

## 2. Membimbing Doktor

### KODE K04

DESKRIPSI : Pembimbing pendamping Disertasi  
A.n Isnin Anang Marhana, dr., SpP(K) Halaman

BUKTI : SK Dekan FK No 213/UN3.1.1/KD/2018 tanggal 10 Juli  
2018 ..... 2  
Bukti kinerja yaitu hal sampul, hal pengesahan, dll ..... 8



**SALINAN**

**KEPUTUSAN**

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
NOMOR 213/UN3.1.1/KD/2018**

**TENTANG**

**PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2017**

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,**

- Menimbang :
- a. bahwa untuk mendukung kelancaran proses belajar mengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran, maka perlu mengangkat Promotor dan Ko-Promotor di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2017;
  - b. bahwa nama-nama yang tercantum dalam lampiran keputusan ini dinyatakan telah memenuhi syarat dan bersedia untuk diangkat sebagai Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2017;
  - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran tentang Pengangkatan Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2017.
- Mengingat :
1. Undang – Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4301);
  2. Undang-Undang Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2005 Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
  3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun tentang Pendidikan Tinggi (Lembaga Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
  4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);

5. Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954 (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 695 *juncto* Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara 748);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga dan Lembaran Negara Tahun 2014 No 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535;
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1732/UN3/2015 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana Periode 2015-2020.

**MEMUTUSKAN :**

- Menetapkan : **KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2017.**
- PERTAMA : Mengangkat Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2017, dengan susunan nama sebagaimana tercantum dalam lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari keputusan ini.
- KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam bunyi penetapan PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.
- KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan dari dana Rencana Kerja dan Anggaran Tahunan (RKAT) tahun berjalan pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

KEEMPAT .....

KEEMPAT : Keputusan ini berlaku pada tahun 2017 dan berakhir setelah mahasiswa tersebut dinyatakan Lulus.



Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Bagian Tata Usaha,

Lilik Erlinawati Farida  
NIP. 19651020 198702 2 001

Salinan disampaikan Kepada Yth.

1. Rektor Universitas Airlangga
2. Ketua Program Studi terkait
3. Yang bersangkutan

Ditetapkan di Surabaya  
pada tanggal 10 Juli 2018

DEKAN,

ttd

SOETOJO  
NIP. 19560608 198612 1 001

**LAMPIRAN KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
 NOMOR : 213/UN3.1.1/KD/2018, TANGGAL 10 JULI 2018  
 TENTANG : PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
 FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2017**

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
	<b>Angkatan Tahun 2010-2011</b>		
1	Prof.Dr. Duddy M. Soebadi, dr.,Sp.B., Sp.U(K)	Aucky Hinting, dr.,Sp.And. dr.,Sp.And., Ph.D	M.P. Budyandini D. Pramesti, dr., M.Kes.,Sp.And
	<b>Angkatan Tahun 2012-2013</b>		
2	Prof.Dr. Sri Agus Sudjarwo, drh.,Ph.D	Prof.Dr. Lucia Tri Suwanti, M.P.,drh	Miranti Candrarisna S., M.P., drh
3	Prof. Seno Pradopo, drg.,Ph.D.,SU.,Sp. KGA(K)	Dr. Retno Indrawati, drg., M.Si	Sukanto, drg.,M.Kes
	<b>Angkatan Tahun 2013-2014</b>		
4	Prof.Dr.Achmad Basori, Apt.,MS	Prof.Sri Agus Sudjarwo, drh	Mohammad Fathul Qorib, dr.,Sp.KFR
5	Prof.Dr. Usman Hadi, dr.,Sp.PD-KRTI	Prof.Dr.Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc., Sp.Par(K)	Muhammad Vitanata Arfijanto, dr., Sp. PD.,KPTI
6	Prof.Dr.Subijanto Marto Sudarmo, dr., Sp.A(K)	Dr. Ingrid S. Surono, Ir.,M.Sc	Risky Vitria Prasetyo, dr.,Sp.A(K)
	<b>Angkatan Tahun 2014-2015</b>		
7	Prof. Dr.Eddy Bagus Wasito, dr.,MS., Sp.MK(K)	Dr. Hari Basuki Notobroto, dr.,M.Kes	Natalia Sri Martani, dr.,M.Si
8	Prof. Dr.Eddy Bagus Wasito, dr.,MS., Sp.MK(K)	Dr. Isnaeni, MS.,Apt	Nawan, dr.,M.Ked

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
9	Prof.Dr.Budi Santoso, dr.,Sp.OG(K)	Dr. Widjiati, drh.,M.Si	Revi Gama Hatta N, S.St., M.Kes
10	Prof.Dr.Harianto Notopuro, dr.,MS	1. Dr. Ni Wajan Tirthaningsih, dr., MS 2. Prof. Dr. I Dewa Gede U., dr.,Sp.A(K)	Tri Hartini Yuliawati, dr., M.Ked
11	Prof. Dr.Muhammad Amin, dr.,Sp.P(K)	Prof.Dr.Jusak Nugraha, dr.,MS.,Sp.PK(K)	Herry Priyanto, dr.,Sp.P
12	Prof. Dr.Muhammad Amin, dr.,Sp.P(K)	Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes	Isnin Anang Marhana, dr.,Sp.P(K)
13	Prof.Dr. Agung Pranoto, dr.,M.Kes., Sp.PD.,K-EMD	1. Prof.Dr.Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD.,K-EMD 2. Dr. Sony Wibisono M, dr., Sp.PD-KEMD., FINASIM	Hermina Novida, dr.,Sp.PD., K-EMD

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA PMDSU
	<b>Angkatan Tahun 2016 - 2017</b>		
1	Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D	Dr. Juniastuti, dr.,M.Kes	Elsa Fitriana, S.Keb, Bd., M.Ked.Trop
2	Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D	Prof.Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD-KPTI, FINASIM	Ni Luh Ayu Megasari, S.Gz., M.Ked.Trop
3	Prof. Soetjipto, dr.,MS.,Ph.D	Prof. Maria Lucia Inge Lusida, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.MK	Devi Oktafiani, S.Si.,M.Ked.Trop
4	Prof.Dr. Ni Made Mertaniasih, dr.,MS., Sp.MK(K)	1. Dr. Soedarsono, dr.,Sp.P(K) 2. Prof.Dr.DVM Wayan Tunas Artama, drh	Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi, S.Si.,M.Ked.Trop
5	Prof.Dr. Ni Made Mertaniasih, dr.,MS., Sp.MK(K)	1. Dr. Juniastuti, dr.,M.Kes 2. Prof.Dr.DVM Wayan Tunas Artama, drh	Nastiti Intan Permata Sari, S.Si., M.Ked.Trop
6	Prof.Dr. Ni Made Mertaniasih, dr.,MS., Sp.MK(K)	1. Dr. Soedarsono, dr.,Sp.P(K) 2. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES	Siti Kurniawati, drh., M.Ked.Trop

Ditetapkan di Surabaya  
pada tanggal 10 Juli 2018

DEKAN,

ttd

SOETOJO  
NIP. 19560608 198612 1 001

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Bagian Tata Usaha,



Lilik Erlinawati Farida  
NIP. 19651020 198702 2 001

Diterbitkan untuk Ujian Akhir Tahap II (Terbuka)

## **DISERTASI**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU  
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*  
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN  
A1, A3, A1 DAN A3, SERTA A1-A6**



**ISNIN ANANG MARHANA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**



**DISERTASI**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU  
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*  
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN  
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**



**ISNIN ANANG MARHANA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**

**DISERTASI**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU  
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*  
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN  
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

**ISNIN ANANG MARHANA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU  
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*  
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN  
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

**DISERTASI  
Untuk memperoleh Gelar Doktor  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran  
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**

Oleh :

**ISNIN ANANG MARHANA**

**011417017344**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2021**

iii

**LEMBAR PENGESAHAN**

**DISERTASI**

**PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU  
JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER*  
MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN  
A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 4 JANUARI 2021

Oleh

Promotor



Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K)  
NIP. 194708101974121002

Kopromotor



Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes  
NIP. 197306272002122001

Mengetahui  
KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor



Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)  
NIP. 196108172016016101

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji Ujian Tahap I (Tertutup)  
pada Tanggal 4 Januari 2021**

Panitia penguji :

- Ketua : 1. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K)  
Anggota : 2. Prof. Dr. H.Muhammad Amin,dr.,Sp.P(K)  
3. Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes  
4. Prof. Dr.I Ketut Suidiana, Drs., M. Si  
5. Prof. Dr. Jusak Nugraha,dr.,MS.,Sp.P(K)  
6. Dr. Irawati Djaharuddin, dr., SpP(K)  
7. Dr. Windhu Purnomo, dr.,MS.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama kami panjatkan puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunianya sehingga karya akhir dengan judul “**Pengembangan Diagnosis Kanker Paru Jenis *Non Small Cell Lung Cancer* Menggunakan Ekspresi Melanoma Associated Antigen A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6**” dapat diselesaikan. Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya kami ucapkan kepada:

1. Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K), Promotor disertasi saya yang dengan penuh perhatian telah memberikan dorongan, bimbingan, *support* dan saran di tengah kesibukan beliau.
2. Dr. Gondo Mastutik, drh., M. Kes, selaku Ko-Promotor disertasi, yang dalam kesibukannya masih berkenan meluangkan waktu untuk membimbing, memberi petunjuk dan dorongan yang sangat besar untuk dapat menyelesaikan disertasi saya ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA, Rektor UNAIR yang telah memberikan kami kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) Dekan FK UNAIR, dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc., Sp.PD., K-EMD, FINASIM Dekan FK Unair periode 2010-2015 dan Prof. Dr. Soetojo, dr., SP.U(K) Dekan FK Unair periode 2015-2020 yang telah memberikan kami kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K), Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc, Sp.PD, K-R, FINASIM selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang

telah memberikan kami bimbingannya mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

6. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K), Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, dan dr. H. Harsono Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo pada periode sebelumnya, yang telah memberikan kami kesempatan untuk belajar di Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
7. Winariani Kosoemoprodjo, dr., SpP(K), MARS, Ketua Departemen/ SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi periode 2011-2019 dan Helmia Hasan, dr. Sp.P(K), M.Pd.Ked Ketua Departemen/ SMF Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi periode 2019-2020 yang telah mengizinkan saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
8. Pembimbing dan Penguji kami, Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K), Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si, Dr. Daniel Maranatha, dr., Sp.P(K), Dr. Windhu Purnomo, dr.,MS, Dr. Susanthy Djajalaksana, dr., Sp.P(K) dan Dr. Irawati Djaharuddin, dr., Sp.P(K) yang dalam kesibukannya senantiasa mau meluangkan waktunya untuk membimbing dan memberikan petunjuk.
9. Para dosen di Program Pascasarjana Universitas Airlangga, yang senantiasa menginspirasi dan menambah wawasan keilmuan saya.
10. Isnu Pradjoko, dr., Sp.P(K), senior dan mentor saya dibidang Intervensi Paru atas segala dedikasi, support dan perhatiannya selama ini.
11. Segenap Staf Paru: Dr. Soedarsono, dr., Sp.P(K), Dr. Resti Yudhawati, dr., Sp.P(K), Tutik Kusmiati, dr., Sp.P(K), Arief Bakhtiar, dr., Sp.P(K), Prastuti Asta W., dr., Sp.P, Wiwin Is Effendi, dr., Sp.P(K), PhD, Anna Febriani, dr., Sp.P(K), Ariani Permatasari, dr., Sp.P(K), Irmu Syafa'ah, dr., Sp.P(K), Farah Fatmawati, dr., Sp.P(K), Alfian Nur Rosyid, dr., Sp.P(K), Wahyu Dwi, dr., Sp.P dan Herley Windo Setiawan, dr., Sp.P yang telah

menemani hari-hari saya mengabdikan di Departemen/ KSM Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unair/ RSUD dr. Soetomo Surabaya.

12. Atika S.Si, M.Kes, pembimbing statistik yang telah sabar membimbing kami dalam menyelesaikan karya akhir ini.
13. Ayah Soleh (alm) dan ibu Soedjarwati (alm), yang telah memberikan kasih sayang dan cinta kasih yang tulus. Terimakasih atas dukungan dan doa yang tak pernah putus demi keberhasilan kami dalam menyelesaikan pendidikan Doktor ini.
14. Bapak dan ibu mertua, Adam Subakti dan Dwi Sasi yang selalu memberikan doa restu dan dukungan kepada saya selama menempuh pendidikan Doktor ini.
15. Istri tercinta dr. Olivia Mahardani Adam, SpS dan anak-anak tercinta Radinka Azzahra Iviaputri, Nadhira Aurelia Iviaputri dan Janitra Alana Iviaputri yang senantiasa sabar dan selalu memberikan cinta, kasih sayang, semangat, dukungan dan doa dalam menempuh pendidikan doktor ini.
16. Kakak dan keluarga, Ika Elvie Yulinsyah, S.K.M, Agung Mulyo Widodo, ST, M.Sc, Yanathifal Salsabila Anggraeni dan Sabrina Azalia Sekar Anggraeni.
17. Saudara dari istri dan keluarga, Yessi Adam Connery, S.E, Indra Ranu Kusuma, S.T, MSc, Ratu Balqis Fernando, Ratu Neffertiti Fernando, Muhammad Nur Prayoga, Naailah Kusuma Rahayu, Shafia Nuura Aida, Sofia Viona Adam, A.Md, Sugianto, Sharren Elvaretta P.F, Keefano Fharzana A.F, Kyreinara Adreena T.F. Sheilla Marissa Adam, A.Md, Hisbullah Huda A.Md, Kennard Arjuna Huda Zabdan, Keyra Hanum Azqaneeta Huda.
18. Segenap staf administrasi dan tenaga pendidikan di lingkungan Departemen/ KSM Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UNAIR dan RSUD dr. Soetomo, khususnya di Ruang Tindakan Paru Gedung Diagnostik Center Lantai 6, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya selama kami menempuh pendidikan dokter spesialis.



19. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu oleh kami, yang telah membantu selama pendidikan dan penyusunan karya akhir ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, semoga disertasi ini memberikan manfaat bagi penulis dan bagi dunia pendidikan khususnya bidang Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi. Terimakasih.

Surabaya, 2 Februari 2021

Penulis

## RINGKASAN

### **PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER* MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6**

Kanker paru memiliki angka harapan hidup 5 tahun yang paling rendah dari seluruh jenis kanker yaitu di bawah 18%. Lebih dari dua pertiga kanker paru baru dapat didiagnosis saat kanker paru dalam stadium lanjut yang sudah memiliki angka harapan hidup yang rendah, sehingga perlu diupayakan pengembangan diagnostik kanker paru, terutama yang dapat mendiagnosis pada stadium dini. *Melanoma-associated antigen* (MAGE) diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis dengan cara memblok siklus kaspase. Ekspresi gen MAGE I dideteksi pada beberapa tumor, misalkan kanker paru. mRNA MAGE RT PCR menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker paru. Namun masih perlu diteliti lebih lanjut bagaimana sensitifitasnya bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi dan histopatologi. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil perbandingan mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan hasil histopatologi dan sitopatologi pada tumor paru NSCLC.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2017-September 2019. Sampel penelitian adalah spesimen biopsi penderita kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi untuk menjalani tindakan *core biopsy*, BAL, dan *forceps biopsy* yaitu sebanyak 100 pasien (31 *core biopsy*, 37 BAL dan 33 *forceps biopsy*). Data diperoleh dari rekam medis Ruang Tindakan Paru dan Poli Onkologi di RSUD Dr Soetomo. Data demografi dan karakteristik subjek dianalisis secara deskriptif Analisis data menggunakan uji Statistik tabel 2x1 (*Chi Square*), uji McNemar dan uji Kappa. Spesimen kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan *sequencing* menggunakan *Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA)*.

Hasil histopatologi menunjukkan mayoritas adenocarcinoma (31.6%). MAGE apabila dibandingkan dengan hasil histopatologi didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna hasil MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 pada jaringan sentral ( $p > 0,05$ ). Hasil Uji Kappa pada jaringan sentral menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna antara gen MAGE A1 (rendah), gen MAGE A3 (cukup), gen MAGE A1 dan A3 (rendah) dan MAGE A1-6 (cukup), serta pada data jaringan sentral tidak terdapat perbedaan bermakna dengan hasil histopatologi dengan hasil Uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna ( $p < 0,05$ ), dengan tingkat kesesuaian cukup. Sensitifitas dan spesifitas tertinggi didapat pada ekspresi mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 pada lesi sentral, dengan ekspresi 35,7, sensitifitas 78,6, spesifitas 75,0, Mc Nemar tes didapat kesesuaian yang baik dengan pemeriksaan HPA.

Hasil *sequencing* dikerjakan pada semua spesimen, namun karena ukuran dan jumlah spesimen yang relatif kecil, yang dapat dibaca dengan baik adalah 8 pasien, kemudian dibandingkan dengan dua data pada Genbank menunjukkan adanya 6 mutasi pada data genBank dengan accession number NM004988.5, yaitu pada spesimen dengan kode FB-21 A1, FB-53 A1, BP-5 A1, BP-58 A1, CB-38 A1, CB-87 A1 dan 3 mutasi pada genBank dengan accession number AY148486. 1 pada spesimen dengan kode FB 48 A1, BP 39-A1 dan FB-53 A1. Pada pemeriksaan *sequencing*, didapatkan 6 mutasi genetik pada MAGE A1, 4 pada lesi sentral dan 2 dari lesi perifer.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Pemeriksaan biologi molekular dengan menggunakan tumor antigen mRNA MAGE A1, mRNA MAGE A3, mRNA MAGE A1 dan A3 serta mRNA MAGE A1-A6 dapat dijadikan alternatif untuk pengembangan diagnosis kanker paru.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF LUNG CANCER DIAGNOSIS OF NON SMALL CELL LUNG CANCER USING THE EXPRESSION OF MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3, AND A1-6

Lung cancer has the lowest 5 year life expectancy of all types of cancer, which is under 18%. More than two-thirds of lung cancer can only be diagnosed when lung cancer is in an advanced stage which already has a low life expectancy, so it is necessary to develop lung cancer diagnostics, especially those that can diagnose at an early stage. Melanoma-associated antigen (MAGE) is known to play a role in oncogenesis and inhibition of apoptosis by blocking the caspase cycle. MAGE I gene expression was detected in several tumors, for example the lung cancer mRNA MAGE RT PCR showed promising results for early detection of lung cancer. However, it still needs to be further investigated how sensitive it is when compared to conventional cytology and histopathology examinations. Therefore, this study aims to determine the comparison of the mRNA MAGE A1, A3, A1 and A3 as well as A1-A6 with the histopathological and cytopathological results of NSCLC lung tumors.

This research was an analytic observational study conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya in August-September 2019. The research sample was a biopsy specimen of lung cancer patients who fulfilled the inclusion criteria to undergo core biopsy, BAL, and forceps biopsy, namely 100 patients (31 core biopsy, 37 BAL and 33 forceps biopsy). The data were obtained from the medical records of Pulmonology Interventional Room and Oncology Clinic at Dr Soetomo Hospital. Data analysis used the 2x1 table statistical test (Chi Square), McNemar test and Kappa test using SPSS For Mac Version 20.00. The specimen was then followed by sequencing examination) using a Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA).

Based on the histopathological results, the majority were adenocarcinoma (31,6%). The results of the Kappa test on central lesion showed significant conformity between MAGE A1 (low), MAGE A3 (sufficient), MAGE A1 and A3 (Low) and MAGE A1-6 (sufficient). When compared with the histopathological results, MAGE showed no significant differences in the results of MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-A6 in the central lesions ( $p > 0.05$ ). The results of the Kappa test on the central lesions showed a significant conformity between the MAGE A1 gene (low), the MAGE A3 gene (sufficient), the MAGE A1 and A3 genes (low) and MAGE A1-6 (sufficient), and in the central lesions there was no significant difference with the histopathological results with the Kappa test results showing a significant agreement ( $p < 0.05$ ), with a sufficient level of conformity. The highest sensitivity and specificity were obtained in the expression of mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 in central lesions, with an expression of 35.7, sensitivity 78.6, specificity 75.0, Mc Nemar test obtained a good fit with the HPA examination.

The sequencing results were carried out on all specimens, but due to the relatively small size and number of specimens, 8 patients were able to read well, then

compared with the two data on Genbank, it showed that there were 6 mutations in genBank data with accession number NM004988.5, namely in specimens with codes FB-21 A1, FB-53 A1, BP-5 A1, BP-58 A1, CB-38 A1, CB-87 A1 and 3 mutations in genBank with the accession number AY148486. 1 on specimens coded FB 48 A1, BP 39-A1 and FB-53 A1. On sequencing studies, 6 genetic mutations were found in MAGE A1, 4 in central lesions and 2 in peripheral lesions.

From this study it can be concluded that molecular biology examination using tumor antimRNA MAGE A1, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-A6 genes can be used as an alternative for developing lung cancer diagnosis.

## ABSTRAK

### PENGEMBANGAN DIAGNOSIS KANKER PARU JENIS *NON SMALL CELL LUNG CANCER* MENGUNAKAN EKSPRESI MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 DAN A3 SERTA A1-A6

#### Latar Belakang

*Melanoma-associated antigen* (MAGE) adalah salah satu tumor antigen yang diketahui berperan pada proses onkogenesis dan penghambatan apoptosis. Sebagai pengembangan diagnosis kanker paru, MAGE perlu diteliti lebih lanjut bila dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional sitologi dan histopatologi.

#### Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Februari 2017-September 2019. Sampel penelitian adalah spesimen biopsi penderita kanker paru meliputi 31 *core biopsy*, 37 BAL, dan 33 *forceps biopsy*.

#### Hasil

Hasil histopatologi menunjukkan mayoritas adenocarcinoma (31.6%). MAGE apabila dibandingkan dengan hasil histopatologi didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna hasil MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 pada jaringan sentral ( $p > 0,05$ ). Hasil Uji Kappa pada jaringan sentral menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna antara gen MAGE A1 (rendah), gen MAGE A3 (cukup), gen MAGE A1 dan A3 (rendah) dan MAGE A1-6 (cukup), serta pada data jaringan sentral tidak terdapat perbedaan bermakna dengan hasil histopatologi dengan hasil Uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian yang bermakna ( $p < 0,05$ ), dengan tingkat kesesuaian cukup. Sensitivitas dan spesifitas tertinggi didapat pada ekspresi mRNA MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 pada lesi sentral, dengan ekspresi 35,7, sensitivitas 78,6, spesifisitas 75,0, Mc Nemar tes didapat kesesuaian yang baik dengan pemeriksaan HPA. Pada pemeriksaan sequencing, didapatkan 6 mutasi genetik pada MAGE A1, 4 pada lesi sentral dan 2 dari lesi perifer.

#### Kesimpulan

Pemeriksaan biologi molekular dengan menggunakan tumor antigen MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 dan A3 serta MAGE A1-A6 dapat dijadikan alternatif untuk pengembangan diagnosis kanker paru, khususnya kanker paru dengan lokasi di sentral.

Kata Kunci: Melanoma Antigen, *non small cell lung cancer*, biologi molekuler

## ABSTRACT

### THE DEVELOPMENT OF LUNG CANCER DIAGNOSIS, TYPE OF NON SMALL CELL LUNG CANCER USING THE EXPRESSION OF MELANOMA ASSOCIATED ANTIGEN A1, A3, A1 AND A3 AS WELL AS A1-A6

#### **Background**

Melanoma-related antigen (MAGE) is a tumor antigen that is known to play a role in oncogenesis and inhibition of apoptosis. MAGE need to be further investigated compared to the conventional sitology and histopathology examinations.

#### **Methods**

This research was an analytic observational diagnostic study conducted at Dr. Soetomo Hospital Surabaya Indonesia in February 2017-September 2019. Sample was a biopsy specimen of lung cancer patients including 31 core biopsy, 37 BAL and 33 forceps biopsy.

#### **Results**

Histopathological results showed the majority of adenocarcinomas (31.6%). When compared with the histopathological results, the MAGE gene found no significant differences in the results of the MAGE A1 gene, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 gene and MAGE A1-A6 gene in central tissue with PA results ( $p > 0.05$ ). Kappa test on the central tissue showed a significant conformity between MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-6. There were no significant differences with the histopathological results with the Kappa test results showing a significant conformity ( $p < 0.05$ ), with a sufficient level of suitability. The highest sensitivity and specificity are expression of MAGE A1, MAGE A3, MAGE A1 and A3 and MAGE A1-6 from central lesion, with expression 35,7, sensitivity 78,6, specificity 75,0 with Mc Nemar test 0,056 showed the good suitability with histopathology examinations. The sequencing results were carried out on the specimens. 6 genetic mutations were obtained from MAGE A1, 2 from peripheral lesion and 4 in central lesion.

#### **Conclusions**

Molecular biology tests using tumor antigen MAGE A1, MAGE A3 gene, MAGE A1 and A3 genes and MAGE A1-A6 genes can be used as an alternative for the development of lung cancer diagnosis, especially lung cancer with a central location.

Keyword: Melanoma Antigen, *non small cell lung cancer*, molecular biology

## DAFTAR ISI

Sampul Depan .....	i
Sampul Dalam .....	ii
Lembar Pengesahan .....	iv
Penetapan Panitia Penguji .....	v
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vi
RINGKASAN .....	x
SUMMARY .....	xii
ABSTRAK .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR ISI .....	xv
DAFTAR TABEL .....	xx
DAFTAR GAMBAR .....	xxii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xxiii
DAFTAR LAMBANG .....	xxiv
BAB 1 .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan umum .....	6
1.3.2 Tujuan khusus .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1 Manfaat teori .....	7
1.4.2 Manfaat praktis .....	8
BAB 2 .....	9
2.1 Kanker Paru .....	9
2.1.1 Immunologi kanker paru .....	9
2.1.2 Patogenesis kanker paru .....	12
2.1.3 Diagnosis kanker paru .....	13
2.2 Tumor Antigen .....	15
2.3 Epigenetik Kanker Paru .....	20
2.3.1 Metilasi DNA .....	21
2.3.2 Peran hipermetilasi pada karsinogenesis .....	24
2.4 Melanoma Antigen .....	25
2.4.1 Hubungan antara struktur dan fungsi mRNA MAGE .....	29
2.4.2 Fungsi mRNA MAGE dalam perkembangan sel dan apoptosis .....	29
2.4.3 Ekspresi mRNA MAGE pada kanker .....	29
2.4.4 Profil famili mRNA MAGE pada NSCLC .....	35
2.5 <i>Reverse transcriptase polymere chain reaction</i> .....	39
2.6 Intervensi Diagnostik Paru .....	41
2.6.1 <i>Fiber optic bronchoscopy</i> .....	41
2.6.2 <i>Forceps biopsy</i> .....	43



2.6.3	<i>Broncho alveolar lavage</i> .....	44
2.6.4	<i>Core biopsy</i> .....	46
2.7	<i>DNA Sequence</i> .....	48
BAB 3	.....	51
3.1	Kerangka Konsep .....	51
3.2	Penjelasan Kerangka Teori .....	52
3.3	Hipotesis Penelitian.....	52
BAB 4	.....	54
4.1	Rancangan Penelitian.....	54
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	54
4.3	Populasi, Sampel dan Besar Sampel .....	54
4.3.1	Populasi penelitian .....	54
4.3.2	Sampel penelitian.....	55
4.3.3	Besar sampel .....	55
4.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	56
4.5	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	57
4.5.1	Variabel penelitian .....	57
4.5.2	Definisi operasional variabel .....	57
4.6	Instrumen dan Prosedur Penelitian.....	60
4.6.1	Instrumen penelitian.....	60
4.6.2	Prosedur Penelitian.....	61
4.7	Etika Penelitian .....	65
4.8	Analisis Data .....	65
4.9	Kerangka Operasional Penelitian.....	66
BAB 5	.....	67
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	69
5.2	Hasil Diagnosis Histopatologi pada Spesimen Biopsi Jaringan Regio Perifer dan Sentral.....	70
5.3	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 pada Jaringan Regio Perifer dan Sentral .....	71
5.4	Perbedaan Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan Diagnosis Histopatologi pada Spesimen regio Perifer dan Sentral .....	73
5.5	Urutan Terbaik dari mRNA MAGE yang diteliti berdasarkan hasil Sensitifitas dan Spesifisitasnya .....	77
5.5.1	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Sentral .....	78
5.5.2	mRNA MAGE A1-A6 Sentral .....	79
5.5.3	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Total .....	80
5.5.4	mRNA MAGE A1 dan A3 Sentral.....	81
5.5.5	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Perifer.....	82
5.5.6	mRNA MAGE A3 Sentral .....	83
5.5.7	mRNA MAGE A1-A6 Total.....	84

5.5.8	mRNA MAGE A1 Sentral .....	85
5.5.9	mRNA MAGE A1 dan A3 Total .....	86
5.5.10	mRNA MAGE A1-A6 Perifer .....	87
5.5.11	mRNA MAGE A1 Total .....	87
5.5.12	mRNA MAGE A1 dan A3 Perifer .....	88
5.5.13	mRNA MAGE A1 Perifer.....	89
5.5.14	mRNA MAGE A3 Total .....	90
5.5.15	mRNA MAGE A3 Perifer.....	91
5.6	Analisis Sensitifitas dan Spesifisitas Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Dibandingkan dengan Hasil Diagnosis Histopatologi pada Jaringan Paru Perifer dan Sentral.....	92
5.7	Hasil <i>Sequencing</i> .....	109
5.7.1	Hasil <i>sequencing</i> mRNA MAGE A1 .....	109
5.7.2	Hasil <i>sequencing</i> mRNA MAGE A3 .....	111
5.8	Ringkasan Hasil Penelitian .....	112
5.8.1	Ringkasan hasil perbedaan ekspresi MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dengan diagnosis histopatologi.....	112
5.8.2	Ringkasan hasil sensitifitas dan spesifisitas mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 .....	113
5.8.3	Ringkasan urutan mRNA MAGE berdasarkan nilai sensitifitas dan spesifisitasnya .....	114
5.8.4	Ringkasan hasil mutasi genetik MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 .....	116
BAB 6	.....	117
6.1	Karakteristik Pasien Kanker Paru .....	117
6.2	Hasil Diagnosis Histopatologi pada Spesimen Biopsi Jaringan Regio Perifer dan Sentral.....	118
6.3	Perbedaan Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan Diagnosis Histopatologi pada Spesimen Regio Perifer dan Sentral .....	122
6.4	Analisis Sensitifitas dan Spesifisitas Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Dibandingkan dengan Hasil Diagnosis Histopatologi pada Jaringan Paru Perifer dan Sentral.....	128
6.5	Pembahasan Sequencing mRNA MAGE A1, A3, A1 dan 3 serta A1-A6.....	130
6.6	Ringkasan Hasil Penelitian .....	138
6.6.1	Ringkasan hasil perbedaan ekspresi MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dengan diagnosis histopatologi.....	138
6.6.2	Pembahasan hasil sensitifitas dan spesifisitas MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 .....	139
6.7	Keterbatasan Penelitian.....	142
6.8	Temuan Baru.....	143
BAB 7	.....	145

7.1	Kesimpulan .....	145
7.2	Saran.....	146
	DAFTAR PUSTAKA .....	148
	LAMPIRAN.....	160

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, dan histopatologi .....	69
Tabel 5.2	Hasil histopatologi pada tumor paru sentral dan perifer.....	71
Tabel 5.3	Hasil histopatologi pada core biopsy, BAL dan forceps biopsy .....	72
Tabel 5.4	mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan lokasi tumor paru.....	73
Tabel 5.5	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 pada beberapa spesimen sampling .....	74
Tabel 5.6	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dengan Diagnosis Histopatologi pada Spesimen .....	75
Tabel 5.7	Ekspresi mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 dibandingkan dengan hasil histopatologinya .....	78
Tabel 5.8	Hasil Statistik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Sentral .....	79
Tabel 5.9	Hasil Statistik mRNA MAGE A1-A6 Sentral.....	80
Tabel 5.10	Hasil Statistik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Total.....	81
Tabel 5.11	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 dan A3 Sentral.....	82
Tabel 5.12	Hasil Statistik mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-A6 Perifer.....	83
Tabel 5.13	Hasil Statistik mRNA MAGE A3 Sentral.....	84
Tabel 5.14	Hasil Statistik mRNA MAGE A1-A6 Total.....	85
Tabel 5.15	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 Sentral.....	86
Tabel 5.16	Hasil Statistik mRNA MAGE, A1 dan A3 Total.....	87
Tabel 5.17	Hasil Statistik mRNA MAGE A1-A6 Perifer.....	88
Tabel 5.18	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 Total.....	89
Tabel 5.19	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 dan A3 Perifer.....	90
Tabel 5.20	Hasil Statistik mRNA MAGE A1 Perifer.....	91
Tabel 5.21	Hasil Statistik mRNA MAGE A3 Total.....	92
Tabel 5.22	Hasil Statistik mRNA MAGE A3 Perifer.....	93
Tabel 5.23	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan Hasil PA Core biopsy.....	94
Tabel 5.24	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan Hasil PA BAL.....	95
Tabel 5.25	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	96
Tabel 5.26	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A3 dan Hasil PA Core biopsy.....	97

Tabel 5.27	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A3 dan Hasil PA BAL.....	98
Tabel 5.28	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A3 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	99
Tabel 5.29	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan A3 dan Hasil PA Core biopsy.....	100
Tabel 5.30	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan A3 dan Hasil PA BAL.....	101
Tabel 5.31	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1 dan A3 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	102
Tabel 5.32	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1-A6 dan Hasil PA Core Biopsy.....	103
Tabel 5.33	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1-A6 dan Hasil PA BAL.....	104
Tabel 5.34	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1-A6 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	105
Tabel 5.35	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dan Hasil PA Core Biopsy.....	106
Tabel 5.36	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dan Hasil PA BAL.....	107
Tabel 5.37	Hasil Statistik antara mRNA MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6 dan Hasil PA Forceps Biopsy.....	108
Tabel 5.38	Sensitifitas dan Spesifisitas mRNA MAGE.....	110

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patogenesis kanker paru, progresivitas dari jaringan normal menjadi jaringan ganas .....	13
Gambar 2.2	Pengenalan dan respons imun anti tumor.....	17
Gambar 2.3	Lokasi subfamili mRNA MAGE pada kromosom X.....	28
Gambar 2.4	Proporsi ekspresi mRNA MAGE di jaringan tumor dan non tumor pada NSCLC.....	36
Gambar 2.5	Berbagai Macam Contoh Alat <i>Forceps biopsy</i> .....	44
Gambar 2.6	Perubahan pada Insiden Relatif pada Tipe Sel Kanker Paru 1973-2010.....	47
Gambar 2.7	Skema proses <i>sequencing (four-colour Sanger)</i> .....	49
Gambar 4.8	Diagram alur penghilangan DNA genom dan sintesis	63
Gambar 5.1	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	68
Gambar 5.2	Hasil <i>Sequencing</i> mRNA MAGE A1.....	94
Gambar 5.3	Kenaikan sensitifitas dan spesifisitas MAGE A1, A3, A1 dan A3 serta A1-6.....	98

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	138
Lampiran 2.	<i>Information for Consent</i> .....	140
Lampiran 3.	Persetujuan Sebagai Subyek Penelitian .....	146
Lampiran 4.	Persetujuan Tindakan Kedokteran .....	147
Lampiran 5.	Lembar Pengumpulan Data .....	148
Lampiran 6.	Hasil Uji Statistik .....	152

## Daftar Lambang

&	= dan
$\geq$	= lebih dari sama dengan
$\leq$	= kurang dari sama dengan
%	= persen
\$	= dollar
/	= per
cd	= candela
IU	= international unit



## Daftar Singkatan

ALK	: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
APCs	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASR	: <i>Age-Standardized Rate</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
cDNA	: <i>Complementary DNA</i>
CNB	: <i>Core Needle Biopsy</i>
CT	: <i>Computed tomography</i>
CTA	: <i>Cancer/testis antigen</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic antigen</i>
CRI	: <i>Cardio Risk Index</i>
CTLs	: <i>Cell T Limfosit Citotoxic</i>
DC	: <i>Dendritic Cells</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNMT	: <i>DNA methyltransferase</i>
dNTP	: <i>Deoksiribonukleotida trifosfat</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
<i>E-cadherin</i>	: <i>epithelial cadherin</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HBV	: <i>Hepatitis B Virus</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
IL-4	: <i>Interleukin 4</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IASLC	: <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KNPK	: <i>Komite Nasional Penanggulangan Kanker</i>
MAGE	: <i>Melanoma associated antigen</i>
MHD	: <i>MAGE Homolog Domain</i>
MLH1	: <i>MutL Homolog 1</i>
NPV	: <i>Negative Predictive value</i>
NRP	: <i>Nilai Ramal Positif</i>
NRN	: <i>Nilai Ramal Negatif</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NSCLC	: <i>Non-small-cell lung cancer</i>
NSE	: <i>Neuron- specific enolase</i>
PA	: <i>Patologi Anatomi</i>

PCNB	: <i>Percutaneous Needle Aspiration Biopsy</i>
PPV	: <i>Positive predictive value</i>
PSA	: <i>Prostate-Specific Antigens</i>
PTLB	: <i>Percutaneous transthoracic lung biopsy</i>
RFLPs	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphisms</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase- Polymerase chain reaction</i>
SCLC	: <i>Small-cell lung cancer</i>
SQCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SNP	: <i>Single-Nucleotide Polymorphism</i>
TAA	: <i>Tumor associated antigen</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
VHL	: <i>Von Hippel-Lindau syndrome</i>
VNTR	: <i>Variable Number Tandem Repeat</i>

# 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 ekstraintorakal (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).

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 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

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 subtipe 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 sensitifitas tinggi pada spesimen respirasi dan menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker paru. Hal serupa juga ditunjukkan oleh subtipe mRNA MAGE A1-6, dimana penelitian yang menggabungkan mRNA MAGE A1-6 dan SSX4 menunjukkan 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.