

SOMAScan PROTEOMIC ASSAY Teknologi Mutakhir dan Inovatif dalam Deteksi Dini *Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma*

Yemima P,¹ Catherine Laura Johansyah,¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Catherine Laura Johansyah

Email Korespondensi:

catherinelaurajohansyah@yahoo.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Agustus 2021

Selesai revisi: 21 Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.477

Pendahuluan: Asbes, sebagai polutan udara, telah dikaitkan sebagai penyebab kanker pleura sejak tahun 1930 dan jumlah kasus terus meningkat seiring dengan meningkatnya penggunaan asbes dalam bidang industri. *Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma* (MPM) merupakan neoplasma pleura primer yang disebabkan oleh paparan asbes, memiliki tingkat keganasan yang tinggi, dan memiliki tantangan dalam diagnostik sehingga prognosis MPM cenderung lebih buruk dari neoplasma lainnya. Oleh karena itu, diperlukan deteksi dini bagi kelompok risiko tinggi terpapar asbes agar dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas dari MPM. Studi literatur ini bertujuan untuk meninjau sebuah alat SOMAscan Proteomic Assay sebagai teknologi mutakhir dan inovatif dalam deteksi dini MPM.

Metode: Literatur ini ditulis dengan metode studi pustaka yang menggunakan jurnal ilmiah dari beberapa *database*, seperti Science Direct dan PubMed.

Pembahasan: SOMAscan Proteomic Assay merupakan teknologi proteomik multipleks berbasis aptamer yang mampu mendeteksi biomarker protein. Alat ini menggunakan 13 jenis protein berbasis serum dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 94%/92% dan akurasi 92% untuk mendeteksi kanker mesotelioma pada populasi risiko tinggi terpapar asbes. Sensitivitas dari alat ini untuk mendeteksi MPM akan semakin tinggi berkorelasi dengan meningkatnya stadium patologi, yaitu 77% pada stadium I, 93% pada stadium II, 96% pada stadium III dan IV.

Simpulan: Dengan kemampuan akurasi yang tinggi pada stadium awal maka SOMAscan Proteomic Assay merupakan alat yang menjanjikan untuk mendiagnosis MPM lebih dini sehingga memiliki peluang lebih besar untuk keberhasilan terapi multimodalitas serta prognosis yang lebih baik.

Kata Kunci: *Asbestos, Malignant pleural mesothelioma, SOMAscan proteomic assay*

SOMAScan PROTEOMIC ASSAY

Advanced and Innovative Technology in Early Detection of Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma

ABSTRACT

Introduction: Asbestos, as an air pollutant, has been a cause of pleural disease since 1930 with number of cases increasing along with the use of asbestos in industry. Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is a primary pleural neoplasm caused by asbestos exposure, which has high malignancy rate and diagnostic challenges so that the prognosis of MPM tends to be worse than other neoplasms. Therefore, an early detection is needed for high-risk groups exposed to asbestos in order to reduce the risk of morbidity and mortality from MPM. This literature study aims to review a SOMAScan Proteomic Assay tool as a cutting-edge and innovative technology for early detection of MPM.

Methods: This literature was written using the literature study method using scientific journals from some database, such as Science Direct and PubMed.

Discussion: SOMAScan Proteomic Assay is an aptamer-based multiplex proteomic technology capable of detecting protein biomarkers. This tool uses 13 types of serum-based proteins with sensitivity and specificity of 94%/92% and an accuracy of 92% to detect mesothelioma cancer in high-risk populations exposed to asbestos. The sensitivity of this tool to detect MPM will be correlating even more the higher pathological stage is, 77% for stadium I, 93% for stadium II, 96% for stadium III and IV.

Conclusion: With high accuracy in the early stages, the SOMAScan Proteomic Assay is a promising tool for early diagnosis of MPM so that it has a greater chance of successful multimodality therapy with better prognosis.

Keywords: Asbestos, Malignant pleural mesothelioma, SOMAScan proteomic assay

1. PENDAHULUAN

Asbes adalah mineral alami yang bersifat tahan terhadap panas, listrik dan korosi. Sifat ini membuat asbes berguna bagi dunia industri namun juga menyebabkan paparan asbes menjadi sangat beracun. Secara global, produksi asbes diperkirakan sekitar 2 juta ton per tahun. Sekitar 90% produksi asbes berasal dari empat negara yaitu Rusia, Cina, Brasil dan Kazakhstan. Diperkirakan 50% dari total asbes digunakan oleh dua negara yaitu Cina dan India, diikuti oleh Brazil, Indonesia dan Rusia.^[1] World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 125 juta orang terpapar asbes saat bekerja yang mengakibatkan 107 ribu kematian dan 1.5 juta *Disability-Adjusted Life Years* (DALY).^[2]

Paparan jangka panjang dari inhalasi asbes dapat menyebabkan kanker paru jenis mesothelioma yaitu *Malignant Pleural Mesothelioma* (MPM).

Menggunakan data tahun 2015, di seluruh dunia diperkirakan ada 258.078 hingga 304.841 kematian akibat paparan asbes dan 32.373 hingga 38.400 kematian diantaranya disebabkan oleh kanker mesotelioma. Di Indonesia, asbes telah diimport sejak tahun 1950, dan baru-baru ini masuk sebagai 5 besar negara pengimpor asbes. Dalam 10 tahun terakhir, lebih dari 1 juta ton asbes masuk ke Indonesia, dan dipakai sebagai bahan baku pembuatan atap, semen, plafon, partisi, rem, serta tekstil tahan panas. Konsumsi asbes meningkat dari 20.000 ton ditahun 1980 menjadi 50.000 ton ditahun 1990 dan terus mengalami peningkatan menjadi 150.000 ton ditahun 2000. Berdasarkan jumlah asbes yang dikonsumsi pada tahun 2017, WHO memperkirakan akan ada sekitar 1000 kasus kanker paru dan 400 kasus diantaranya adalah kanker mesothelioma.^[3]

MPM merupakan penyakit yang relatif jarang terdiagnosis dan hampir selalu disebabkan oleh paparan asbes. Karena sulitnya diagnosis, kebanyakan pasien datang ke layanan kesehatan pada stadium lanjut dimana kemungkinan pasien untuk sembuh sangat rendah. Untuk meningkatkan pengawasan dan deteksi kanker mesotelioma, populasi berisiko tinggi perlu melakukan deteksi dini yang non-invasif dan relatif lebih murah. Salah satu alat yang memenuhi kriteria tersebut adalah SOMAscan Proteomic Assay. Alat ini merupakan sebuah teknologi yang menggunakan 13 jenis protein berbasis serum untuk mendeteksi kanker mesotelioma pada populasi terpajan asbes.^[4]

Di Indonesia, asbes menjadi polusi udara yang banyak ditemukan dan angka kejadian *Asbestos Related-Malignant Pleural Mesothelioma* yang terus meningkat serta sulitnya diagnosis, penulis melakukan studi literatur tentang potensi SOMAscan Proteomic Assay, sebuah alat yang diharapkan dapat menjadi teknologi mutakhir dan inovatif dalam deteksi dini kanker mesotelioma paru.

2. METODE

Proses pencarian sumber dilakukan dengan menggunakan jurnal ilmiah dari beberapa *database*, seperti Science Direct dan PubMed. Sumber literatur yang digunakan dalam pembahasan materi dasar terkait asbes, kanker mesotelioma, dan SOMAscan proteomic assay diadopsi dari jurnal-jurnal internasional yang sesuai dengan topik bahasan. Kata kunci yang digunakan adalah *asbestos*, *malignant pleural mesothelioma*, dan SOMAscan proteomic assay. Dengan kata kunci tersebut, dilakukan reduksi dengan menggunakan kriteria eksklusi yang ditetapkan penulis, yaitu tahun terbit literatur tidak lebih dari 10 tahun terakhir dan jurnal memiliki kesesuaian antara judul literatur dengan topik yang dibahas sehingga menyisakan 26 literatur yang akan disarikan dalam *literature review* ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 *Asbestos-Related Malignant Pleural Mesothelioma*

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) merupakan tumor regional agresif di rongga dada (pleura). Tumor ini mewakili 80% dari kasus mesothelioma.^[5] MPM termasuk dalam neoplasma pleura primer yang memiliki tingkat keganasan yang tinggi, dan memiliki tantangan dalam diagnostik sehingga prognosis MPM cenderung lebih buruk dari neoplasma lainnya.^[6]

Gejala yang ditimbulkan MPM menunjukkan adanya perluasan dari penyakit ini, termasuk adanya sesak napas dan nyeri dada yang timbul. Kecurigaan terhadap MPM dapat ditegakkan pada pasien dengan efusi pleura yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya dan nyeri pleura, dengan riwayat paparan asbes.^[7] Sebagian besar kasus MPM dikaitkan dengan adanya paparan dari asbes, dimana asbes menjadi etiologi utama dari MPM dengan angka kasus sebesar 70% dari total kasus MPM, bersama dengan mutasi gen. Perubahan gen tertentu dapat membuat orang menjadi lebih rentan terhadap kanker mesotelioma. Terdapat penelitian yang memaparkan bahwa pada pasien mesotelioma terdapat satu kromosom 22 yang hilang. Terdapat juga keanehan kromosom lain yang teridentifikasi termasuk penghapusan pada lengan kromosom 3p, 1p, 6q, dan 9q.^[5,8]

Awal dari MPM ini adalah pada saat inhalasi asbes, dimana terjadi interaksi serat asbes dengan *Human Mesothelial Cells* (HMC). Adanya radikal bebas oksigen dari serat asbes yang terlepas akan di fagosit oleh makrofag, sehingga DNA intra-seluler rusak dan terjadi perbaikan abnormal. Timbulnya peradangan bergantung pada ukuran, lama paparan, dan jenis deposit di area yang berbeda. Peradangan ini mengarah pada aktivasi *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), yang mempengaruhi kelangsungan hidup dan proliferasi HMC parietal hingga pensinyalan molekuler, seperti aktivasi onkogen, hilangnya gen penekan tumor, dan kerusakan DNA. Gen penekan tumor yang mengalami mutasi/inaktivasi pada kasus MPM diduga *germline* pada protein terkait *Breast Cancer Gene 1* (BRCA1) atau *BRCA1-associated Protein 1* (BAP1), gen penekan tumor

yang terletak pada kromosom 3p21.3.^[5,9]

Prosedur diagnostik MPM sulit ditegakkan pada stadium awal, namun standar dalam skrining awal MPM adalah melalui pencitraan yang mahal dan menyebabkan pasien terpapar radiasi dosis tinggi setiap tahun, seperti rontgen dada, CT scan dada dan perut atas, PET atau MRI untuk melihat perluasan dari MPM. Selain biayanya yang relatif mahal, tingginya angka temuan pencitraan insidental memerlukan tindakan pemeriksaan lanjutan untuk kondisi yang sebenarnya non-malignan dapat menyebabkan prosedur invasif yang tidak perlu, meningkatkan kecemasan pasien serta tambahan biaya untuk pemeriksaan lanjutan tersebut.^[4]

Selain itu, dapat juga dengan melakukan prosedur invasif dengan spesimen untuk diagnosis histologis dan biomolekuler definitif. Manifestasi klinis awal MPM kurang jelas dan nonspesifik sehingga prognosisnya buruk dan umumnya baru dapat terdiagnosis pada stadium lanjut. Hanya sekitar 5% pasien yang dapat bertahan hidup lebih dari 5 tahun sejak terdiagnosis MPM. **Gambar 1** merupakan foto toraks pasien MPM yang sangat agresif dan cepat dalam perkembangannya.^[7]

Selain pemeriksaan standar yang telah dibahas, dibutuhkan alat skrining yang sensitif dan non invasif yang memungkinkan deteksi dini MPM. Biomarker seperti darah dan cairan pleura akhir-akhir ini digunakan dalam aspek manajemen klinis MPM yang diukur dengan tes *immuno-enzymatic* berbasis ELISA. Tetapi, sebagian besar komponen ini kurang memiliki sensitivitas maupun spesifisitas yang memadai dalam membedakan pasien MPM akibat terpapar asbestos dengan penyakit jinak terkait asbestos^[10]. Sedangkan prosedur diagnostik lini pertama untuk MPM, setelah penilaian gejala klinis dan pencitraan adalah dengan melakukan biopsi, termasuk di dalamnya *biopsi jarum blind* perkutaneus, *biopsi Fine Needle Aspiration* (FNA), *biopsi imaging-guided core*, *biopsi Video-Assisted Thoracoscopy* (VAT)-*guided* dan *thoracotomy*. Namun pemeriksaan-

pemeriksaan tersebut memiliki keterbatasan serta kontaindikasi pada beberapa keadaan seperti pada pasien dengan gangguan pernafasan akibat efusi karena bersifat invasif.^[11,12]

Interval waktu antara paparan asbes dan perkembangan MPM berkisar antara 25-71 tahun, namun seringkali berakibat fatal dalam satu tahun setelah diagnosis. Kesenjangan waktu yang cukup lama antara paparan asbes dan MPM membutuhkan deteksi dini pada populasi berisiko tinggi dengan tujuan untuk mendeteksi penyakit lebih awal agar dapat segera diterapi. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu teknologi yang dapat mendiagnosis MPM pada stadium dini yang relatif murah, non-invasif, dengan efek samping minimal dan akurat agar dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas dari MPM. Salah satu teknologi yang beberapa tahun terakhir ini sedang dikembangkan oleh para peneliti adalah SOMAscan Proteomic Assay.^[13]

3.2 SOMAscan Proteomic Assay: Alat Deteksi Dini Kanker Mesotelioma

SOMAscan Proteomic Assay (SOMALogic, Inc.; Boulder, CO, USA) merupakan teknologi proteomik multipleks berbasis aptamer yang mampu mendeteksi protein dengan menggunakan *Slow Off-Rate Modified Aptamers* (SOMAmer).^[14,15,16]

Kuantifikasi biomarker protein dalam suatu sistem multipleks merupakan suatu tantangan, namun karena sensitivitas, spesifisitas dan rentang dinamis yang sangat tinggi maka mempelajari proteomik manusia yang terdiri atas sekitar 20.000 protein, merupakan suatu hal yang penting. Teknologi proteomik telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir dan memiliki potensi untuk digunakan dalam penemuan biomarker. Salah satu teknologi tersebut adalah SOMAscan^[17].

Media proteomik ini mampu melakukan analisis kuantitatif terhadap 1.300-5.000 protein per sampel secara bersamaan. Aptamer adalah molekul DNA atau RNA pendek yang dapat mengikat protein dengan afinitas rendah. Aptamer sensitif terhadap degradasi nuklease, tetapi modifikasi hidrofobik pada nukleotida deoksiuridin

mampu meningkatkan resistensi DNase.^[16,18,19]

Modified-single-stranded

aptamers, atau *SOMAmers* telah diuji terhadap protein yang ditargetkan melalui teknik yang disebut *Selected Evolution Of Ligands By Exponential Enrichment (SELEX)*. Hanya aptamer dengan tingkat disosiasi lambat (>30 menit) yang akan digunakan lebih lanjut untuk meminimalkan interaksi pengikatan nonspesifik. Oleh karena itu, *SOMAmers* sangat spesifik untuk epitop dan residu pada banyak protein manusia.^[18]

Kunci dari teknologi ini adalah penggunaan aptamer modifikasi laju lambat yang mengandung nukleotida termodifikasi secara kimiawi. Ini memberikan stabilitas yang lebih besar, rentang target yang lebih luas, dan peningkatan afinitas untuk protein target. Media ini telah digunakan pada spesimen plasma dari pasien dengan penyakit ginjal kronis, kanker paru atau mesotelioma, pasien alzheimer maupun pada cairan serebrospinal.^[15,20]

Ostroff et al., menganalisa 259 sampel serum dari empat *biorepositories* MPM independen. 159 sampel dibagi menjadi dua kelompok, 75% untuk *training and cross-validation* (60 kasus/60 kontrol) dan 25% untuk *blinded verification* (19 kasus/20 kontrol). 100 sampel lainnya digunakan untuk *blinded independent validation* (38 kasus/62 kontrol). Dari 259 sampel, 117

sampel berasal dari pasien MPM dan 142 sampel berasal dari pasien berisiko tinggi, dimana 94% diantaranya memiliki riwayat terpapar asbes dan 6% sisanya merupakan sampel kontrol yang berasal dari individu yang bekerja sebagai guru, insinyur yang bukan merupakan risiko tinggi, dan pekerja pembangkit listrik tenaga nuklir. Mereka berpartisipasi dalam skrining karena hubungan mereka dengan orang lain yang berisiko tinggi. Sepertiga dari kasus MPM berada pada stadium I atau II, dengan tujuan untuk memungkinkan penemuan biomarker potensial pada stadium dini dan kemungkinan mengidentifikasi pasien yang memiliki peluang intervensi kuratif.^[4]

Analisis *training study* mengelompokkan 64 kandidat biomarker unik. Dari biomarker potensial tersebut, dipilih *13-protein random forest classifier* dengan nilai *Area Under Curve (AUC)* 0.9960.01 pada *training study* dan 0.9860.04 pada *blinded verification*. **Tabel 1** memuat nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk *training, verification* dan *validation study*. Sensitivitas dan spesifisitas adalah 97%/92% pada *training study* dan 90% dan 95% pada *blinded verification*. Pada *independent blinded validation set*, nilai akurasi ini adalah *AUC* 0.9560.04, dan sensitivitas/spesifisitas adalah 90%/89%. Sensitivitas dan spesifisitas gabungan untuk semua sampel adalah 94%/92% dengan akurasi 92%.^[4]

Tabel 1. Nilai sensitivitas, spesifitas dan akurasi pada studi *training*, verifikasi dan validasi.^[4]

Studi	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Akurasi (%)
<i>Training</i>	96,7 (92,1-100,0)	91,7 (84,7-98,7)	94,2 (90,0-98,4)
Verifikasi	89,5 (75,7-100,0)	95,0 (85,4-100,0)	92,3 (83,9-100,0)
Validasi	89,5 (9,7-99,2)	88,7 (80,8-96,6)	89,0 (82,9-95,1)
Kombinasi	93,2 (88,6-97,7)	90,8 (86,1-95,6)	91,9 (88,6-95,2)

Tabel 2. Diagnosis MPM berdasarkan stadium patologis dan studi kohort.^[4]

Stadium MPM	<i>Training</i>	Verifikasi	Validasi	Kombinasi
-------------	-----------------	------------	----------	-----------

I	6/7	0/1	4/5	10/13
II	10/10	4/4	11/13	25/27
III	29/30	8/9	10/10	47/49
IV	13/13	4/4	8/9	25/26
Tidak diketahui	0/0	1/1	1/1	2/2

Nilai sensitivitas ini berkorelasi dengan stadium patologi (**Tabel 2**). Secara keseluruhan 77% dari Tahap I, 93% dari Tahap II, 96% dari Tahap III dan 96% dari kasus Tahap IV terdeteksi. Sensitivitas untuk mendeteksi penyakit tahap I dan II adalah 88%, menunjukkan bahwa pengklasifikasi dapat mengidentifikasi sebagian besar MPM pada tahap yang berpotensi dapat disembuhkan dengan peluang lebih tinggi untuk keberhasilan terapi multimodalitas.^[4] **Tabel 3** dan **Gambar 2** memuat daftar kandidat ke-13 biomarker beserta angka signifikansi statistik untuk membedakan MPM dari kontrol. Sembilan biomarker lebih tinggi pada kasus MPM dan empat biomarker lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang terpapar asbes. Nilai protein konsisten menggambarkan stadium patologi dan keparahan penyakit.

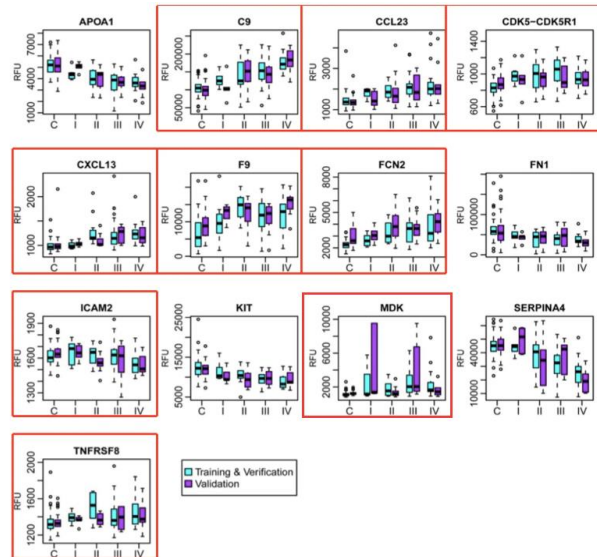
Kemampuan alat ini untuk mendeteksi MPM tidak dipengaruhi oleh terapi yang didapatkan pasien. Sepuluh pasien menerima terapi neoadjuvan, dan delapan dari mereka terdiagnosis sebagai MPM.^[4]

Dari ketiga penelitian kohort tersebut, terdapat delapan kasus negatif palsu yaitu enam kasus epitelial, satu kasus bifasik dan satu kasus campuran. Diteliti pula perbandingan antara *random forest classifier* dengan *mesothelin* yang diuji menggunakan ELISA. Hasilnya, nilai AUC pada *random forest classifier* adalah 0.99+/20.01 sedangkan nilai AUC dari uji ELISA terhadap mesotelin adalah 0.82+/20.10 (**Gambar 3**). Sensitivitas dan spesifisitas dari mesotelin adalah 66%/88% sedangkan pada *random forest classifier* adalah 91%/94%.^[4]

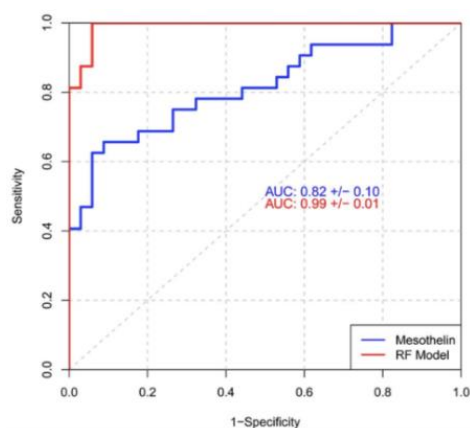
Tabel 3. Ke-13 biomarker MPM dan signifikansi statistiknya.

*Nilai yang meningkat atau menurun pada kasus MPM relatif terhadap kontrol.^[4]

Nama Gen	Target Protein	Fungsi	MM vs Asbestos	t-test p-value
APOA1	Apo A-I	<i>Lipid transportation</i>	<i>Down</i>	<0,001
C9	C9	<i>Adaptive immune response</i>	<i>Up</i>	<0,001
CCL23	Ck-b-8-1	<i>Cellular ion homeostasis, inflammatory response</i>	<i>Up</i>	<0,001
CDK5/CDK5R1	CDK5/p35	<i>Cell morphogenesis</i>	<i>Up</i>	<0,001
CSCL13	BLC	<i>Immune system development</i>	<i>Up</i>	<0,001
F9	Coagulation Factor IX	<i>Coagulation cascade</i>	<i>Up</i>	<0,001
FCN2	FCN2	<i>Immune effector</i>	<i>Up</i>	<0,001
FN1	Fibronectin	<i>Cell morphogenesis</i>	<i>Down</i>	<0,001
ICAM2	sICAM-2	<i>Cell adhesion</i>	<i>Up</i>	<0,001
KIT	SCF sR	<i>Immune system development, receptor tyrosine kinase</i>	<i>Down</i>	<0,001
MDK	Midkine	<i>Regulation of cell division</i>	<i>Up</i>	<0,001
SERPINA4	Kallistatin	<i>Serine protease inhibitor</i>	<i>Down</i>	<0,001
TNFRSF8	CD30	<i>Regulation of cytokines & cell proliferation</i>	<i>Up</i>	<0,001

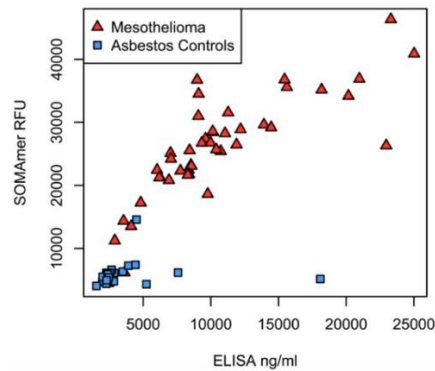


Gambar 1. Distribusi ke-13 protein biomarker berdasarkan stadium patologis. Nama biomarker yang berada pada kotak merah menandakan peningkatan kadar pada pasien MPM. Kotak biru merupakan sampel gabungan antara *training* dan *verification study*. Kotak ungu merupakan sampel dari *validation study*. Distribusi *Relative Fluorescence Unit* (RFU) ditampilkan secara terpisah untuk tahap kontrol (C) dan stadium penyakit (I-IV) untuk mengilustrasikan perubahan kadar biomarker pada setiap stadium. APOA-1: *apolipoprotein A-1*; C9: *component-9*; CCL23: *C-C motif chemokine ligand 23*; CDK5-CDK5R1: *cyclin-dependent kinase 5-cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit 1*; CXCL13: *C-X-C motif chemokine ligand 13*; F9: *coagulation factor IX*; FCN2: *ficolin 2*; FN1: *fibronectin 1*; ICAM2: *intercellular adhesion molecule 2*; KIT: *tyrosine kinase protein*; MDK: *midkine*; SERPINA4: *serpin family a member 4*; TNFRSF8: *TNF receptor superfamily member*.^[4]

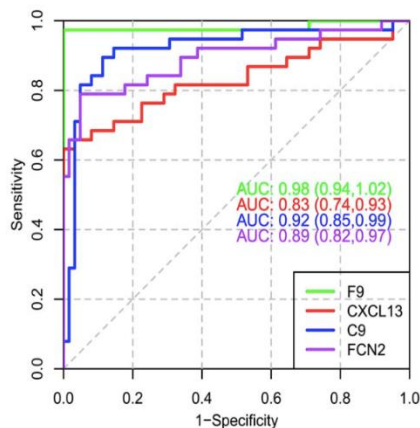


Gambar 2. Kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) antara RF model/random forest classifier dengan *mesothelin*. Kinerja random forest classifier (merah) dibandingkan dengan *mesothelin* (biru) pada 32 kasus MPM dan 34 kontrol-terpapar asbestos. Kurva ROC diplot dengan nilai yang sesuai dan interval kepercayaan 95%. AUC: *area under curve*.^[4]

Gambar 4 merupakan nilai pengukuran SOMAmers dari salah satu marker protein, FCN2 dengan kit komersial ELISA. Korelasi Spearman 0,87 menunjukkan kesesuaian yang kuat dari pengujian keduanya, terutama pada sampel MPM. Selain itu, terdapat perbedaan ekspresi dari 3 marker tambahan MPM yang ditemukan dalam penelitian ini, CXCL13, C9 dan F9 di 62 kontrol dan 38 MM dari set validasi, dengan uji ELISA komersial berbasis antibodi (**Gambar 5**).^[6]



Gambar 3. Korelasi antara SOMAmers FCN2 dengan ELISA. Pengukuran FCN2 untuk kasus MPM (segitiga merah) dan kontrol-terpapar asbes (segitiga biru) diplotkan sebagai RFU untuk SOMAmers dan ng/ml untuk ELISA. Nilai korelasi Spearman adalah 0.87^[4].



Gambar 4. Menunjukkan kurva ROC dari biomarker individu terhadap MPM yang diuji menggunakan ELISA. Nilai AUC dan interval kepercayaan sebesar 95% untuk F9 (hijau), CXCL13 (merah), C9 (biru), dan FCN2 (ungu) berasal dari pengukuran sampel pada studi validasi. F9 memiliki sensitivitas dan spesifisitas paling tinggi dengan nilai AUC 0.98. AUC: area under curve; F9: *coagulation factor IX*; CXCL13: *C-X-C motif chemokine ligand 13*; C9: *component-9*; FCN2: *ficolin 2*.^[4]

Temuan awal Ostroff et al., mengusulkan beberapa calon biomarker baru untuk diagnosis dan perkembangan penyakit. Validasi lebih lanjut dalam kelompok yang lebih besar dan homogen diperlukan melalui eksperimen tambahan. Pada eksperimen ini, jumlah analit yang tersedia secara komersial terbatas untuk pengujian multiplex, banyak biomarker

lain yang mungkin tidak diperiksa dalam analisis validasi peneliti. Oleh karena jumlah analit yang masih sangat terbatas tersebut, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan skala lebih besar untuk validasi kandidat baru serum dan diagnosis plasma dan penanda prognostik dari MPM. Percobaan ini dapat lebih ditingkatkan dengan melakukan analisis dan validasi data SOMAscan yang lebih mendalam.

4. KESIMPULAN

SOMAscan Proteomic Assay merupakan salah satu alat deteksi dini yang bisa digunakan untuk mendeteksi biomarker dari MPM menggunakan 13 jenis protein berbasis serum. Dari jurnal yang kami himpun, dapat disimpulkan bahwa sensitivitas dari alat ini untuk mendeteksi MPM akan semakin tinggi berkorelasi dengan stadium patologi. Dengan akurasi sensitivitas yang tinggi pada stadium awal, maka MPM dapat didiagnosis lebih dini sehingga memiliki peluang lebih besar untuk keberhasilan terapi multimodalitas serta prognosis yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Marsili D, Terracini B, Santana VS, Ramos-Bonilla JP, Pasetto R, Mazzeo A, et al. Prevention of Asbestos-Related Disease in Countries Currently Using Asbestos. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 May [cited 2021 Jan 18];13(5).
- Leong SL, Zainudin R, Kazan-Allen L, Robinson BW. Asbestos in Asia. *Respirology*. 2015;20(4):548–55.
- Suraya A, Nowak D, Sulistomo AW, Ghanie Icksan A, Syahrudin E, Berger U, et al. Asbestos-Related Lung Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study in Indonesia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Jan 18];17(2).
- Ostroff RM, Mehan MR, Stewart A, Ayers D, Brody EN, Williams SA, et al. Early Detection of Malignant Pleural Mesothelioma in Asbestos-Exposed Individuals with a Noninvasive Proteomics-Based Surveillance Tool. *PLoS ONE*

- [Internet]. 2012 Oct 3 [cited 2021 Jan 18];7(10).
5. Kim CH, Tworoger SS, Stampfer MJ, Dillon ST, Gu X, Sawyer SJ, et al. Stability and reproducibility of proteomic profiles measured with an aptamer-based platform. *Sci Rep* [Internet]. 2018 May 30 [cited 2021 Jan 20];8.
 6. Iliopoulou M, Bostantzoglou C, Nenna R, Skouras VS. Asbestos and the lung: highlights of a detrimental relationship. *Breathe*. 2017 Sep;13(3):235–7.
 7. Vimercati L, Cavone D, Delfino MC, Caputi A, De Maria L, Sponselli S, et al. Asbestos Air Pollution: Description of a Mesothelioma Cluster Due to Residential Exposure from an Asbestos Cement Factory. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Jan 18];17(8).
 8. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Jan 18];17(1).
 9. Wojczakowski W, Kobylarek D, Lindner J, Limphaibool N, Kaczmarek M. MicroRNAs – novel biomarkers for malignant pleural effusions. *Contemp Oncol*. 2019;23(3):133–40.
 10. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018 Jan;10(Suppl 2):S253–61.
 11. Jain SV, Wallen JM. Malignant Mesothelioma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jan 19].
 12. Catino A, de Gennaro G, Di Gilio A, Facchini L, Galetta D, Palmisani J, et al. Breath Analysis: A Systematic Review of Volatile Organic Compounds (VOCs) in Diagnostic and Therapeutic Management of Pleural Mesothelioma. *Cancers* [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2021 Jan 19];11(6).
 13. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2016 Dec 1;25(142):472–86.
 14. Lagniau S, Lamote K, van Meerbeeck JP, Vermaelen KY. Biomarkers for early diagnosis of malignant mesothelioma: Do we need another moonshot? *Oncotarget*. 2017 May 17;8(32):53751–62.
 15. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013 Dec;5(6):E254–307.
 16. Dixon G, de Fonseka D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? *J Thorac Dis*. 2015 Jun;7(6):1041–51.
 17. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012 Jan;227(1):44–58.
 18. Giudice V, Biancotto A, Wu Z, Cheung F, Candia J, Fantoni G, et al. Aptamer-based proteomics of serum and plasma in acquired aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2018 Dec;68:38–50.
 19. Gold L, Walker JJ, Wilcox SK, Williams S. Advances in human proteomics at high scale with the SOMAscan proteomics platform. *New Biotechnol*. 2012 Jun 15;29(5):543–9.
 20. Sattlecker M, Kiddle SJ, Newhouse S, Proitsi P, Nelson S, Williams S, et al. Alzheimer's disease biomarker discovery using SOMAscan multiplexed protein technology. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):724–3