

Biomarker Tumor pada Kanker Paru

¹Dimas, ²Muhartono

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penanda tumor memainkan peran penting dalam deteksi kanker dan memandu manajemen pasien. Pada individu asimtomatik yang sehat, penanda biologis dapat digunakan untuk mengidentifikasi penderita yang berisiko tinggi mengembangkan keganasan dan dalam skrining untuk kanker dini. Setelah diagnosis keganasan, biomarker dapat digunakan dalam menentukan prognosis, prediksi terapi dimuka, pengawasan pasca operasi dan respon pemantauan terhadap terapi yang sedang berlangsung. Biomarker secara sederhana didefinisikan sebagai komponen yang dapat digunakan untuk membedakan gambaran abnormal dan normal, menjadikan tindakan diagnostik yang lebih baik untuk kanker paru-paru yang memfasilitasi deteksi dini penyakit, oleh karena itu memungkinkan intervensi yang efektif, diperlukan untuk menurunkan angka kematian akibat kanker paru Baik pada laki – laki maupun perempuan, kanker paru-paru adalah kanker yang paling sering didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker. Selain itu, angka kejadian meningkat di banyak negara. Banyak pasien kanker paru-paru yang memiliki prognosis buruk karena biasanya terdiagnosis pada stadium lanjut. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan metode yang efektif untuk diagnosis dini kanker paru. Beberapa tinjauan sistematis telah mengevaluasi nilai biomarker untuk mendiagnosis kanker paru. Namun, masih belum jelas biomarker mana yang memiliki kinerja unggul untuk deteksi dini dan akurat kanker paru. Tinjauan Pustaka ini menyajikan potensi dari deteksi biomarker yang pada masa depan dapat dikembangkan menjadi biomarker utama yang lebih menguntungkan untuk pasien.

Kata kunci : Biomarker, kanker paru, penanda tumor

Tumor Biomarkers in Lung Cancer

Abstract

Tumor markers play an important role in cancer detection and guide patient management. In healthy asymptomatic individuals, biological markers can be used to identify sufferers at high risk of developing malignancy and in screening for early cancer. After diagnosis of malignancy, biomarkers can be used in determining prognosis, prediction of advance therapy, postoperative surveillance and monitoring response to ongoing therapy. Biomarkers are simply defined as components that can be used to distinguish abnormal and normal images, making for better diagnostic measures for lung cancer that facilitate early detection of disease, therefore enabling effective interventions, are needed to reduce lung cancer mortality. In both men and women, lung cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer death. In addition, the incidence rate is increasing in many countries. Many lung cancer patients have a poor prognosis because it is usually diagnosed at an advanced stage. Therefore, there is an urgent need to develop effective methods for early diagnosis of lung cancer. Several systematic reviews have evaluated the value of biomarkers for diagnosing lung cancer. However, it is still unclear which biomarkers have superior performance for early and accurate detection of lung cancer. This literature review presents the potential of biomarker detection which in the future can be developed into major biomarkers that are more beneficial for patients.

Keywords: Biomarkers, lung cancer, tumor markers

Korespondensi : Dimas, Alamat Perum Villa citra 2, jalan pangeran antasari Blok N1 No.23, jagabaya III, way halim, bandar lampung, lampung, HP +6282196233232, ylnddimas23@gmail.com

Pendahuluan

Kira-kira setiap dua setengah menit, seseorang di A.S. didiagnosis menderita kanker paru-paru, dan 4 dari 5 orang yang didiagnosis pada akhirnya akan meninggal karena penyakit tersebut. Namun, lebih banyak orang Amerika yang selamat dari kanker paru-paru. Meskipun penyakit ini tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker baik di kalangan wanita maupun pria, selama lima tahun terakhir. Tingkat kelangsungan hidup kanker paru-paru

meningkat 13% selama lima tahun terakhir secara nasional menjadi 22,6%, tetapi penyakit ini masih tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Secara nasional, hanya 22,9% kasus yang terdiagnosis stadium awal dengan angka harapan hidup lima tahun jauh lebih tinggi (59,0%)¹. Kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) adalah tumor padat dengan variasi target terapi potensial terluas yang mewakili peluang terapeutik yang signifikan dan

tantangan dalam penentuan biomarker prediktif

Karsinogenesis paru adalah proses multistep yang ditandai dengan akumulasi kelainan genetik dan epigenetik molekuler yang berurutan, menghasilkan pemilihan sel klonal dengan kapasitas pertumbuhan yang tidak terkendali di seluruh saluran pernapasan (kanker lapangan). Lesi molekuler jauh mendahului transformasi morfologis lesi bronkial preneoplastik (displasia) atau lesi alveolar (hiperplasia alveolar atipikal). Kelainan genetik dan epigenetik pada gen yang terlibat dalam siklus sel, penuaan, apoptosis, perbaikan, diferensiasi, dan kontrol migrasi sel dapat dideteksi pada biopsi bronkial, pada sel pernapasan dari dahak dan bahkan dalam asam deoksiribonukleat (DNA) yang bersirkulasi. Gen kunci yang terlibat termasuk yang ada di jalur P53- retinoblastoma (Rb) ².

Metode Penelitian

Metode yang digunakan adalah menggunakan studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal internasional maupun nasional, metode ini berupaya untuk meringkas kondisi pemahaman terkini tentang suatu topik. Studi literatur menyajikan ulang materi yang diterbitkan sebelumnya, dan melaporkan fakta atau analisis baru. Tinjauan literatur memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan kemudian membandingkan hasil yang disajikan dalam makalah.

Isi

Biomarker secara sederhana didefinisikan sebagai komponen yang dapat digunakan untuk membedakan gambaran abnormal dan normal, menjadikan tindakan diagnostik yang lebih baik untuk kanker paru-paru yang memfasilitasi deteksi dini penyakit, oleh karena itu memungkinkan intervensi yang efektif, diperlukan untuk menurunkan angka kematian akibat kanker paru ³. Identifikasi biomarker kanker yaitu molekul spesifik yang membantu membedakan antara kondisi normal dan sel kanker, berpotensi memungkinkan pengembangan alat diagnostik yang lebih efektif untuk kanker paru. Selain itu, penanda prognostik dan prediktif yang baik diperlukan untuk manajemen tindak lanjut dan pemilihan terapi yang tepat untuk pasien.

Biomarker kanker dapat terdiri dari sebagian besar biomolekul yang digunakan untuk tujuan medis, termasuk protein, materi genetik seperti DNA, DNA termetilasi, RNA, dan microRNA (miRNA), oligosakarida, lipid, dan metabolit, karena kanker adalah penyakit heterogen yang mencerminkan gen dan protein perubahan dalam sel kanker. Namun, karena protein adalah unit fungsional utama dari proses biologis, perlu diperhatikan bahwa hampir semua penanda kanker yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) adalah penanda protein.

Agar berguna dalam pengaturan klinis, penanda biologis harus melalui fase perkembangan dan harus mencapai kriteria tertentu. Biomarker harus dapat diukur dan direproduksi, memiliki kinerja pengujian yang baik dengan nilai prediksi positif (PPV) dan nilai prediksi negatif (NPV) yang baik, dapat diukur dalam materi yang dapat diakses dalam jumlah kecil dan dengan sedikit persiapan, menunjukkan status penyakit, biomarker telah terbukti digunakan secara klinis, dan digunakan oleh praktisi kesehatan pada umumnya untuk mengambil keuntungan dari manfaat yang diberikan pada pengujian, biomarker bersifat hemat biaya; dan dapat diganti oleh perusahaan asuransi kesehatan⁴.

Biomarker molekuler memiliki potensi untuk meningkatkan deteksi dini kanker paru-paru saat ini. Biomarker yang mampu mengidentifikasi keberadaan kanker paru-paru yang tidak bergejala dapat membantu mengoptimalkan pemilihan pasien untuk skrining kanker paru. Biomarker yang mampu mengkaraktisasi nodul paru dapat membantu mempercepat terapi kanker paru stadium awal sekaligus meminimalkan bahaya dalam mengevaluasi pasien dengan penyakit jinak. Biomarker kanker paru baru akan berguna secara klinis jika memenuhi kebutuhan klinis yang belum terpenuhi atau memberikan keuntungan dibandingkan praktik standar (mis., Lebih akurat, lebih sederhana digunakan, memberikan hasil lebih cepat, menurunkan biaya). Ukuran akhir dari kinerja biomarker kanker paru adalah apakah dan bagaimana hasilnya mempengaruhi keputusan manajemen klinis dan hasil klinis⁵.

Penanda tumor memainkan peran penting dalam deteksi kanker dan memandu

manajemen pasien. Pada individu asimtomatik yang sehat, penanda biologis dapat digunakan untuk mengidentifikasi mereka yang berisiko tinggi mengembangkan keganasan dan dalam skrining untuk kanker dini. Setelah diagnosis keganasan, biomarker dapat digunakan dalam menentukan prognosis, prediksi terapi, pengawasan pasca operasi dan respon pemantauan terhadap terapi yang sedang berlangsung, dibawah ini merupakan biomarker kanker yang dinilai mampu memenuhi karakteristik biomarker dan dalam tahap pengembangan.

miRNA

MicroRNA yang bersirkulasi (miRNA) yang mencerminkan interaksi tumor-host telah muncul sebagai biomarker potensial untuk diagnosis dan prognosis kanker terlepas dari stadium tumor dan beban mutasi. MiRNA adalah RNA untai tunggal tanpa kode dengan panjang 19 hingga 25 nukleotida, yang menurunkan regulasi ekspresi gen dengan menekan atau menurunkan target mRNA.

Sejumlah penelitian telah melaporkan identifikasi dan karakterisasi berbagai tanda ekspresi miRNA pada kanker paru. Penelitian yang dilakukan Vosa *et al* secara komprehensif menganalisis hasil ekspresi miRNA pada Kanker Paru dari 20 penelitian yang diterbitkan, termasuk daftar total 598 tumor dan 528 jaringan paru-paru normal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dalam hal tingkat ekspresi antara tumor dan jaringan paru-paru normal, terdapat tujuh miRNA (miR-21, miR-31, miR-182, miR-183, miR-200b, miR-205, dan miR-210) terjadi *upregulated* dan delapan lainnya (miR-30a / d, miR-143, miR-145, miR 451a, miR-1263p, miR-1265p, dan miR-4865p) bersifat *downregulated*⁶.

Profil miRNA dalam sumber cairan tubuh dari serum, plasma, atau darah utuh, serta dahak mendapatkan minat yang luar biasa karena aksesibilitas yang mudah dari sampel tersebut. MiRNA dari cairan tubuh dapat membantu mengidentifikasi pasien kanker paru pada stadium awal.

ctDNA

Circulating tumor DNA (ctDNA) sangat bermanfaat dalam mengkaraktirasi mutasi gen pasien Nonsmall-cell lung carcinoma

(NSCLC). Metode baru sangat dibutuhkan untuk deteksi mutasi ctDNA. Namun, perannya dalam deteksi dini kanker paru masih belum pasti.

Guo *et al* melakukan teknik sekuensing tag untuk menyaring mutasi gen terkait NSCLC dalam ctDNA plasma dan sampel DNA jaringan yang cocok dari 20 pasien NSCLC tingkat lanjut di China dan standar referensi yang ditetapkan cfDNA dengan empat konsentrasi untuk menilai kinerjanya. Kesesuaian keseluruhan mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) antara DNA jaringan dan ctDNA plasma adalah 80%, dan sensitivitas mutasi EGFR yang terdeteksi pada ctDNA plasma adalah 67%. Selain itu, pengujian yang dilakukan didapatkan secara akurat mendeteksi (100%) semua dari enam mutasi yang terdeteksi dalam empat konsentrasi cfDNA standar referensi dan frekuensinya semuanya mendekati frekuensi sebenarnya. Dapat disimpulkan bahwa temuan ini menunjukkan bahwa metode sekuensing tag dapat secara efektif dan stabil mendeteksi mutasi gen pada ctDNA, dan sesuai untuk aplikasi klinis. Pengurutan tag secara akurat mendeteksi mutasi ctDNA, dengan demikian menyoroti penerapan ctDNA dalam diagnostik molekuler, prediksi prognosis, dan pemilihan obat yang ditargetkan⁷.

DNA Methylation

Perubahan pola metilasi DNA merupakan karakteristik penting dari kanker pada manusia termasuk kanker paru-paru. Secara khusus, hipermetilasi CpG island adalah tanda perkembangan ganas. CpG island yang dimetilasi merupakan penanda diagnostik yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker. Namun, konteks keseluruhan dan urutan dari hipermetilasi DNA pada kanker paru masih belum diketahui.⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Bjaanæs *et al* pada tahun 2016 dengan menentukan profil metilasi DNA genom keseluruhan dari 164 sampel adenokarsinoma paru beku segar dan 19 sampel jaringan paru normal yang cocok menggunakan susunan Illumina Infinium 450K. Sejumlah besar CpG yang dimetilasi secara diferensial dalam jaringan adenokarsinoma paru diidentifikasi, dan profil metilasi spesifik diamati pada tumor dengan mutasi pada gen EGFR-, KRAS- atau TP53 dan

sesuai dengan status merokok pasien. Tingkat metilasi berkorelasi dengan ekspresi gen dan terlihat korelasi positif dan negatif. Profil metilasi dari sampel tumor mengidentifikasi subtipe tumor dengan prognosis berbeda, termasuk satu subtipe yang diperkaya untuk tumor mutan TP53. Indeks prognostik berdasarkan tingkat metilasi 33 CpG telah ditetapkan, dan secara signifikan dikaitkan dengan prognosis dalam analisis univariat menggunakan kohort independen pasien adenokarsinoma paru dari proyek The Cancer Genome Atlas. CpG dalam cluster gen HOX B dan HOX C diwakili dalam tanda prognostic⁹.

Exhaled Breath

Analisis pernafasan (Exhaled Breath) muncul sebagai metode non-invasif yang menjanjikan untuk mendiagnosis kanker paru-paru, karena pemeriksaan penunjang seperti bronkoskopi dan biopsi jarum memiliki risiko tinggi dan biaya yang besar, pemeriksaan tersebut tidak sesuai untuk skrining dalam populasi besar, oleh karena itu, tes baru yang mudah diterapkan, yang dapat digunakan untuk menyaring individu yang berisiko, diperlukan. Pengujian biomarker dengan sampel Exhaled Breath adalah pendekatan non-invasif yang sederhana dan relatif murah¹⁰.

Penelitian yang dilakukan oleh Long *et al* dalam menilai kinerja biomarker Exhaled Breath terbukti sangat baik dalam mendiagnosis kanker paru-paru bahkan pada tahap awal (stadium I dan II) dengan 90% sensitivitas dan 88% spesifisitas baik dalam penemuan dan analisis validasi. Sedangkan pada kedua kelompok, subtipe diagnosa kanker paru mencapai AUCs di atas 0,930 dan mencapai 1,00 pada dua subtipe adenokarsinoma. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan metabolisme pada kanker paru mungkin terkait dengan oksidasi lipid, mikroba usus, sitokrom P450 dan glutathione S-transferase, dan perubahan jalur glutathione dalam perkembangan Kanker Paru. Secara keseluruhan, biomarker yang andal berkontribusi pada aplikasi klinis analisis napas dalam skrining pasien kanker paru pada tahap awal¹¹.

AAbs (Autoantibodies)

Saat ini hanya ada sedikit yang ditawarkan untuk diagnosis dini, bahkan pada mereka yang berisiko tinggi terkena penyakit kanker paru. Autoantibodi telah terbukti hadir dalam sirkulasi tubuh dengan berbagai bentuk tumor padat sebelum antigen terkait kanker dapat dideteksi, dan molekul ini dapat diukur hingga 5 tahun sebelum penyakit bergejala. Penelitian dan studi saat ini bertujuan untuk mengidentifikasi pembuat molekul, yang dapat dideteksi dalam cairan tubuh untuk deteksi dini Kanker Paru.

Metode diagnostik saat ini terkonsentrasi pada penanda antigen terkait tumor (TAA), seperti antigen karbohidrat (CA) 125, CA19-9, antigen karsino-embriolik (CEA) dan protein janin alfa (AFP), yang efektif dalam mendiagnosis Paru-paru. Kanker pada stadium lanjut, tetapi memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah untuk kanker paru stadium awal¹². Namun, deteksi autoantibodi terkait tumor (TAAs), yang diproduksi oleh sel kanker terhadap TAA dalam darah, dapat menjadi metode skrining kanker yang potensial. TAAs lebih stabil dalam darah perifer daripada TAA, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik¹³. Uji klinis yang mengevaluasi nilai diagnostik TAAs telah menunjukkannya sebagai metode diagnostik potensial sebagai biomarker detektif untuk Kanker Paru, dan serangkaian kandidat dan multiplex TAAs telah diidentifikasi dan dianalisis.

Penelitian yang dilakukan Mu *et al* dalam Menganalisis nilai klinis tujuh autoantibodi (p53, PGP9.5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGE A1 dan CAGE) pada pasien kanker paru. ELISA digunakan untuk menentukan kadar serum tujuh autoantibodi pada 177 pasien kanker paru-paru, 201 orang sehat, dan 210 pasien dengan penyakit paru jinak. Tingkat positif dari tujuh autoantibodi di semua subjek adalah 13,44%. Tingkat positif tujuh autoantibodi pada kanker paru-paru adalah 25,42%. Tingkat positif dari deteksi gabungan tujuh autoantibodi pada kelompok kanker paru secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol yang sehat. Deteksi gabungan dari 7 autoantibodi pada kanker paru memiliki beberapa nilai klinis untuk diagnosis tambahan dari kanker paru¹⁴.

Complement Fragments.

Dalam beberapa model praklinis yang berbeda, aktivasi komplemen ditunjukkan untuk merekrut sel myeloid immunosupresif ke dalam lingkungan mikro tumor. Sel-sel ini, pada gilirannya, menekan kekebalan sel T antitumor, memungkinkan tumor untuk tumbuh. Berdasarkan penelitian pra-klinis yang ekstensif, penghambat complement terapeutik sangat menjanjikan sebagai imunoterapi. Pemahaman yang lebih baik tentang peran komplemen dalam biologi tumor akan meningkatkan kemampuan untuk mengidentifikasi pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari pengobatan ini dan secara rasional menggabungkan inhibitor komplemen dengan terapi kanker lainnya¹⁵.

Penelitian yang dilakukan oleh Ajona *et al* dimana peran Sel kanker paru mengaktifkan jalur komplemen klasik yang dimediasi oleh ikatan C1q yang dihambat oleh fosfomonoester. Disimpulkan bahwa kelangsungan hidup menurun pada pasien dengan deposisi C4d yang tinggi pada tumor paru dan Kadar C4d meningkat pada cairan lavage bronchoalveolar dari pasien kanker paru dibandingkan dengan pasien dengan penyakit pernapasan nonmalignant. Kadar C4d dalam sampel plasma dari pasien kanker paru-paru pada tahap lanjut dan awal juga meningkat dibandingkan dengan subjek kontrol. Tingkat plasma C4d dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek pada pasien lanjut. Kadar C4d plasma berkurang setelah operasi pengangkatan tumor paru-paru dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru pada individu tanpa gejala dengan atau tanpa kanker paru¹⁶.

Molecular sputum analysis

Melalui sitologi, sel tumor dapat diidentifikasi dalam sputum melalui morfologi sel yang menyimpang. Status nilai diagnostik sitologi sputum tidak berubah dalam satu dekade terakhir. Dalam pengaturan diagnostik klinis, sensitivitas sitologi sputum adalah 60%, yang juga bergantung pada jumlah sampel dahak yang diperiksa. Meskipun di negara maju biopsi tumor / sitologi tumor menggantikan penggunaan sitologi sputum sebagai standar diagnosis kanker paru, di negara-negara berkembang sitologi sputum merupakan

instrumen diagnostik yang terjangkau dan masih diterapkan secara klinis¹⁷.

Merokok menyebabkan peningkatan produksi dahak dengan glikoprotein, sel inflamasi, dan sel dari cabang bronkial. Karena sputum sangat mudah didapat, terutama pada perokok dan mantan perokok, analisis molekulernya telah menjadi area aktif penelitian untuk biomarker kanker paru-paru¹⁸.

Penelitian yang dilakukan Su *et al* pada tahun 2018 menunjukkan bahwa penilaian ekspresi microRNA (miRNA) dalam sel mononukleasi darah tepi yang bersirkulasi dan spesimen sputum, masing-masing, dapat membantu mendiagnosis kanker paru. Untuk menilai analisis individu dan gabungan dari miRNA di berbagai cairan tubuh untuk deteksi dini kanker paru-paru, digunakan analisis panel dari 3 miRNA sputum (miRs-21, 31, dan 210) dan panel dari 2 miRNA PBMC (miRs-19b). -3p dan 29b-3p) dalam kohort penemuan 68 pasien kanker paru-paru dan 66 perokok bebas kanker. Ditemukan bahwa mengintegrasikan 2 miRNA sputum (miRs-31 dan 210) dan 1 PBMC miRNA (miR-19b-3p) memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (86,8%) dan spesifisitas (92,4%) dibandingkan dengan panel individu. Nilai sinergis dari panel terintegrasi 3 biomarker dikonfirmasi dalam kohort validasi, tidak bergantung pada stadium dan jenis histologis kanker paru, serta usia, jenis kelamin, dan etnis pasien. Mengintegrasikan biomarker imunologis dan sputum yang beredar dapat meningkatkan deteksi dini kanker paru¹⁹.

Predisposisi genetik

Varian genetik yang memengaruhi risiko kanker paru terbagi dalam tiga kategori: varian berisiko tinggi (prevalensi 1% atau kurang), varian risiko sedang (prevalensi tidak lebih dari 5%), dan varian risiko rendah yang umum (prevalensi lebih dari 5%). Studi keterkaitan berbasis keluarga paling sesuai untuk varian berisiko tinggi dengan penetrasi tinggi tetapi lebih mahal untuk dilakukan karena kanker paru-paru adalah penyakit yang umum dan beberapa kejadian kanker paru-paru dalam satu keluarga kurang umum. Sampai saat ini, studi keterkaitan yang paling konkret dan pemetaan yang bagus mengungkapkan lokus kerentanan kanker paru-paru di 6q23-25 dan RGS17 sebagai kemungkinan gen penyebab²⁰.

Penelitian yang dilakukan Wang *et al* dalam melakukan tinjauan komprehensif, meta-analisis dan evaluasi kekuatan bukti dari studi asosiasi kandidat-gen yang dipublikasikan pada kanker paru hingga 1 November 2015 didapatkan hasil bahwa kredibilitas epidemiologis dari bukti kumulatif dinilai menggunakan kriteria Venice. Sebanyak 1.018 publikasi dengan 2.910 varian genetik di 754 gen berbeda atau lokus kromosom memenuhi syarat untuk dimasukkan. Meta-analisis utama dilakukan pada 246 varian di 138 gen yang berbeda. Dua puluh dua varian dari 21 gen (APEX1 rs1130409 dan rs1760944, ATM rs664677, AXIN2 rs2240308, CHRNA3 rs6495309, CHRNA5 rs16969968, CLPTM1L rs402710, CXCR2 rs1126579, CYP1A1 rs4646903, CYP2E1 rs6413432, ERCC1 rs11615, ERCC2 rs13181, FGFR4 rs351855, HYKK rs931794, MIR146A rs2910164, MIR196A2 rs11614913, OGG1 rs1052133, PON1 rs662, REV3L rs462779, SOD2 rs4880, TERT rs2736098, dan TP53 rs1042522) menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kerentanan kanker paru-paru dengan bukti epidemiologis kumulatif yang kuat. Tidak ada hubungan yang signifikan dengan risiko kanker paru yang ditemukan untuk 150 varian lain dalam 98 gen; namun, tujuh varian menunjukkan bukti kumulatif yang kuat. Temuan mereka memberikan ringkasan terbaru dari efek risiko genetik pada kanker paru-paru dan akan membantu menginformasikan arah penelitian di masa mendatang²¹.

Metabolomik

Metabolomik adalah disiplin baru yang mengikuti genomik dan proteomik yang merupakan bagian penting dari biologi sistem. Sejak pertengahan 1990-an, metabolisme telah berkembang dan dengan cepat merambah banyak bidang, seperti diagnosis, penelitian dan pengembangan obat, nutrisi, ilmu pangan, botani dan toksikologi, lingkungan, dan kesehatan manusia, yang semuanya terkait erat dengan perawatan kesehatan²². Metabolomics adalah anggota keluarga "omics" yang relatif baru, yang bertujuan untuk mempelajari perbedaan metabolisme global dalam sistem biologis dengan memantau tingkat metabolit molekuler kecil dalam cairan atau jaringan biologis²³.

Gangguan awal dalam metabolisme sel adalah ciri khas perkembangan kanker, tetapi sejauh mana perubahan ini pada adenokarsinoma paru stadium awal sebagian besar masih belum diketahui. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Fahrman *et al* pendekatan metabolomik dan proteomik terintegrasi digunakan untuk mengkarakterisasi perubahan biokimia dan molekuler antara jaringan kontrol ganas dan dari 27 subjek yang didiagnosis dengan adenokarsinoma paru tahap awal. Analisis diferensial mengidentifikasi 71 metabolit dan 1102 protein yang menggambarkan tumor dari jaringan kontrol. Hasil terintegrasi menunjukkan empat perubahan metabolik utama pada adenokarsinoma tahap awal yaitu peningkatan glikosilasi dan glutaminolisis, peningkatan aktivasi Nrf2, peningkatan jalur *salvaging* nikotinik dan nikotinamida dan peningkatan biosintesis poliamina terkait dengan regulasi diferensial jalur donor metil adenosilmetionin / nikotinamida. Temuan ini memberikan wawasan tentang pemrograman ulang biokimia dan biologi molekuler yang mungkin menyertai tumorigenesis paru tahap awal dan menyoroti target terapeutik potensial²⁴.

Radiomik

Dalam beberapa tahun terakhir, analisis komputerisasi pemindaian 3D dari Computed Tomography (CT), Positron Emission Tomography (PET), dan Magnetic Resonance Imaging (MRI) telah mendapat banyak perhatian sebagai sarana untuk meningkatkan manajemen klinis sejumlah gangguan. Diyakini bahwa radiomics memiliki potensi untuk meningkatkan interpretasi dengan mendeteksi fitur dan pola yang sulit terbaca penglihatan manusia²⁵. Dengan memanfaatkan kumpulan data besar (karenanya akhiran '-omics') dan teknik kecerdasan buatan, radiomics dapat membantu memprediksi jenis penyakit, kelangsungan hidup, dan respons terhadap terapi²⁶. Ada juga sejumlah keuntungan logistik dalam pendekatan ini, seperti memberikan hasil yang hampir real-time dan tidak memerlukan prosedur invasif untuk pasien²⁷. Lebih lanjut, dibandingkan dengan biopsi standar, radiomics tidak hanya menawarkan analisis lapangan lengkap dari

satu lesi tetapi juga lebih banyak lesi di dalam area yang diperiksa, dan, tergantung pada protokol yang digunakan, dari seluruh tubuh juga²⁸.

Ringkasan

Deteksi dini kanker paru-paru tidak memerlukan atau sedikit teknik invasif. Kanker paru dapat dideteksi secara sensitif dengan spiral computed tomography. Secara teoritis, dalam 60% kasus, lesi proksimal (bronkus utama hingga segmental, dapat diakses dengan bronkoskopi) harus dapat dideteksi dengan sitologi sputum. Sayangnya, teknik yang sangat spesifik ini memiliki sensitivitas yang rendah dan memakan waktu lama. Bronkoskopi fluoresen meningkatkan tingkat deteksi lesi dini atau mikro-invasif dan dapat diterapkan pada populasi tertentu, namun tidak sebagai tes skrining. Biomarker dalam darah dan sputum belum divalidasi secara klinis. Namun, dari banyaknya penelitian memberikan harapan bahwa metode ini lebih menguntungkan namun diperlukan bidang yang luas untuk penyelidikan.

Pengujian biomarker (juga dikenal sebagai mutasi, genomik, atau pengujian molekuler) adalah cara untuk mengumpulkan informasi sebanyak mungkin tentang kanker paru-paru. Pengujian biomarker disarankan untuk mengetahui apakah seseorang memiliki mutasi driver yang dapat diobati atau untuk menetapkan tingkat protein PD-L1. Hasil tes ini membantu menentukan apakah salah satu terapi atau imunoterapi yang disetujui Food and Drug Administration (FDA) tepat sebagai terapi. Pengujian biomarker digunakan untuk merencanakan penatalaksanaan untuk kanker paru-paru metastatic, mungkin juga berguna untuk kanker paru-paru stadium awal tertentu. Sebelum tatalaksana kanker paru-paru dimulai dapat dilakukan pengujian pada jaringan tumor untuk penanda biomarker. Jika kanker muncul kembali setelah perawatan, biopsi jaringan dapat disarankan untuk deteksi lain dari tumor atau biopsi cair (tes biomarker berbasis darah atau urin yang tidak memerlukan sampel jaringan).

Simpulan

Kanker paru-paru adalah salah satu kanker paling mematikan di seluruh dunia, dengan

insiden dan kematian tertinggi di antara semua kanker. Sementara prognosis kanker paru-paru umumnya buruk, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya 15%, ada harapan dan bukti bahwa deteksi dini kanker paru dapat menurunkan angka kematian. Saat ini, hanya skrining tomografi komputer yang terbukti mengarah pada deteksi dini dan penurunan angka kematian, tetapi dibatasi oleh anatomi hingga positif palsu. Ada peningkatan minat pada biomarker untuk kanker paru-paru, terutama yang memprediksi risiko metastasis. Beberapa biomarker seperti mutasi DNA dan perubahan epigenetik berpotensi membutuhkan jaringan dari paru-paru. Penggunaan biomarker sebagai penanda tumor merupakan alat deteksi yang menjanjikan karena dapat mendeteksi secara masal dengan biaya yang rendah, hasil yang didapat juga cepat dan ideal digunakan dalam deteksi secara masal.

Daftar Pustaka

1. American Lung Association. State of lung cancer: Kentucky. <https://www.lung.org/research/state-of-lung-cancer/states/kentucky>. Published 2020.
2. Mikeska T, Craig JM. DNA methylation biomarkers: Cancer and beyond. *Genes (Basel)*. 2014. doi:10.3390/genes5030821
3. Wu L, Qu X. Cancer biomarker detection: Recent achievements and challenges. *Chem Soc Rev*. 2015. doi:10.1039/c4cs00370e
4. Hassanein M, Callison JC, Callaway-Lane C, Aldrich MC, Grogan EL, Massion PP. The state of molecular biomarkers for the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res*. 2012. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0441
5. Baker SG. Biomarker evaluation in randomized trials: addressing different research questions. *Stat Med*. 2014. doi:10.1002/sim.6202
6. Vösa U, Voeder T, Kolde R, Vilo J, Metspalu A, Annilo T. Meta-analysis of microRNA expression in lung cancer. *Int J Cancer*. 2013. doi:10.1002/ijc.27981
7. Guo ZW, Li M, Li JQ, et al. Circulating tumor DNA detection in advanced non-small cell lung cancer patients. *Transl Cancer Res*. 2017;6(5):878-885.

- doi:10.21037/tcr.2017.08.03
8. Selamat SA, Chung BS, Girard L, et al. Genome-scale analysis of DNA methylation in lung adenocarcinoma and integration with mRNA expression. *Genome Res.* 2012. doi:10.1101/gr.132662.111
 9. Bjaanæs MM, Fleischer T, Halvorsen AR, et al. Genome-wide DNA methylation analyses in lung adenocarcinomas: Association with EGFR, KRAS and TP53 mutation status, gene expression and prognosis. *Mol Oncol.* 2016. doi:10.1016/j.molonc.2015.10.021
 10. Dent AG, Sutedja TG, Zimmerman P V. Exhaled breath analysis for lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.44
 11. Long Y, Wang C, Wang T, et al. High performance exhaled breath biomarkers for diagnosis of lung cancer and potential biomarkers for classification of lung cancer. *J Breath Res.* 2020;15(1):16017. doi:10.1088/1752-7163/abaecb
 12. Kotzev AI, Draganov PV. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing? *Gastrointest Tumors.* 2018. doi:10.1159/000488240
 13. Veronesi G, Bianchi F, Infante M, Alloisio M. The challenge of small lung nodules identified in CT screening: Can biomarkers assist diagnosis? *Biomark Med.* 2016. doi:10.2217/bmm.15.122
 14. Mu Y, Xie F, Sun T. Clinical value of seven autoantibodies combined detection in the diagnosis of lung cancer. *J Clin Lab Anal.* 2020. doi:10.1002/jcla.23349
 15. Thurman JM, Laskowski J, Nemenoff RA. Complement and Cancer—A Dysfunctional Relationship? *Antibodies.* 2020. doi:10.3390/antib9040061
 16. Ajona D, Pajares MJ, Corrales L, et al. Investigation of complement activation product C4d as a diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013. doi:10.1093/jnci/djt205
 17. Ammanagi AS, Dombale VD, Miskin AT, Dandagi GL, Sangolli SS. Sputum cytology in suspected cases of carcinoma of lung (Sputum cytology a poor man's bronchoscopy!). *Lung India.* 2012;29(1):19-23. doi:10.4103/0970-2113.92356
 18. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* 2012;91(2):142-149. doi:10.1177/0022034511421200
 19. Su J, Leng Q, Lin Y, et al. Integrating Circulating Immunological and Sputum Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer. *Biomark Cancer.* 2018. doi:10.1177/1179299x18759297
 20. Musolf AM, Simpson CL, de Andrade M, et al. Familial Lung Cancer: A Brief History from the Earliest Work to the Most Recent Studies. *Genes (Basel).* 2017;8(1). doi:10.3390/genes8010036
 21. Wang J, Liu Q, Yuan S, et al. Genetic predisposition to lung cancer: Comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep.* 2017. doi:10.1038/s41598-017-07737-0
 22. Khakimov B, Rasmussen MA, Kannangara RM, Jespersen BM, Munck L, Engelsen SB. From metabolome to phenotype: GC-MS metabolomics of developing mutant barley seeds reveals effects of growth, temperature and genotype. *Sci Rep.* 2017. doi:10.1038/s41598-017-08129-0
 23. Yin P, Xu G. Metabolomics for tumor marker discovery and identification based on chromatography-mass spectrometry. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(4):339-348. doi:10.1586/erm.13.23
 24. Fahrman JF, Grapov D, Wanichthanarak K, et al. Integrated metabolomics and proteomics highlight altered nicotinamide and polyamine pathways in lung adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2017. doi:10.1093/carcin/bgw205
 25. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology.* 2016. doi:10.1148/radiol.2015151169
 26. Aiello M, Cavaliere C, D'Albore A, Salvatore M. The Challenges of Diagnostic Imaging in the Era of Big Data. *J Clin Med.* 2019. doi:10.3390/jcm8030316
 27. Kirienko M, Cozzi L, Antunovic L, et al. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing

surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):207-217. doi:10.1007/s00259-017-3837-7

28. Castiglioni I, Gilardi MC. Radiomics: is it

time to compose the puzzle? *Clin Transl Imaging*. 2018;6(5):411-413. doi:10.1007/s40336-018-0302-y