A3 positif ditemukan pada 5 subjek (35,7%) dari total seluruh subjek penelitian.

Tabel 2. Hubungan ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi

	Adenokarsinoma	Karsinoma Sel Skuamosa	Total	P
MAGE-A3 Positif	4 (66,7%)	1 (12,5%)	5 (35,7%)	0,063
MAGE-A3 Negatif	2 (33,3%)	7 (87,5%)	9 (64%)	
Total	6 (100%)	8 (100%)	14 (100%)	

Ket: MAGE=*melanoma-associated antigen*

Tabel 3. Hubungan status perokok dengan ekspresi MAGE-A3

	MAGE-A3 Positif	MAGE-A3 Negatif	Total	P
Perokok	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12 (100%)	0,396
Tidak Perokok	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	
Total	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)	

Ket: MAGE=*melanoma-associated antigen*

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	N	%
Umur (Rerata±SD)	(59,46 ± 6,591)	
<60 Tahun	6	42,9
≥60 Tahun	8	57,1
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12	85,7
Perempuan	2	14,3
Status Perokok		
Perokok	12	85,7
Non-perokok	2	14,3
Histopatologi		
Adenokarsinoma	6	42,9
Karsinoma sel skuamosa	8	57,1

Hasil analisis hubungan ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi penderita kanker paru KPKBSK bahwa sebanyak 4 subjek (66,7%) dari subjek dengan jenis histopatologi adenokarsinoma ekspresi gen MAGE-A3 nya adalah positif, sedangkan 1 subjek (12,5%) merupakan subjek jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa dengan ekspresi gen MAGE-A3 positif. Terdapat 2 subjek (33,7%) pada jenis hispatologi adenokarsinoma dengan ekspresi MAGE-A3 negatif dan terdapat 7 subjek (87,5%) pada jenis hispatologi karsinoma sel skuamosa dengan ekspresi MAGE-A3 negatif.

Hasil uji *Fisher's exact* didapatkan $P=0,063$ ($>0,05$), yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi, namun ada kecenderungan pada ekspresi gen MAGE-A3 yang positif pada penderita kanker paru KPKBSK dengan jenis histopatologi adenokarsinoma. Begitu juga sebaliknya pada penderita kanker paru dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa hasil ekspresi MAGE-A3 negatif.

Analisis hubungan ekspresi MAGE-A3 dengan jenis histopatologi penderita kanker paru KPKBSK menemukan bahwa pada perokok, sebanyak 5 subjek (41,7%) merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 positif, sedangkan 7 subjek (58,3%)

merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 negatif. Pada non-perokok tidak ada subjek dengan ekspresi MAGE-A3 positif, sedangkan 2 subjek (100%) merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 negatif. Hasil uji *Fisher's exact* didapatkan $P=0,396$ ($>0,05$) sehingga tidak terdapat hubungan yang bermakna antara status perokok dengan ekspresi MAGE-A3.

PEMBAHASAN

Ekspresi gen MAGE-A3 menunjukkan variasi subkelompok dalam ekspresi mereka dalam patologi tumor yang berbeda dalam penelitian ini, dan jumlah ekspresi tertinggi dijelaskan dalam adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Dalam studi oleh Shin dkk, 21,8% tumor adenokarsinoma paru menunjukkan salah satu ekspresi keluarga MAGE-A3.⁸ Jumlah kasus kanker paru KPKBSK (adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa) pada penelitian ini hampir serupa yaitu 6 kasus (42,9%) adenokarsinoma dan 8 kasus (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Penelitian yang dilakukan oleh Shin dkk dengan didapatkan jumlah kasus yang hampir serupa pada masing-masing jenis histopatologi KPKBSK.⁸

Pada penelitian ini, dari 14 penderita tumor paru sebanyak 12 (85,7%) adalah laki-laki dan 2 (14,3%) adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan banyak penelitian lain yang menyebutkan bahwa secara umum kanker paru lebih banyak pada laki-laki akibat kebiasaan merokok yang lama dibandingkan dengan perempuan.^{9,10} Kim dkk (2009) melaporkan bahwa ekspresi positif MAGE-A3 pada kanker paru signifikan lebih besar pada laki-laki daripada perempuan.¹¹ Sesuai dengan literatur yang

menyebutkan bahwa risiko kanker paru meningkat pada usia di atas 60 tahun.^{9,10} Pada penelitian ini, 8 subjek diantaranya berusia ≥ 60 tahun dengan rerata umur $59,46 \pm 6,591$ tahun.^{9,10}

Biopsi forsep biasa dilakukan pada massa paru sentral berukuran >2 cm dengan bantuan bronkoskopi fleksibel yang keuntungannya dapat menjaga tekstur jaringan yang akan diperiksa secara histopatologi.^{12,13} Tingkat keberhasilan diagnostiknya dilaporkan relatif tinggi. Baaklink dkk (2000) menyebutkan sensitivitas diagnostik berkisar 88,18%. Komplikasi biopsi forsep yang paling umum adalah pneumotoraks, *pulmonary haemorrhage* dan hemoptisis yang telah dilaporkan pada beberapa penelitian.¹⁴ Casoni dkk menyatakan komplikasi pneumotoraks akibat biopsi forsep relatif rendah (8%). Selanjutnya, FOB juga dapat digunakan untuk mengetahui ada tidaknya komplikasi pada pasca prosedur.¹⁵

Pada penelitian ini dari 14 subjek yang menjalani biopsi forsep, didapatkan ekspresi MAGE-A3 positif pada 5 subjek (35,7%) dari total seluruh subjek. Penegakkan histopatologi dari spesimen biopsi forsep memiliki tingkat keberhasilan diagnostik relatif tinggi ($>90\%$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mazone dkk yang menyatakan bahwa hasil diagnostik rata-rata dari biopsi endobronkial adalah 80% (51-97%).¹⁶

Melanoma-associated antigen merupakan protoonkogen yang termasuk dalam famili *cancer/testis antigen* (CTA) yang fungsi biologinya masih belum banyak dimengerti. MAGE diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis dengan cara memblok siklus caspase yang berperan sebagai signal penginduksi suatu proses apoptosis pada suatu sel baik dari jalur intraseluler ataupun ekstraseluler.^{7,8}

Terdapat temuan yang mengejutkan bahwa gen MAGE diekspresikan dalam jaringan paru normal yang berdekatan pada pasien dengan KPKBSK. Ekspresi tersebut merupakan konsekuensi dari keberadaan tumor atau merupakan peristiwa awal dalam suatu tumorigenesis paru. Dilakukan analisis spesimen mantan perokok tanpa bukti

kanker paru yang terdaftar dalam salah satu uji coba kemoprevensi klinis. Di antara 14 spesimen yang dianalisis, sebanyak 5 subjek (41,7%) merupakan subjek dengan ekspresi MAGE-A3 positif.

Untuk memverifikasi bahwa ekspresi gen MAGE berasal dari sel-sel epitel paru, telah dilakukan proses hibridisasi mRNA *in situ* menggunakan *probe ribonucleic acid* (RNA) yang spesifik untuk masing-masing spesies MAGE mRNA. Beberapa sel tumor dan sel epitel bronkial normal yang berdekatan mengekspresikan gen MAGE, tetapi tidak ada sinyal yang ditemukan dalam sel stroma tumor yang berada pada parenkim paru. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan ekspresi gen MAGE pada kanker paru, dengan sebagian besar laporan menunjukkan ekspresi gen MAGE hanya pada 30-50% jaringan tumor paru.¹⁷

Banyak literatur baik dari Asia, Eropa dan Amerika menyebutkan ekspresi MAGE pada kanker paru sebesar 30-50%. Namun ekspresi MAGE-A3 pada KPKBSK hasilnya bervariasi, ada yang menyebutkan tinggi, ada juga yang rendah. Seperti penelitian Karimi dkk (2012) yang berhasil mendeteksi perbedaan ekspresi gen MAGE pada penderita kanker paru dan membuktikan ekspresi gen MAGE-A yang tertinggi pada KPKBSK, dimana 70% dari sampel mengekspresikan MAGE-A1 dan 85% mengekspresikan MAGE-A3.⁷

Pada penelitian ini 14 subjek terdiagnosis dengan KPKBSK. Dari 14 subjek didapatkan 6 subjek dengan jenis histopatologi adenokarsinoma (42,9%) dan 8 subjek (57,1%) karsinoma sel skuamosa. Dalam sampel tumor dari adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa, tingkat ekspresi gen MAGE adalah 35,7%. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara ekspresi gen MAGE-A yang berbeda antara adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa dalam jaringan tumor.

Berdasarkan uji *Fisher's Exact* didapatkan nilai $P=0,063$ ($>0,05$), yang dapat berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis histopatologi dengan ekspresi MAGE-A3. Hal ini bisa dikarenakan hasil kepositifan ekspresi MAGE-A3 hanya pada 5 subjek (33,3%) dari 14 subjek yang terdiagnosis

dengan KPKBSK. Tsai dkk (2007) menemukan 88% ekspresi gen MAGE pada KPKBSK, namun tingkat ekspresi MAGE-A3 hanya 13%.⁸

Temuan ini berbeda dengan penelitian Yanagawa dkk (2011) yang meneliti hubungan MAGE-A1 dan MAGE-A3 dengan jenis histopatologi pada KPKBSK yang melaporkan ekspresi MAGE-A3 positif pada 26 subjek (38,8%) dari 67 sampel KPKBSK dan hasil penelitiannya menunjukkan ada hubungan antara ekspresi MAGE-A3 dan jenis histopatologi ($P=0,003$) serta ekspresi MAGE-A3 positif lebih tinggi daripada karsinoma sel skuamosa.¹⁰

Penelitian ini hanya meneliti satu jenis MAGE saja yaitu MAGE-A3 positif hanya pada 5 dari 14 subjek yang terdiagnosis secara histopatologi dengan KPKBSK, dan hasil histopatologinya didominasi oleh jenis adenokarsinoma. Hal ini bisa menjadi salah satu penyebab penelitian ini tidak menemukan hubungan bermakna antara ekspresi MAGE-A3 dengan hasil histopatologi.

Hal ini juga diperkuat oleh penelitian-penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa ekspresi MAGE yang positif pada KPKBSK bisa bermacam-macam, seperti Groeper dkk (2006) yang mendapatkan bahwa ekspresi gen-gen CTA pada KPKBSK bisa berupa MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A10, MAGE-A12 dan NY-ESO-1.¹⁶

Thongprasert dkk (2016) di Asia Timur dan Asia Tenggara (Korea Selatan, Taiwan, Singapura dan Thailand) dengan jumlah sampel 377 sampel (KPKBSK) dominan adenokarsinoma, mendapatkan hasil ekspresi MAGE-A3 sebesar 26,4%. Ekspresi MAGE-A3 positif lebih tinggi pada karsinoma sel skuamosa daripada adenokarsinoma, sehingga disimpulkan kemungkinan terdapat hubungan antara ekspresi MAGE-A3 dan histopatologi tumor ($P=0,05$). Perbedaan karakteristik penderita KPKBSK di Asia timur dan Asia Barat yang menyebabkan perbedaan persentase kepositifan ekspresi MAGE-A3.¹⁸

Ada beberapa perbedaan mengenai kejadian ekspresi MAGE pada kanker paru dengan dua laporan sebelumnya. Weynants dkk melaporkan bahwa ekspresi MAGE-A1 dan -A3 diamati pada 35%

dan 33% subjek, sementara Shichijo dkk melaporkan bahwa ekspresi MAGE-A1 dan -A3 yang diamati masing-masing adalah 11% dan 38%. Tidak ada perbedaan seperti yang diamati pada penelitian Weynants dkk atau penelitian ini. Alasan perbedaan ini tidak diketahui, tetapi fakta bahwa gen keluarga MAGE memiliki kemiripan yang besar dalam urutan (MAGE-3 dan MAGE-6 adalah 98% identik pada tingkat nukleotida) sebagian dapat menjelaskan hasil. Data ini tidak mendukung kesimpulan bahwa sel-sel tumor yang mengekspresikan MAGE-3 dan HLA-A2 dihilangkan secara *in vivo* oleh CTL spesifik MAGE-3. Namun, temuan ini menunjukkan bahwa imunoterapi spesifik yang diarahkan ke antigen MAGE-3 mungkin berlaku untuk sekitar 10% pasien Jepang dengan kanker paru.¹⁷

Kanker juga menunjukkan variasi distribusi sitoplasma dan nukleus sehingga diduga bahwa perbedaan anggota famili MAGE-A menunjukkan perbedaan lokalisasi atau bahwa lokalisasi mekanisme kontrolnya spesifik pada sel tumor tertentu. Lokalisasi dapat menjadi faktor dalam menjelaskan keluaran ekspresi MAGE yang tergantung dari lokalisasi target MAGE atau protein yang berinteraksi yang relevan.^{19,20}

KESIMPULAN

Hasil ekspresi MAGE-A3 positif ditemukan pada 35,7% subjek, yaitu pada 4 subjek (66,7%) dengan adenokarsinoma dan 1 subjek (12,5%) karsinoma sel skuamosa. Nilai P dari uji *Fisher's exact* menunjukkan kecenderungan suatu ekspresi dari gen MAGE-A3 pada jenis histopatologi adenokarsinoma meskipun secara statistika tidak terdapat korelasi karena nilai dari uji korelasi antara ekspresi MAGE-A3 dengan hasil histopatologi ($P>0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Massion PP, Carbone DP. Biology of Non-Small Lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King Jr TE, Schraufnagel DE, et al Editors. Murray and Nadel's Textbook of

- Respiratory Medicine; 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2010. p.1108-82.
- Asano H, Toyooka S, Tokumo M, Ichimura K, Aoe K, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res* 2006;12:43-8.
 - Pusat Data dan Informasi Kemetrian Kesehatan. Stop Kanker. [internet]. 2015. [Accessed on September 2018]. Available from www.depkes.go.id/infodatin-kanker
 - Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Version 3. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015.
 - Ho MY, Tang SJ, Sun KH, Yang W. Immunotherapy for lung cancer. *J Biomed Biotechn*. 2011;1:1-10.
 - Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-500.
 - American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. [internet] 2016. Available from: <http://cancer.org/research/cancerfactstatistics>.
 - Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1140-4.
 - Shital P, Rujuta A, Sanjay M. Transbronchial needle aspiration cytology (TBNA) in endobronchial lesions: a valuable technique during bronchoscopy in diagnosing lung cancer and it will decrease repeat bronchoscopy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:809–15.
 - Joshi M, Deshpande JD. Polymerase chain reaction: methods, principles and application. *Int Jour Biomed Res*. 2010;2:81-97.
 - Jang SJ, Soria JC, Wang L, Hassan KA, Morce RC, et al. Activation of melanoma antigen tumor antigens occurs early in lung carcinogenesis. *Cancer Res*. 2001;61:7959-63.
 - Noppen C, Luescher U, Zuber U, Spagnoli GC, Schaefer C. Detection of tumor-associated antigen gene expression in peripheral blood by RT-PCR in combination with the mRNA isolation kit for blood/bone marrow. *Biochemica*. 1997;4:11-3.
 - Meek DW, Mancar L. MAGE-A antigens as targets in tumour therapy. *J Lung Can*. 2012;324:126-32.
 - Valones MAA, Guimarães RL, Brandão LAC, de Souza PRE, Carvalho A de AT, et al. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Braz J Microbiol*. 2009;40:1-11.
 - Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23:137-58.
 - Weynants P, Lethé B, Brasseur F, Marchand M, Boon T. Expression of MAGE genes by non-small-cell lung carcinomas. *Int J Cancer*. 1994;56:826-9.
 - Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, de Pas T, Zielinski M, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:822-35.
 - Casoni GL, Gurioli C, Chhajed PN, Chilosi M, Zompatori M, et al. The value of transbronchial lung biopsy using jumbo forceps via rigid bronchoscope in diffuse lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69:59-64.
 - Miranda EI. MAGE, biological functions and potential clinical applications. *Leuk Res*. 2012;34:1121-2.

20. Hara I, Hara S, Miyake H, Yamnaka K, Nagai H, et al. Expression of MAGE genes in testicular germ cell tumours. *Urology*. 1999;53:843-7