

# Studi Pendahuluan: Profil Peningkatan Kadar PAI-1 pada Pasien Kanker Paru yang Mendapat Kemoterapi

Ria Siska Myrnasari, Triwahju Astuti, Suryanti Dwi Pratiwi

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

## Abstrak

**Latar Belakang:** Kanker paru memiliki angka kematian tertinggi di dunia. Tatalaksana kanker paru memerlukan biomarker untuk mengevaluasi respons kemoterapi. Kadar Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) pada keganasan dengan prognosis buruk  $>14$  ng/ml. Peningkatan kadar PAI-1 berhubungan dengan stadium, metastasis, dan prognosis kanker paru. Pemberian kemoterapi diduga dapat menurunkan kadar PAI-1. Tujuan penelitian ini menganalisa profil kadar PAI-1 pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi siklus ke-3 dan siklus ke-6 serta perubahannya berdasarkan jenis kanker paru dan Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

**Metode:** Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2016 sampai dengan Desember 2017 di RSSA Malang. Desain penelitian adalah kohort terhadap 18 pasien kanker paru. Kadar PAI-1 diukur dengan metode ELISA pada 18 pasien kanker paru stadium III atau IV sebelum (PAI-1 (1)) dan setelah kemoterapi siklus ke-3 (PAI-1(2)), serta 9 pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 (PAI-1 (3)). Rerata kadar PAI-1 disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

**Hasil:** Kadar PAI-1 (1)  $2,151 \pm 0,564$  ng/ml, PAI-1 (2)  $1,951 \pm 0,534$  ng/ml, dan PAI-1 (3)  $1,647 \pm 0,495$  ng/ml. Kadar PAI-1 pada pasien non-small cell lung carcinoma (NSCLC)  $1,658 \pm 0,562$  ng/ml sedangkan pasien small cell lung carcinoma (SCLC)  $1,609 \pm 0,244$  ng/ml. Kadar PAI-1 (2) pada partial response  $1,784 \pm 0,363$  ng/ml, pada stable disease  $1,980 \pm 0,304$  ng/ml, dan progressive disease  $2,020 \pm 0,635$  ng/ml. Sedangkan kadar PAI-1 (3) pada partial response  $1,427 \pm 0,324$  ng/ml dan pada progressive disease  $2,085 \pm 0,532$  ng/ml.

**Kesimpulan:** Kadar PAI-1 pada pasien kanker paru stadium III dan IV setelah kemoterapi lebih rendah dibandingkan sebelum kemoterapi, dan menunjukkan perubahan yang sesuai dengan respon menurut RECIST. Kadar PAI-1 pada NSCLC lebih tinggi dibandingkan SCLC. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 48-56)

**Kata kunci:** kanker paru, kemoterapi, PAI-1, RECIST

## Preliminary Study: Increased Profile of PAI-1 in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy

## Abstract

**Background:** Lung cancer has the highest mortality rate in the world. Lung cancer management requires biomarkers to evaluate the chemotherapy response. Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) in malignancy  $>14$  ng/ml shows poor prognosis. Increased levels of PAI-1 are associated with stage, metastasis, and prognosis of lung cancer. The chemotherapy is thought to decrease PAI-1 levels. The aim this study is analyze the profile of PAI-1 levels before and after 3rd and 6th chemotherapy cycle and their changes by type of lung cancer and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

**Methods:** This research was conducted from December 2016 to December 2017 at RSSA Malang. The study design was a cohort of 18 lung cancer patients. PAI-1 levels were measured by ELISA in 18 lung cancer stage III or IV patients before (PAI-1(1)) and after 3rd chemotherapy cycle (PAI-1(2)), and 9 patients after 6th chemotherapy cycle (PAI-1(3)). Average PAI-1 levels are presented in tables and graphs.

**Result:** PAI-1(1)  $2,151 \pm 0,564$  ng/ml, PAI-1(2)  $1,951 \pm 0,534$  ng/ml, and PAI-1(3)  $1,647 \pm 0,495$  ng/ml. PAI-1 levels in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) were  $1,658 \pm 0,562$  ng/ml and small cell lung carcinoma (SCLC) were  $1,609 \pm 0,244$  ng/ml. Levels of PAI-1(2) in partial response  $1,784 \pm 0,363$  ng/ml, stable disease  $1,980 \pm 0,304$  ng/ml, and progressive disease  $2,020 \pm 0,635$  ng/ml. Levels of PAI-1(3) in the partial response  $1,427 \pm 0,324$  ng/ml and in progressive disease  $2,085 \pm 0,532$  ng/ml.

**Conclusions:** PAI-1 levels in patients with stage III and IV lung cancer after chemotherapy were lower than before chemotherapy, and showed changes corresponding to the response according to RECIST. PAI-1 levels in NSCLC are higher than SCLC. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 48-56)

**Keywords:** lung cancer, chemotherapy, PAI-1, RECIST

---

Korespondensi: Ria Siska Myrnasari

Email: riamyrnasari@gmail.com

## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyakit keganasan tersering di seluruh dunia, dengan angka kematian tertinggi di antara semua penyakit kanker. Insidens kanker paru di Indonesia pada tahun 2014 menempati urutan pertama dari 5 kanker terbanyak pada laki-laki sedangkan pada perempuan, kanker paru menempati urutan keempat terakhir di antara 5 kanker utama.<sup>1,2</sup> Ada kebutuhan mendesak akan biomarker yang dapat membantu pemilihan terapi yang tepat serta *follow up* bagi penderita kanker paru. Peran sistem *Plasminogen Activator* (PA) dalam invasi dan progresi neoplasia masih sangat terbatas pembahasannya.<sup>3</sup> PAI-1 merupakan petanda inflamasi nonspesifik baru dan berperan dalam membantu menentukan progresi, prognosis dan mortalitas penyakit paru dan menjadi penghubung antara mekanisme molekular dan proses inflamasi. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menentukan apakah PAI-1 dapat digunakan untuk memantau terapi dan keputusan panduan terapi.<sup>4,5</sup>

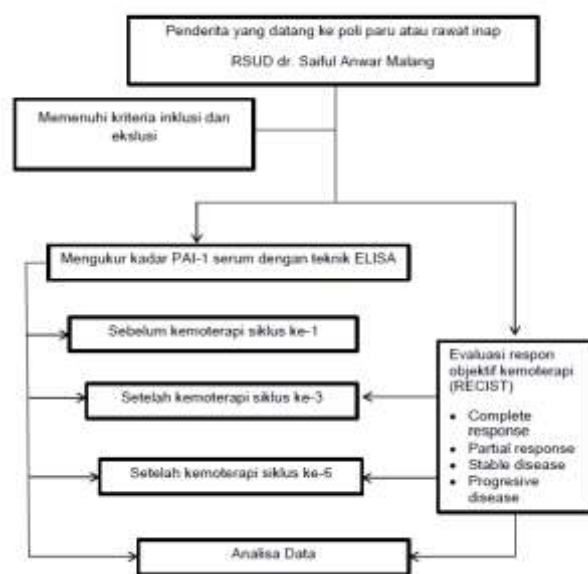
Penelitian yang telah dilakukan di RS Saiful Anwar Malang oleh Hasanah pada tahun 2015 didapatkan penurunan kadar PAI-1 pada pasien kanker paru sesudah kemoterapi 4-6 siklus (Hasanah, 2015). Berdasarkan penelitian tersebut maka diperlukan penelitian lanjutan dengan desain kohort mengenai kadar PAI-1 pasien kanker paru yang mendapat kemoterapi untuk mengetahui apakah sistem uPA dalam hal ini khususnya PAI-1 dapat dijadikan sebagai biomarker untuk monitoring dan evaluasi keberhasilan pemberian kemoterapi.

## METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2016 sampai dengan Desember 2017. Setiap prosedur telah disetujui komite etik dan subjek yang terlibat telah menandatangani *informed consent*. Desain penelitian adalah penelitian kohort terhadap 18 pasien kanker paru yang berobat di RSSA Malang Indonesia. Pasien diikuti dan diukur kadar PAI-1 sebelum dan sesudah kemoterapi ke-3, dan 9 pasien yang bertahan sampai pada pemberian kemoterapi ke-6. Kriteria inklusi meliputi: penderita kanker paru

*Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) stadium III dan IV ataupun *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) yang belum mendapat kemoterapi kemudian diikuti sampai dengan penderita mendapat kemoterapi siklus ke-3 dan ke-6, berusia  $\geq 40$  tahun. Kriteria eksklusi meliputi: penderita kanker paru yang belum tegak histopatologinya, penderita kanker paru dengan gejala infeksi, menderita diabetes mellitus, serta disertai penyakit kardiovaskuler.

Prosedur pengambilan dan pengumpulan data mengikuti alur yang ditunjukkan pada gambar 1. Data yang diperoleh dicatat pada lembar penelitian kemudian diolah dan dilakukan analisis serta interpretasi. Analisa data hasil penelitian dilakukan dengan menggunakan uji statistik *t-test* dan *anova two way*. Analisa statistik menggunakan SPSS seri 21.



Gambar 1. Alur penelitian

## HASIL

Penelitian ini melibatkan 18 pasien kanker paru yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 18 pasien kanker paru yang diikuti sejak sebelum kemoterapi pertama sampai kemoterapi siklus ketiga, dan dari 18 pasien tersebut, tersisa 9 pasien kanker paru yang diikuti sampai dengan kemoterapi siklus keenam. Berdasarkan jenis kanker paru, terdapat 15 pasien NSCLC (83,3%) dan 3 pasien SCLC (16,7%). Berdasarkan stadium kanker paru, jenis NSCLC terdiri dari 3 pasien (16,7%)

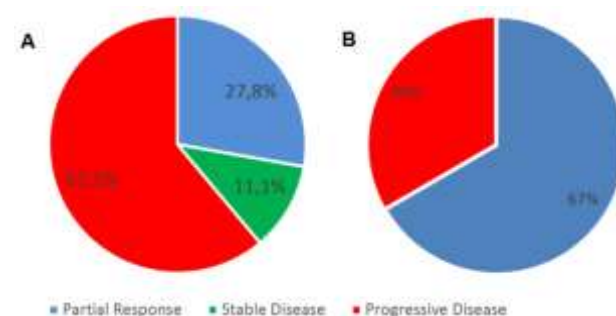
stadium IIIA, 2 pasien (11,1%) stadium IIIB, dan 10 pasien (55,5%) stadium IV; sedangkan jenis SCLC yang terdiri dari 3 pasien (16,7%) berada pada stadium IV (*extensive stage*). Karakteristik dari subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik data dasar 18 pasien kanker paru

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	88,9%
Perempuan	2	11,1%
Usia (tahun)		
40-49	3	16,7%
50-59	5	27,8%
60-69	6	33,3%
70-79	2	11,1%
80-89	2	11,1%
Keturunan kanker (genetik)		
Ada	2	11,1%
Tidak ada	16	88,9%
Pendidikan		
SD	3	16,7%
SMP	5	27,7%
SMA/STM/PGA/SPG	8	44,4%
D1	1	5,6%
S1	1	5,6%
Pekerjaan		
Petani	7	38,9%
PNS/Pensiunan PNS	3	16,7%
Pembuat mebel	1	5,6%
Cleaning service	1	5,6%
Karyawan pabrik kertas	1	5,6%
Mekanik rel KA	1	5,6%
Kurir barang (ekspedisi)	1	5,6%
Tukang bangunan	1	5,6%
Peternak burung	1	5,6%
Ibu rumah tangga	1	5,6%
Riwayat Merokok		
Perokok aktif	13	72,2%
Perokok pasif	5	27,8%
Tidak merokok	0	0%
Indeks Brinkman		
Ringan (0-199)	2	15,38
Sedang (200-599)	6	46,15
Berat (>600)	5	38,46
Jenis Kanker Paru		
NSCLC	15	83,3
SCLC	3	16,7
Histopatologi		
Non-small cell lung cancer (NSCLC)		
Adenocarcinoma	9	50,0
Squamous cell carcinoma	5	27,2
Large cell carcinoma	1	5,6
Small cell lung cancer (SCLC)	3	16,1
Stadium		
Non-small cell lung cancer (NSCLC)		
IIIA	3	16,7
IIIB	2	11,1
IV	10	55,5
Small cel lung cancer (SCLC)		
IV ( <i>extensive stage</i> )	3	16,7

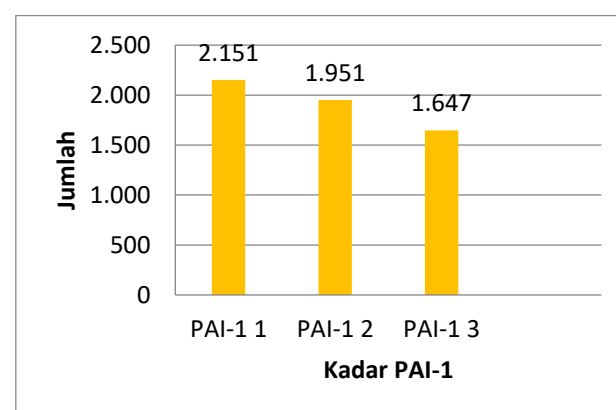
Pasien kanker paru yang telah mendapatkan kemoterapi baik kemoterapi ke-3 maupun ke-6 dilakukan evaluasi dengan menilai respon objektif berdasarkan RECIST. Setelah kemoterapi siklus ke-3, didapatkan respons kemoterapi berdasarkan

RECIST sebagai berikut: tidak ada pasien yang mencapai *complete response* (CR); 5 pasien (27,8%) *partial response* (PR); 2 pasien (11,1%) *stable disease* (SD); dan 11 pasien (61,1%) menjadi *progressive disease* (PD). Sedangkan respons kemoterapi berdasarkan RECIST pada pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 adalah sebagai berikut: tidak ada pasien yang mencapai CR, 6 pasien (66,7%) PR, tidak terdapat SD, dan 3 pasien (33,3%) menjadi PD; seperti yang tergambar pada Gambar 2.



Gambar 2. Respons kemoterapi berdasarkan RECIST setelah kemoterapi siklus ke-3 (A) dan siklus ke-6 (B)

Gambar 3 menunjukkan kadar PAI-1 pada 18 pasien kanker paru yang mengalami penurunan sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi siklus ke-3 dan setelah kemoterapi siklus ke-6.



Gambar 3. Kadar PAI-1 pada pasien kanker paru sebelum kemoterapi

Rerata kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) ditunjukkan pada Tabel 2. Kadar PAI-1 pasien kanker paru sebelum menjalani kemoterapi adalah  $2,151 \pm 0,564$  ng/ml, setelah kemoterapi siklus ke-3 sebesar  $1,951 \pm 0,534$  ng/ml, dan  $1,647 \pm 0,495$  ng/ml setelah kemoterapi siklus ke-6. Terjadi penurunan kadar PAI-1 setelah kemoterapi.

Tabel 3. Kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada pasien kanker paru setelah kemoterapi siklus ke-3 dan ke-6

RECIST setelah kemoterapi	PAI-1 (1) (ng/ml) (Rerata±SD)	PAI-1 (2) (ng/ml) (Rerata±SD)	PAI-1 (3) (ng/ml) (Rerata±SD)
Ke-3 (n=18)			
Complete Response (n = 0)	-	-	-
Partial Response (n = 5)	1,740±0,771	1,784±0,363	-
Stable Disease (n = 2)	2,359±0,174	1,980±0,304	-
Progressive Disease (n = 11)	2,300±0,428	2,020±0,635	-
Ke-6 (n=9)			
Complete Response (n = 0)	-	-	-
Partial Response (n = 6)	1,686±0,745	1,735±0,468	1,427±0,324
Stable Disease (n = 0)	-	-	-
Progressive Disease (n = 3)	2,333±0,211	2,204±0,440	2,085±0,532

Tabel 2. Spektrum kadar PAI-1 sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi siklus ke-3, dan siklus ke-6

Kadar PAI-1 (Rerata±SD)	PAI-1 (1) (ng/ml) (n = 18)	PAI-1 (2) (ng/ml) (n = 18)	PAI-1 (3) (ng/ml) (n = 9)
Kanker Paru	2,151±0,564	1,951±0,534	1,647±0,495
NSCLC	2,208±0,577	1,990±0,571	1,658±0,562
SCLC	1,862±0,477	1,753±0,271	1,609±0,244

Kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) berdasarkan jenis kanker paru juga dirangkum dalam Tabel 2. Rerata kadar PAI-1(1) pada pasien NSCLC 2,208±0,577 ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah 1,862±0,477 ng/ml. Rerata kadar PAI-1(2) pada pasien NSCLC 2,208±0,577 sedangkan pada pasien SCLC adalah 1,753±0,271 ng/ml; dan rerata kadar PAI-1(3) pada pasien NSCLC 1,647±0,495 ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah 1,609±0,244 ng/ml. Hasil yang didapatkan dari data penelitian menunjukkan kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien NSCLC lebih tinggi dibanding kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien SCLC.

Nilai PAI-1(1), dan PAI-1(2) berdasarkan RECIST pada pasien sebelum kemoterapi dan setelah kemoterapi siklus ke-3 dijelaskan dalam tabel 3. Setelah kemoterapi siklus ke-3, tidak ada pasien yang mencapai *complete response*. Pada 5 pasien didapatkan RECIST *partial response* dengan kadar PAI-1(1) 1,740±0,771 ng/ml dan PAI-1(2) 1,784±0,363 ng/ml. Pada 2 pasien lainnya didapatkan RECIST *stable disease* dengan kadar PAI-1(1) 2,359±0,174 ng/ml dan PAI-1(2) 1,980±0,304 ng/ml. Sedangkan pada 11 pasien didapatkan RECIST *progressive disease* dengan kadar PAI-1(1) 2,300±0,428 ng/ml dan PAI-1(2) 2,020±0,635 ng/ml.

Nilai PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) berdasarkan RECIST pada pasien setelah

kemoterapi siklus ke-6 juga dijelaskan dalam tabel 3, pada tabel tersebut dapat dilihat tidak ada pasien dengan RECIST *complete response* dan *stable disease* setelah kemoterapi siklus ke-6. Pada 6 pasien didapatkan RECIST *partial response* dengan kadar PAI-1(1) 1,686±0,745 ng/ml, PAI-1(2) 1,735±0,468 ng/ml, dan PAI-1(3) 1,427±0,324 ng/ml. Pada 3 pasien lainnya didapatkan RECIST *progressive disease* dengan kadar PAI-1(1) 2,333±0,211 ng/ml, PAI-1(2) 2,204±0,440 ng/ml, dan PAI-1(3) 2,085±0,532 ng/ml.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin pada studi ini, jumlah laki-laki yang menderita kanker paru lebih banyak daripada perempuan yaitu laki-laki sebanyak 16 orang (88,9%) dan perempuan sebanyak 2 orang (11,1%). Hal ini sesuai dengan data epidemiologi, dimana risiko terjadinya kanker paru sekitar 4 kali lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.<sup>7</sup> WHO pada tahun 2014 mencatat insidens kanker paru di Indonesia dimana terdapat 25.322 kasus baru pada laki-laki dan 9.374 kasus baru pada perempuan, sehingga kanker paru menempati urutan pertama dari 5 kanker terbanyak pada laki-laki sedangkan pada perempuan, kanker paru menempati urutan keempat dari 5 kanker terbanyak pada perempuan.<sup>1</sup>

Berdasarkan karakteristik usia pada studi ini, penderita kanker paru terbanyak berusia 60-69 tahun yaitu sebanyak 6 orang (33,3%). Hal ini sesuai dengan literatur bahwa setelah usia 40 tahun, risiko menderita kanker paru meningkat setiap tahunnya.<sup>2</sup>

Pada studi ini, dari anamnesa didapatkan 2 pasien (11,1%) memiliki riwayat keturunan kanker

sedangkan 16 pasien lainnya (88,9%) tidak memiliki riwayat keturunan kanker. Tidak semua kanker paru mempunyai dasar keturunan kanker, sebab terdapat beberapa kanker yang terjadi secara sporadis atau tanpa ada riwayat keluarga yang menderita kanker. Kanker tersebut bukan diakibatkan mutasi pada *germline* atau gen yang rentan terhadap kanker, akan tetapi lebih disebabkan oleh perubahan genetik somatik yang didapat.<sup>3,4</sup>

Berdasarkan latar belakang pendidikan pada studi ini, pendidikan terakhir pasien kanker paru yang terbanyak adalah SMA atau yang sederajat yaitu sebanyak 8 orang (44,4%). Latar belakang pendidikan juga berperan sebagai salah satu faktor yang meningkatkan kejadian merokok pada remaja yang pada akhirnya dapat meningkatkan insidens kanker paru. Hal ini sesuai dengan penelitian mengenai determinan perilaku merokok pada remaja yang diteliti oleh Alamsyah dan Nopianto, yang mendapatkan hasil sebagai berikut: siswa yang memiliki pengetahuan rendah merupakan faktor risiko perilaku merokok; siswa yang tidak mengikuti kegiatan ekstrakurikuler di sekolah berisiko lebih tinggi berperilaku merokok dibanding siswa yang mengikuti kegiatan ekstrakurikuler; dan sebagian besar remaja berperilaku merokok karena terpapar iklan rokok.<sup>5</sup> Data pada studi ini juga sesuai dengan Risesdas tahun 2013 yaitu bahwa angka perokok setiap hari tertinggi terdapat pada tamatan SMA sebesar 28,7%.<sup>6</sup>

Berdasarkan riwayat pekerjaan pada studi ini, mayoritas pasien bekerja sebagai petani yaitu sebanyak 7 orang (38,9%). Indonesia merupakan negara agraris dimana sektor pertanian berperan penting untuk perekonomian nasional. Hal ini dapat ditunjukkan dari banyaknya penduduk atau tenaga kerja yang hidup atau bekerja dalam sektor pertanian. Untuk meningkatkan mutu dan produksi pertanian digunakan pestisida, dimana pestisida merupakan bahan kimia yang berguna tetapi juga dapat berdampak buruk diantaranya adalah kanker paru.<sup>7,8,9</sup> Selain akibat pestisida, data dari Risesdas tahun 2013 menyatakan bahwa petani merupakan perokok setiap hari yang tertinggi yaitu sebesar

44,5% dibandingkan mereka yang tidak bekerja, pegawai maupun wiraswasta.<sup>6</sup>

Berdasarkan riwayat merokok pada studi ini, terdapat 13 pasien (72,2%) yang merupakan perokok aktif dengan indeks Brinkman terbanyak pada kelompok sedang (200-599 batang rokok/tahun) yaitu sebanyak 6 orang (46,15%). Seperti yang telah diketahui bersama, merokok merupakan faktor risiko terpenting penyebab kanker paru. Asap rokok mengandung lebih dari 300 bahan kimia dimana 40 di antaranya dikenal sebagai karsinogenik poten antara lain NNK (*Nicotine-derived Nitrosamine Ketone*) dan PAH (*Poly-cyclic Aromatic Hydrocarbons*) yang dapat menginduksi karsinoma paru.<sup>3</sup>

Pada studi ini, terdapat 5 pasien (27,8%) yang merupakan perokok pasif. Data pada studi ini sesuai dengan data dari *American Cancer Society* yang menyatakan bahwa 20% penderita kanker paru di Amerika Serikat tidak pernah merokok.<sup>10</sup> Beberapa etiologi kanker paru pada bukan perokok antara lain usia, *enviromental tobacco smoke* atau perokok pasif, asap masakan, diet, kerentanan genetik yang diturunkan, paparan karsinogen di tempat kerja dan lingkungan, faktor hormonal, penyakit paru yang telah ada sebelumnya, dan virus onkogenik.<sup>11</sup>

Untuk kepentingan pemilihan jenis terapi, kanker paru secara umum terbagi menjadi 2 jenis, yaitu NSCLC dan SCLC. Jenis NSCLC merupakan jenis yang terbanyak yaitu meliputi 87% dari seluruh kanker paru.<sup>12,13,14</sup> Sesuai dengan literatur, jenis kanker paru pada studi ini terdiri dari 15 pasien NSCLC (83,3%) dan 3 pasien SCLC (16,7%). Hal ini juga sesuai dengan profil tumor tahun 2015 di Irna 1 RS Saiful Anwar, Malang dimana terdapat kanker paru jenis NSCLC sebesar 85% dan jenis SCLC sebesar 15%.<sup>15</sup>

Pada studi ini, gambaran histopatologi pasien dengan jenis NSCLC terdiri dari 9 pasien (50%) *adenocarcinoma*, 5 pasien (27,2%) *squamous cell carcinoma*, dan 1 pasien (5,6%) *large cell carcinoma*, sedangkan jenis SCLC terdiri dari 3 pasien (16,7%). Berdasarkan literatur, yang termasuk dalam NSCLC antara lain adenokarsinoma, *squamous cell*



*carcinoma*, dan *large cell carcinoma*; dimana *adenocarcinoma* mewakili 40% dan *squamous cell carcinoma* mewakili 20-30%; sedangkan jenis SCLC mewakili 15% dari keseluruhan kanker paru.<sup>12,14</sup>

Berdasarkan stadium kanker paru pada studi ini, jenis NSCLC terdiri dari 3 pasien (16,7%) stadium IIIA, 2 pasien (11,1%) stadium IIIB, dan 10 pasien (55,5%) stadium IV; sedangkan jenis SCLC yang terdiri dari 3 pasien (16,7%) berada pada stadium IV (*extensive stage*). Pada studi ini, baik pada NSCLC maupun SCLC, stadium terbanyak adalah stadium IV. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu penderita, walaupun pada kenyataannya, gambaran kasus terbanyak adalah penderita datang di saat stadium penyakit sudah lanjut karena gejala kanker paru yang tidak spesifik.<sup>13</sup> Secara umum di Indonesia, kasus kanker paru terdiagnosis ketika penyakit telah berada pada stadium lanjut, demikian juga berdasarkan profil tumor tahun 2015 di Irna 1 RS Saiful Anwar, Malang, stadium IV merupakan stadium terbanyak pada saat pasien datang berobat yaitu sebesar 92,7%.<sup>15</sup>

Studi ini mendata respons objektif kemoterapi pasien berdasarkan RECIST, baik setelah kemoterapi siklus ke-3 maupun siklus ke-6. Pada studi ini, digunakan RECIST PDPI, yaitu 1. Respons komplit (*complete response*, CR) bila pada evaluasi, tumor hilang 100% dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu; 2. Respons sebagian (*partial response*, PR) bila pengurangan ukuran tumor >50% tetapi <100%; 3. Menetap (*stable disease*, SD) bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25% tetapi <50%; dan 4. Tumor progresif (*progressive disease*, PD) bila terjadi penambahan ukuran tumor <25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.<sup>13</sup>

Pada studi ini, terdapat 18 pasien yang telah menjalani kemoterapi siklus ke-3 dengan evaluasi respons kemoterapi berdasarkan RECIST sebagai berikut: 5 pasien PR (27,8%), 2 pasien SD (11,1%), dan 11 pasien PD (61,1%). Dari 18 pasien yang diikuti, terdapat 9 pasien yang meninggal dunia setelah kemoterapi siklus ke-3 dengan RECIST sebagai berikut: 1 PR, 2 SD, dan 6 PD. Dengan

demikian, hanya 9 pasien yang dapat diikuti dan berhasil menyelesaikan kemoterapi hingga siklus ke-6. Adapun evaluasi respons kemoterapi berdasarkan RECIST setelah kemoterapi siklus ke-6 (dibandingkan dengan CT scan toraks awal sebelum kemoterapi) sebagai berikut: 6 pasien PR (66,7%) dan 3 pasien PD (33,3%). Pasien kanker paru pada umumnya berobat pada stadium yang sudah lanjut, dimana sesuai dengan studi ini, tidak ada pasien yang mencapai *complete response* berdasarkan RECIST baik setelah kemoterapi siklus ke-3 maupun siklus ke-6, karena sejak awal pasien sudah berada pada stadium lanjut (mayoritas stadium IV), dimana tujuan pengobatan Berdasarkan literatur kemoterapi pada stadium lanjut bukan lagi sebagai terapi kuratif melainkan paliatif.<sup>16, 17</sup>

PAI-1 telah diajukan sebagai marker prognostik yang berhubungan dengan prognosis buruk pada banyak kanker, dan mampu secara optimal membedakan antara pasien berisiko tinggi dan berisiko rendah<sup>18</sup>, walaupun Offersen *et al.* pernah berpendapat sebaliknya, bahwa uPA dan PAI-1 tidak dapat memberikan informasi prognostik.<sup>19</sup> Berdasarkan literatur, pasien berisiko rendah adalah pasien dengan kadar uPA dan PAI-1 yang rendah (uPA  $\leq 3$  ng/mg dan PAI-1  $\leq 14$  ng/mg). Pada kelompok pasien ini tidak diberikan terapi sistemik adjuvan dan menunjukkan prognosis yang sangat baik dengan 10-year *disease-free survival* (DSF) sebesar 87%. Sedangkan prognosis buruk didapatkan pada pasien dengan kadar uPA > 3 ng/mg dan/atau PAI-1 > 14 ng/mg. Sementara Ferroni *et al* (2014) menetapkan nilai prognostik plasma PAI-1 > 30 ng/ml mempunyai prognosis yang buruk berdasarkan *Overall Survival* dan *Relapse-Free Survival*.<sup>20,21</sup>

Pada studi ini, dilakukan pengukuran kadar PAI-1 (1), (2) dan (3) pada serum darah pasien dengan hasil sebagai berikut: PAI-1(1)  $2,151 \pm 0,564$  ng/ml, PAI-1(2)  $1,951 \pm 0,534$  ng/ml, dan PAI-1(3)  $1,647 \pm 0,495$  ng/ml. Berdasarkan jenis kankernya maka rerata kadar PAI-1 yang diperoleh adalah PAI-1(1) pada pasien NSCLC  $2,208 \pm 0,577$  ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah  $1,862 \pm 0,477$

ng/ml. Rerata kadar PAI-1(2) pada pasien NSCLC  $1,990 \pm 0,571$  ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah  $1,753 \pm 0,271$  ng/ml; dan rerata kadar PAI-1(3) pada pasien NSCLC  $1,658 \pm 0,562$  ng/ml sedangkan pada pasien SCLC adalah  $1,609 \pm 0,244$  ng/ml. Hasil yang didapatkan dari data penelitian menunjukkan kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien NSCLC lebih tinggi dibanding kadar PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) pada pasien SCLC. Selain itu tampak penurunan kadar PAI-1 setelah pemberian kemoterapi. Kadar PAI-1 pada studi ini sesuai dengan studi yang telah dilakukan oleh Hasanah pada tahun 2015, dimana terjadi penurunan yang bermakna kadar suPAR dan PAI-1 pada pasien kanker paru sesudah kemoterapi 4-6 siklus.<sup>22</sup>

Penurunan kadar PAI-1 setelah kemoterapi pada studi ini sesuai dengan hipotesis penelitian kami, yaitu didapatkan kadar PAI-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan sebelum kemoterapi, meskipun tidak bermakna.

Pada studi ini, peneliti ingin mengetahui kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada pasien kanker paru sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi siklus ke-3, dan siklus ke-6. Dari 18 pasien yang menjalani kemoterapi sampai siklus ke-3, didapatkan respons objektif berdasarkan RECIST sebagai berikut: 5 pasien PR, 2 pasien SD, dan 11 pasien PD. Kemudian dari 18 pasien tersebut, tersisa 9 pasien yang menyelesaikan kemoterapi sampai siklus ke-6 dengan hasil RECIST (dibandingkan dengan CT scan toraks awal sebelum kemoterapi), yaitu 6 pasien PR dan 3 pasien PD.

Berdasarkan analisis *t-test*, didapatkan bahwa ada perbedaan nilai namun tidak bermakna antara kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi siklus ke-3, maupun sebelum dan setelah kemoterapi siklus ke-6 ( $P > 0,05$ ). Kadar PAI-1 berdasarkan RECIST pada studi ini sesuai dengan hipotesis penelitian kami, yaitu pada pasien kanker paru sesudah kemoterapi dengan respons yang lebih baik didapatkan penurunan kadar PAI-1 dibandingkan dengan respons yang kurang baik. Saat ini, respons kemoterapi dinilai secara radiologis, biasanya

dengan CT scan atau MRI. Kriteria respons untuk tumor solid yang diterapi dengan agen sitotoksik adalah kriteria RECIST, yaitu berdasarkan perubahan ukuran tumor. Tetapi kriteria RECIST menjadi tidak sesuai pada beberapa situasi, antara lain kanker yang sudah menyebar sampai ke pleura menjadi sulit untuk diukur. Pada keadaan tersebut, kriteria RECIST tidak dapat membantu dalam menilai respons terapi.<sup>23</sup>

Di samping itu, pasien kanker paru pada umumnya berobat pada stadium yang sudah lanjut, dimana sesuai dengan studi ini, tidak ada pasien yang mencapai *complete response* berdasarkan RECIST. Dimana tujuan pengobatan kemoterapi pada stadium lanjut bukan lagi sebagai terapi kuratif melainkan paliatif, yaitu untuk mengurangi atau menghilangkan gejala yang diakibatkan oleh perkembangan sel kanker sehingga diharapkan akan meningkatkan kualitas hidup penderita kanker paru.<sup>16,17</sup>

Offersen *et al.* melaporkan bahwa uPA dan PAI-1 tidak berhubungan dengan parameter klinis maupun patologis (jenis histopatologi), stadium (klasifikasi T dan N), dan usia), serta harapan hidup pasien secara keseluruhan. Komponen sistem aktivasi plasminogen hanya merupakan beberapa faktor yang berperan selama perkembangan tumor, sehingga dapat disimpulkan masih banyak faktor lain yang berperan selama perkembangan tumor.<sup>19</sup>

Pada penelitian ini didapatkan penurunan pada kadar PAI-1 pasien kanker paru stadium III dan IV setelah kemoterapi siklus ke-3 dan siklus ke-6 dibandingkan sebelum kemoterapi. Rerata kadar PAI-1 setelah kemoterapi tidak menunjukkan perubahan yang sesuai dengan respons menurut RECIST.

## KESIMPULAN

Respons kemoterapi berdasarkan RECIST pada pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 adalah tidak ada pasien yang mencapai CR, PR, tidak terdapat SD, dan menjadi PD. Rerata kadar PAI-1(2) pada pasien NSCLC lebih tinggi dibandingkan pasien SCLC. Rerata kadar PAI-1(3) pada pasien NSCLC

lebih tinggi dibandingkan pasien SCLC. Nilai PAI-1(1), PAI-1(2), dan PAI-1(3) berdasarkan RECIST pada pasien setelah kemoterapi siklus ke-6 terlihat tidak ada pasien dengan RECIST *complete response* dan *stable disease*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Cancer Country Profiles 2014: Indonesia. 2014. Available from: [http://www.who.int/cancer/country-profiles/idn\\_en.pdf](http://www.who.int/cancer/country-profiles/idn_en.pdf).
2. Jusuf A, Yahya WS, Hermansyah E. Epidemiologi Kanker Paru: *Dasar-Dasar Diagnosis Kanker Paru*. Edisi I. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press); 2017: p. 1-9.
3. Dang T, Carbone D. Cancer of the Lung. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 8th Ed. Lippicott Williams & Wilkins; 2008; p. 887-966.
4. Taufik FF, Susanto AD, Simarmata E, Faisal HD, Jusuf A. Faktor Risiko Kanker Paru. *Dasar-Dasar Diagnosis Kanker Paru*. Edisi I. Jakarta: Universitas Indonesia (UD Press); 2017: p. 11-23.
5. Alamsyah A, Nopianto. Determinan Perilaku Merokok pada Remaja. *Journal Endurance*. 2017; 2(1):25-30. Available from: <http://ejournal.kopertis10.or.id/index.php/endurance/article/view/1372>.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemkes RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Kemkes RI. Jakarta. 2013: Hal. 134. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/genreneral/Hasil%20Risikesdas%202013.pdf>.
7. Sulistyoningrum SC. *Gangguan Kesehatan Akut Petani Pekerja Akibat Pestisida di Desa Kedung Rejo Kecamatan Megaluh Kabupaten Jombang*. [Skripsi]. Tidak diterbitkan, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. 2008. Available from: [https://repository.usd.ac.id/2458/2/038114048\\_Full.pdf](https://repository.usd.ac.id/2458/2/038114048_Full.pdf).
8. Yuantari MG. *Dampak Pestisida Organoklorin terhadap Kesehatan Manusia dan Lingkungan serta Penanggulangannya*. Makalah disajikan dalam Seminar Nasional "Peran Kesehatan Masyarakat dalam Pencapaian MDG's di Indonesia" di Semarang, 12 April 2011. Available from: <http://www.kelair.bppt.go.id/Sitpa/Artikel/Artikel/OCsRev.pdf>.
9. Freeman LE. Pesticides and cancer: *World Cancer Report WHO 2014*, (Online) 2014. p. 157. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
10. American Cancer Society. *Lung Cancer Risks for Non-smokers*, (Online) 2017. Available from: <https://www.cancer.org/latest-news/why-lung-cancer-strikes-nonsmokers.html>.
11. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar S. Lung cancer in never smokers Epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal*. 2012; 32 (suppl 1): S69-S84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485693/>.
12. Brambilla E, Travis WD. Lung Cancer: *World Cancer Report WHO 2014*, (Online) 2014. p.350-361. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
13. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Kanker Paru (Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil): Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia; 2016: p. 1-50.
14. Grapatsas K, Leivaditis V, Tsilogianni Z, Haussmann E, Kaplunov V, Dahm M, *et al*. Epidemiology, risk factors, symptomatology, TNM classification of Non Small Cell Lung Cancer. An overview while waiting the 8<sup>th</sup> TNM classification. *Oncomedicine*. 2017; 2:14-23. Available from: <http://www.oncm.org/v02p0014.htm>.



15. Listyoko AS, Herman, Adhi F, Merdekawati RD. *Profil Tumor Paru pada IRNA 1 RS Saiful Anwar Malang Tahun 2015*. Makalah disajikan dalam Presentasi Profil Tumor 2015, SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUB RSSA, Malang, 21 Desember 2017.
16. Jusuf A, Syahrudin E, Hudoyo A. Kemoterapi Kanker Paru. *J Respir Indo*. 2009; 29: 219-27. Available from: <http://jurnalrespirologi.org/jurnal/Okto09JRI/Kemoterapi%20paru%20last%20check10.pdf>.
17. Ferrel B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative Care in Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. 2011; 91(2):403-ix. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655433/>.
18. Magnussen S., Rikardsen O.G., Hadler-Olsen E., Uhlin-Hansen L., Steigen S.E., Svineng G. 2014. Urokinase Plasminogen Activator Receptor (uPAR) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Are Potential Predictive Biomarkers in Early Stage Oral Squamous Cell Carcinomas (OSCC). *PLoS ONE*. 9(7): e101895.
19. Offersen BV, Pfeiffer P, Andreasen P, Overgaard J. Urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1 in nonsmall-cell lung cancer: Relation to prognosis and angiogenesis. *Lung Cancer*. 2006; 56: 43-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207889>.
20. Duffy M.J., McGowan P., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. 2014. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Research*, 16:428.
21. Ferroni P., Roselli M., Portarena I., Formica V., Riondino S., LaFarina F., et al. 2014. Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Levels in Breast Cancer – Relationship with Clinical Outcome. *Anticancer Research* 34: 1153-62.
22. Hasanah M. Kadar suPAR dan PAI-1 pada Pasien Kanker Paru Sebelum dan Sesudah Kemoterapi. [Tugas Akhir]. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. 2015
23. Amin S, Bathe OF. Response biomarkers: re-envisioning the approach to tailoring drug therapy for cancer. *BMC Cancer*. 2016; 16: 850. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814715>.