

# Korelasi Faal Hemostasis dengan Tumor Marker Pada Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil dengan Kemoterapi

Ganda M. Leonard Samosir<sup>1</sup>, Parluhutan Siagian<sup>1</sup>, Putri Chairani Eyanoe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/  
RSUP H. Adam Malik, Medan

<sup>2</sup>Unit Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Sumatera Utara

## Abstrak

**Latar Belakang:** Terdapat aktivitas subklinis berupa koagulasi dan fibrinolisis pada pasien dengan kanker paru. Peningkatan nilai parameter hemostatis sering dijumpai pada pasien kanker paru yang berhubungan dengan prognosis kanker paru. Pada praktek onkologi, penggunaan serum tumor marker berguna dalam mendiagnosa dan menentukan jenis patologis dari kanker paru. Tumor marker dapat merefleksikan stage kanker paru dan prognosinya. Tujuan dari penelitian ini untuk menilai korelasi antara kedua parameter tersebut pada pasien kanker paru bukan sel kecil dengan kemoterapi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUP Haji Adam Malik, Medan pada 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Mei 2016. Pemeriksaan darah faal hemostasis (PT, INR, APTT, TT, D-dimer) dan serum tumor marker (CEA, Cyfra21-1, NSE) dilakukan pada 41 pasien kanker paru bukan sel kecil sebelum kemoterapi siklus pertama dan setelah menjalani 4 atau 6 siklus kemoterapi.

**Hasil:** Penelitian ini mengikutsertakan 41 pasien kanker paru bukan sel kecil (31 adenocarcinoma, 10 karsinoma sel skuamus), 35 laki-laki (85,4%) dan 3 wanita (14,6%) dengan rerata umur 56,7 tahun. Semua pasien diberikan platinum based therapy sebagai pedoman kemoterapi lini pertama (gemcitabine dan karboplatin pada 27 pasien, paklitaksel dan karboplatin pada 10 pasien, vinorelbin dan karboplatin pada 4 pasien). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari nilai parameter hemostasis terhadap nilai serum tumor marker sebelum dan sesudah kemoterapi. Terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna dari nilai parameter hemostasis terhadap nilai serum tumor marker pada pasien kanker paru bukan sel kecil setelah kemoterapi.

**Kesimpulan:** Terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna dari nilai parameter hemostasis terhadap nilai serum tumor marker pada pasien kanker paru bukan sel kecil setelah kemoterapi. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 33-38)

**Kata Kunci:** faal hemostasis, serum tumor marker, kanker paru bukan sel kecil

## Correlation of Hemostatic Parameter with Lung Tumor Marker in Non-Small Cell Lung Cancer Patient with Chemotherapy

## Abstract

**Backgrounds:** There is a subclinical activation of coagulation and fibrinolysis system in patient with lung cancer. Alterations in hemostatic system are seen frequently in lung cancer correlated with the prognosis of disease. In oncology practice, the use of tumor markers may be helpful in the diagnosis and pathologic classification of tumors. Tumor marker may reflect both, stage of the disease and prognosis. Aim of this research is to assess the correlation of these parameters in patient non-small cell lung cancer with chemotherapy.

**Methods:** This research is an analytic observational with a cross sectional design. The research was conducted at RSUP Haji Adam Malik, Medan from January 1, 2015 to May 31, 2016. Blood test examination was performed to measure the hemostatic parameter (PT, INR, APTT, TT, D-dimer) and serum tumor marker (CEA, Cyfra21-1, NSE) of 41 non-small cell lung cancer patients before first cycle of chemotherapy and after fourth or sixth cycles of chemotherapy.

**Results:** The study comprised 41 patients of non-small cell lung cancer (31 adenocarcinoma, 10 squamous cell carcinoma), There were 35 men (85,4%) and 3 women (14,6%) with mean age of 56,7 years. For all patients, we give a platinum based therapy as first line chemotherapy (gemcitabine and carboplatin regimen in 27 patients, paclitaxel and carboplatin in 10 patients, vinorelbine and carboplatin in 4 patients). There is no significant difference of hemostatic parameter and serum tumors marker values before chemotherapy against after chemotherapy values. And there is a weak negative correlation of hemostatic parameter against serum tumor marker on non-small cell lung cancer patients with chemotherapy.

**Conclusion:** There is a weak negative correlation of hemostatic parameter against serum tumor marker in non-small cell lung cancer patients with chemotherapy. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 33-38)

**Keywords:** hemostatic parameter, serum tumor marker, non-small cell lung cancer

---

**Korespondensi:** Ganda M. Leonard Samosir

**Email:** gandaleonardsamosir@gmail.com

## PENDAHULUAN

Prevalensi kanker paru di negara maju sangat tinggi, di USA tahun 1999 sampai 2012 dilaporkan terdapat 1 juta kasus baru setiap tahunnya dengan 582.000 kematian. Di Inggris prevalensi kejadiannya mencapai 40.000/tahun, sedangkan di Indonesia menduduki peringkat 4 kanker terbanyak, di RS. Kanker Dharmas Jakarta tahun 1998 menduduki urutan ke-3 sesudah kanker payudara dan leher rahim.<sup>1,2</sup>

Penyakit keganasan dalam perkembangannya dapat menyebabkan terjadinya perdarahan atau thrombosis. Peningkatan hemostatik cukup sering terjadi pada pasien kanker dan tingkat koagulasi dan aktivasi fibrinolisis ditemukan berhubungan dengan progresivitas penyakit tumor itu sendiri. Pengeluaran sel tumor dan begitu juga faktor-faktor koagulasi secara langsung menyebabkan aktifnya jalur koagulasi dan formasi dari thrombin atau aktivasi plasminogen yang mengaktifasi sistem fibrinolisis. Thrombin membentuk formasi fibrin yang mana akan menjadi *growth factor* dari sel tumor dan memfasilitasi angiogenesis dari tumor.<sup>3</sup>

Tumor marker digunakan untuk skrining dan deteksi awal kanker dan juga untuk memonitoring terapi kanker paru, terutama pasien stadium lanjut. Jika penanda tumor yang diperiksa spesifik dengan jenis kanker paru akan sangat mudah untuk mengetahui respon terapi daripada harus melakukan pemeriksaan radiologi yang biasanya membutuhkan harga yang relatif mahal.<sup>4,5</sup>

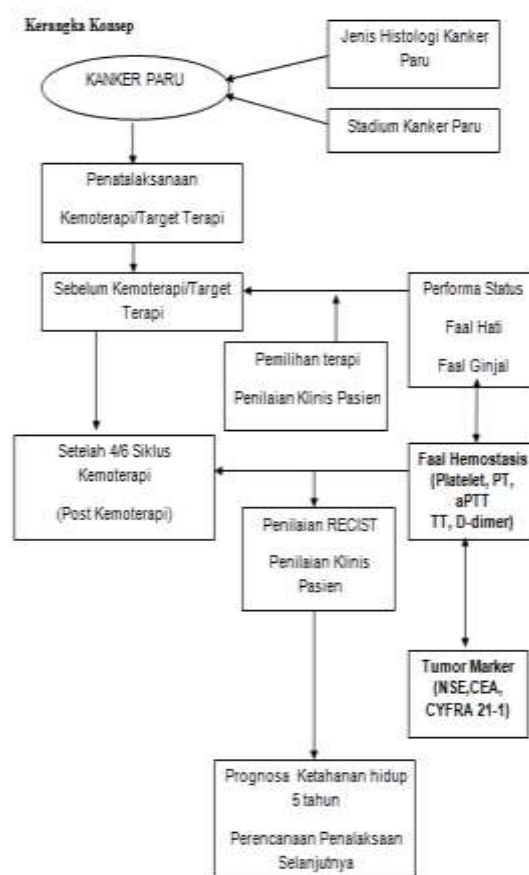
Dengan terjadinya aktivitas koagulasi pada pasien-pasien kanker paru terutama pada pasien kanker paru bukan sel kecil (KPBSK) dan kemampuan serum tumor marker menambah kecurigaan terhadap kanker dan memprediksi prognosis kanker dengan kemoterapi sehingga peneliti ingin menilai korelasi antara kedua parameter ini pada pasien KPBSK yang menjalani kemoterapi.

## METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUP Haji Adam Malik, Medan dalam kurun waktu 17 bulan dimulai pada 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Mei 2016.

Penelitian ini merupakan studi analitik dengan desain *one group pretest-posttest* untuk mengetahui perbedaan dan hubungan antara faal pendarahan (parameter hemostatis) dan tumor marker pada pasien KPBSK dengan kemoterapi, serta menghitung kekuatan korelasi keduanya.

Sebanyak 41 orang penderita KPBSK yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, gambaran foto toraks dan pemeriksaan CT scan toraks dengan kontras, kemudian dilakukan pemeriksaan sitologi maupun histopatologi melalui tindakan bronkoskopi untuk mendapatkan sediaan sel yang nantinya akan menentukan jenis kanker paru.



Gambar 1. Kerangka Konsep

Seluruh subjek akan dilakukan pemeriksaan darah sebelum kemoterapi pertama (sebelum bulan pertama kemoterapi) dan pada akhir kemoterapi (bulan ke-4 atau bulan ke-6). Pemeriksaan darah yang dilakukan berupa pemeriksaan faal hemostasis dan tumor marker KPBSK yaitu PT, INR, APTT, TT, D-dimer dan NSE, Cyfra 21-1, CEA seperti pada Gambar 1.

Hasil penelitian dianalisis menggunakan software SPSS dengan melakukan uji normalitas terlebih dahulu, kemudian dilakukan uji komparatif data sebelum dan setelah kemoterapi yang dilanjutkan dengan uji korelasi. Dengan uji diatas akan diketahui apakah data-data diatas memiliki asosiasi ataupun hubungan dan seberapa kuat hubungan masing-masing variabel.

## HASIL

Sebanyak 41 subjek mengikuti penelitian ini, di mana subjek laki-laki lebih banyak dari perempuan yaitu sebanyak 35 subjek (85,4%) laki-laki dibanding dengan 6 subjek wanita (14,6%). Rerata usia subjek adalah 56,7 tahun, terdiri dari 29 subjek (70,7%) berusia 40-60 tahun, 12 subjek (29,3%) berusia >60 tahun dan tidak ada subjek berusia <40 tahun. Sebanyak 25% subjek memiliki kanker jenis sel skuamous dan 75% memiliki kanker jenis adenokarsinoma dengan rincian *stage* I-II sebanyak 3 subjek (7,3%), *stage* III sebanyak 15 subjek (36,6%) dan *stage* IV sebanyak 23 subjek (56,1%).

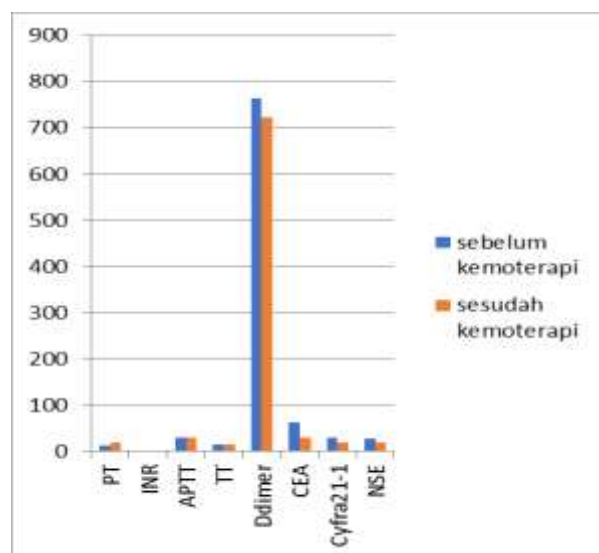
Tabel 1. Distribusi Frekuensi pasien berdasarkan karakteristik

Kategori	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	35	85,4
Perempuan	6	14,6
Usia		
<40 Tahun	0	0,0
40-60Tahun	29	70,7
>60 Tahun	12	29,3
Jenis Sel Tumor		
Adenokarsinoma	31	75,6
Karsinoma sel skuamous	10	24,4
Stage		
I-IIb	3	7,3
IIIa-IIIb	15	36,6
IV	23	56,1
Riwayat Merokok		
Merokok	35	85,4
Tidak pernah merokok	6	14,6
Indeks Brinkman		
Ringan	0	0
Sedang	3	7,3
Berat	32	78,1
Jenis Kemoterapi		
Gemcitabin dan Karboplatin	27	65,9
Paklitaksel dan Karboplatin	10	24,4
Vinorelbin dan Karboplatin	4	9,8

Terdapat 35 subjek (85,5%) sebelumnya pernah merokok dan 6 subjek (14,6%) tidak pernah merokok. Berdasarkan Indeks Brinkman, kategori sedang berjumlah 3 subjek (7,3%) dan kategori berat berjumlah 32 subjek (78,1%). Jenis kemoterapi yang

digunakan adalah kemoterapi lini pertama dengan *platinum based therapy* dengan Gemcitabin dan Karboplatin pada 27 subjek (65,9%), Paklitaksel dan Karboplatin pada 10 subjek (24,4%) serta Vinorelbin dan Karboplatin pada 4 subjek (9,8%) seperti pada Tabel 1.

Dari pemeriksaan parameter hemostasis sebelum kemoterapi, diperoleh rerata nilai PT=13,3, INR=0,96, APTT=30,3, TT=14,56, D-dimer=763,6, CEA=62,66, Cyfra 21-1=29,51 dan NSE=27,90. Sedangkan hasil pemeriksaan hemostasis parameter setelah kemoterapi diperoleh rerata nilai rerata PT=14,9, INR=1,06, APTT=30,6, TT=15,4, D-dimer=721,6, CEA=30,56, Cyfra 21-1=19,2 dan NSE=19,84. Perbandingan rerata nilai parameter hemostasis dan serum tumor marker dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan Rerata Nilai Parameter Hemostasis dan Serum Tumor Marker Sebelum dan Sesudah Kemoterapi

Berdasarkan hasil Uji *Mann-Whitney* pada Tabel 2, diketahui bahwa nilai parameter hemostasis dan serum tumor marker yang berbeda bermakna secara statisti sebelum dan sesudah kemoterapi adalah PT, INR, D-dimer dan NSE.

Tabel 2. Parameter Hemostasis dan Serum Tumor Marker

Nilai Parameter	P
PT	0,01*
INR	0,02*
APTT	0,82
TT	0,28
D-dimer	0,04*
CEA	0,85
Cyfra 21-1	0,69
NSE	0,02*

Ket: \*bermakna secara statistik ( $P < 0,05$ )

Dari uji korelasi *Spearman* diperoleh bahwa tidak ada satupun yang berkorelasi bermakna secara statistik dengan rentang nilai koefisien korelasi (-0,4980) – 0,270 seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Korelasi antara Nilai Parameter Hemostasis terhadap Tumor Marker Pada Pasien KPBSK dengan Kemoterapi

Nilai Parameter		CEA	NSE	Cyfra 21-1
PT	Koef. Korelasi	-0,233	-0,298	-0,480
	P	0,143*	0,059*	0,768*
INR	Koef. Korelasi	-0,237	-0,228	-0,010
	P	0,136*	0,152*	0,951*
APTT	Koef. Korelasi	-0,195	-0,135	0,138
	P	0,221*	0,401*	0,391*
TT	Koef. Korelasi	-0,069	-0,027	0,270
	P	0,669*	0,865*	0,088*
D-dimer	Koef. Korelasi	-0,178	-0,047	-0,048
	P	0,264*	0,769*	0,766*

Ket: \*Uji korelasi *Spearman*

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan sebanyak 85% dari subjek berjenis kelamin laki-laki dan memiliki rerata usia 57 tahun. Hal ini sesuai dengan beberapa literatur dan penelitian sebelumnya yang menyebutkan prevalensi tumor paru lebih tinggi pada laki-laki dan memiliki rata-rata usia diatas 40 tahun. Berdasarkan jenis sel kanker, jenis adenokarsinoma mencapai 75% dari seluruh subjek, dan 25% lainnya memiliki jenis sel skuamous. Pada beberapa penelitian sebelumnya juga menyebutkan prevalensi jenis kanker sel adeno lebih tinggi dari sel skuamous.<sup>4</sup>

Pada penelitian ini, disebutkan PT, INR, D-dimer dan NSE terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai sebelum kemoterapi dibandingkan dengan setelah kemoterapi ( $P < 0,05$ ). Namun, pada variabel APTT, TT, CEA dan Cyfra 21-1 diketahui tidak terdapat perbedaan nilai yang bermakna pada nilai sebelum dan sesudah kemoterapi ( $P > 0,05$ ). Korelasi antara PT dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA, NSE dan hubungan yang moderat pada Cyfra 21-1 dengan nilai  $P$  tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai PT dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Faruk pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan PT akan

memanjang pada keadaan kanker stadium lanjut,<sup>6</sup> dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.<sup>5</sup>

Korelasi antara INR dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA, NSE dan Cyfra 21-1 dengan nilai  $P$  tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai INR dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Faruk pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan INR akan memanjang pada keadaan kanker stadium lanjut dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun<sup>6</sup>, dan penelitian di Amerika Serikat juga menyebutkan INR meningkat setelah pemberian kemoterapi lini pertama pada pasien-pasien kanker payudara<sup>7</sup>.

Korelasi antara APTT dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA dan NSE dengan nilai  $P$  tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai APTT dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan APTT akan memanjang pada keadaan stadium lanjut dengan kemoterapi,<sup>6,8</sup> dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.<sup>5</sup>

Korelasi APTT dengan Cyfra 21-1 memberikan hubungan lurus yang lemah dengan nilai  $P$  tidak bermakna. Hal ini dikarenakan Cyfra 21-1 adalah marker yang kuat terhadap kanker paru tetapi marker ini tidak memiliki nilai korelasi yang kuat pada salah satu jenis histologi kanker paru, tetapi ada penelitian lain menyebutkan marker ini memiliki korelasi pada jenis histologi karsinoma sel skuamous. Pada penelitian ini disebutkan bahwa jenis karsinoma skuamous sel cukup sedikit.<sup>5,9</sup>

Korelasi antara TT dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang kurang berarti pada nilai CEA dan NSE, dengan nilai  $P$  tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai TT dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini

sesuai dengan penelitian sebelumnya pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan TT akan memanjang pada keadaan stadium lanjut dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.<sup>6</sup> Korelasi TT dengan Cyfra 21-1 memberikan hubungan lurus yang lemah dengan nilai *P* tidak bermakna. Diketahui bahwa Cyfra 21-1 adalah marker yang kuat terhadap kanker paru tetapi marker ini tidak memiliki nilai korelasi yang kuat pada salah satu jenis histologi kanker paru, tetapi ada penelitian lain menyebutkan marker ini memiliki korelasi pada jenis histologi karsinoma sel skuamous. Pada penelitian ini disebutkan bahwa jenis karsinoma skuamous sel cukup sedikit.<sup>5,9</sup>

Korelasi antara D-dimer dengan tumor marker memberikan hubungan terbalik yang lemah pada nilai CEA. Selain itu, hubungan D-dimer kurang berarti dengan NSE dan Cyfra 21-1 dengan nilai *P* tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang nyata antara nilai D-dimer dengan nilai tumor marker pasien sesudah kemoterapi. Hasil ini sesuai dengan penelitian di Turki pada pasien dengan kanker yang menjalani kemoterapi menyebutkan D-dimer akan memanjang pada keadaan stadium lanjut dan bila ditemukannya adanya tanda-tanda metastase dan sebagai respon kemoterapi serum tumor marker akan menurun.<sup>5,10</sup>

Pasien kanker yang menjalani kemoterapi akan beresiko meningkatnya kejadian koagulasi 16% dan komplikasi tromboemboli akan meningkat pada 3 bulan pertama kemoterapi.<sup>7</sup> Beberapa literatur juga menyebutkan bahwa kemoterapi akan memperpanjang PT, APTT dan meningkatkan D-dimer setelah kemoterapi dan membaik setelah 7 hari dan kembali seperti sebelum terapi 2 bulan setelah siklus kemoterapi selesai. Penurunan sintesa antikoagulan oleh hati dan penurunan fibronolisis oleh beberapa jaringan dapat terjadi selama kemoterapi.<sup>8</sup> Disimpulkan bahwa adanya hubungan terbalik pada kedua variabel ini.

## KESIMPULAN

Dari 41 pasien KPBSK yang dilakukan kemoterapi di RSUP H. Adam Malik, Medan diketahui

jenis kelamin terbanyak adalah laki laki dengan rerata usia subjek 56,7 tahun dengan 35 subjek diantaranya adalah perokok. Jenis histologi terbanyak adalah adenokarsinoma dengan jenis kemoterapi yang banyak digunakan adalah lini pertama dengan *platinum based therapy* menggunakan Gemitabin dan Karboplatin. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai faal hemostasis dan serum tumor marker sebelum dan sesudah kemoterapi siklus 4 atau 6. Terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna pada nilai faal hemostasis dan serum tumor marker. Hasil yang berbeda terlihat antara APTT dengan Cyfra 21-1 dan TT dengan Cyfra 21-1 dan NSE dengan korelasi positif yang bermakna.

Disarankan agar dilakukannya penelitian baru yang mampu menjelaskan korelasi parameter hemostasis terhadap tumor marker berdasarkan jenis kelamin, usia, jenis histologi sel dan jenis kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Buku ajar Penyakit Dalam FK UI: Dasar-dasar hemostasis dan thrombosis pada kanker. Jakarta: FK UI; 2006
2. U.S. Cancer Statistics-working Group. United State Cancer statistics 1999-2012: incidence and mortality web-based report. Atalanta: Center of diseases Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2015. Available at: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs)
3. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013;11:223-33.
4. Stieber P, Nap M. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in lung cancer. NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Lung Cancer (Section 3P); 2006
5. Molina R, Filella X, Augé JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis:



comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol.* 2003;24:209-18.

6. Tas F, Kilic L, Serilmez M, Keskin S, Sen F, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer. *Respir Med.* 2013;107:451-7.
7. Anthony Letai, David J Kuter. *Cancer, Coagulation and anticoagulation.* Boston: Hematology Oncology Departement; 1999.
8. Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, Marjanovic K, Glavas-Obrovac L. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surg Oncol.* 2010;19:e33-46.
9. Mumbarkar PP, Raste AS, Ghadge MS. Significance of tumor markers in lung cancer. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21:173-6.
10. Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M, Guler A, Ozden E. Prognostic Value of Plasma D-Dimer Levels in Lung Carcinoma. *Tumori Journal.* 2011;97:743-8.