

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker paru adalah penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan primer maupun keganasan dari luar paru yang berupa metastasis (Joseph & Rotty, 2020). Penyakit ini merupakan salah satu penyebab dari morbiditas dan mortalitas dini di seluruh dunia. Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2018, kanker paru menempati peringkat pertama yaitu 11,6% atau 2,1 juta kasus baru, sedangkan kematian akibat kanker paru yaitu 18,4% atau 1,8 juta kasus kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2020, didapati bahwa kanker paru masih menjadi penyebab kematian akibat kanker tertinggi di dunia, masih terdapat peningkatan sebesar 2% pada jumlah kasus baru (Sung *et al.*, 2021).

Kanker paru merupakan penyebab kematian tertinggi yaitu sekitar 13,2% dari total kematian kanker di Indonesia (*Global Burden of Cancer*, 2018). Pada tahun 2019, terdapat 5 provinsi dengan jumlah pasien kanker paru terbanyak yaitu Jawa Timur, DKI Jakarta, Jawa Tengah, Jawa Barat, dan Provinsi Sumatera Selatan (Permatasari, 2021). Berdasarkan data Rumah Sakit Kanker Dharmais tahun 2018, menunjukkan kasus kanker paru sebesar 9,89% dan kejadian kanker paru pada laki-laki menempati urutan pertama yaitu sebesar 16,7%.

Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien kanker paru lebih rendah dibandingkan jenis kanker di lokasi lainnya, yaitu sekitar 18,6% (U.S. *National Institute Of Health, National Cancer Institute*, 2016). Tingginya insiden dan kematian pada kanker paru diperlukan strategi pengendalian yang berkelanjutan. Berdasarkan uji coba *National Lung Screening Trial* (NLST), *Low Dose CT-Scan* (LDCT) telah menjadi rekomendasi untuk skrining kanker paru, tetapi metode ini masih banyak kelemahan (Cui *et al.*, 2015). Kelemahan pada metode skrining ini karena masih didasarkan pada ukuran nodul atau gambaran volume paru paru saja (Seijo *et al.*, 2020). Selain itu, masih dibutuhkan biomarker untuk mendukung hasil penilaian risiko pre dan post-test pada *Low Dose CT-Scan* (LDCT) (Weiss *et al.*, 2017). Metode ini juga tidak direkomendasikan untuk pasien dengan risiko rendah, seperti usia dibawah 55 tahun dan riwayat merokok ≤ 30 bungkus setiap tahunnya (Cui *et al.*, 2015).

Berdasarkan United Kingdom *Lung Cancer Coalition*, pasien yang didiagnosis pada keadaan darurat memiliki tingkat mortalitas 5 kali lebih tinggi, dibandingkan dengan pasien yang dirujuk untuk perawatan oleh dokter umum sebelumnya. Oleh karena itu, terlambatnya penegakkan diagnosis dapat berdampak pada kelangsungan hidup pasien, sehingga perlu dilakukan suatu pemeriksaan untuk menegakkan kanker paru lebih dini. Penelitian lain menunjukkan bahwa biomarker dapat digunakan sebagai metode deteksi dini kanker paru yang dinilai efektif (Constâncio *et al.*, 2020). Biomarker yang digunakan diantaranya seperti autoantibodi, fragmen komplemen, dan ctDNA, tetapi biomarker tersebut masih kurang efektif dikarenakan sensitivitas pada biomarker tersebut masih tergolong rendah (Seijo *et al.*, 2020).

Penelitian lain mengatakan bahwa terdapat biomarker yang diduga mempunyai kelebihan dibandingkan biomarker lainnya, yaitu biomarker Metilasi DNA (Kneip *et al.*, 2011). Sampel yang dapat digunakan untuk pemeriksaan metilasi DNA dapat berupa sputum, *bronchoalveolar lavage*, hingga serum dan plasma. Pemeriksaan metilasi DNA serum dan plasma dikatakan memiliki modalitas pemeriksaan kanker paru yang minim invasif dan mempunyai kemampuan yang memuaskan untuk mendiagnosis, yaitu dapat membedakan jenis kanker dan digunakan sebagai deteksi dini kanker paru (Ooki *et al.*, 2017). Uji molekuler metilasi DNA dengan biomarker SHOX2 masih belum jelas apakah tes metilasi SHOX2 dapat sepenuhnya digunakan untuk menegakkan diagnosis dan bahkan jika keberadaan metilasi DNA dengan biomarker SHOX2 ini sudah cukup untuk mencerminkan adanya tumor (Konecny *et al.*, 2016). Uji refleksi biomarker adalah melakukan seluruh uji biomarker utama dalam satu kali pemeriksaan, yang mana di Indonesia sendiri belum menjadi rekomendasi nasional (Lisnawati, 2021).

Hal ini menyebabkan peneliti perlu melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas menggunakan biomarker Metilasi DNA agar dapat dimanfaatkan sebagai alat skrining yang baik. *Systematic review* dinilai sebagai salah satu metodologi penelitian yang baik untuk mengidentifikasi, menginterpretasi, dan mengevaluasi semua hasil penelitian yang relevan. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mengetahui sensitivitas dan spesifisitas metilasi DNA sebagai biomarker untuk mendeteksi dini kanker paru.

I.2 Rumusan Masalah

Lebih dari 75% pasien kanker paru didiagnosis dengan penyakit stadium lanjut. Oleh karena itu, dibutuhkan metode deteksi dini yang efektif untuk mengubah diagnosis kanker paru dari stadium lanjut ke tahap awal kuratif. Pemeriksaan biomarker metilasi DNA merupakan pendekatan yang menjanjikan, tidak hanya untuk deteksi dini kanker paru, tetapi juga untuk penilaian prognostik. Selain itu, metilasi DNA juga dapat membedakan antara jenis kanker yang berbeda.

Pemeriksaan biomarker kanker paru di Indonesia memiliki beberapa kendala seperti keterbatasan infrastruktur, biaya pemeriksaan cukup tinggi, dan belum masuk dalam cakupan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Sehingga, rumusan masalah yang diangkat oleh peneliti adalah seberapa besar akurasi diagnostik dengan menggunakan biomarker metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, dan *predictive value* dengan menggunakan biomarker metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru.

I.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui besaran sensitivitas biomarker Metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru
2. Mengetahui besaran spesifisitas biomarker Metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru
3. Mengetahui besaran *Positive Predictive Value* (PPV) biomarker Metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru
4. Mengetahui besaran *Negative Predictive Value* (NPV) biomarker Metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Teoritis

Meningkatkan wawasan ilmu pengetahuan dan memberikan informasi mengenai akurasi diagnostik menggunakan biomarker metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru.

I.4.2 Manfaat Praktis

a. Bagi Praktisi Kesehatan

Menambah pengetahuan dan informasi mengenai akurasi diagnostik menggunakan biomarker metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru.

b. Bagi Institusi Pendidikan

Dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dan menambah referensi kepustakaan penelitian dalam mendeteksi dini kanker paru.

c. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan pemahaman peneliti dalam mengidentifikasi masalah dan menganalisis data yang kemudian disusun berdasarkan ketentuan *systematic review* mengenai akurasi diagnostik dengan menggunakan biomarker metilasi DNA dalam deteksi dini kanker paru.