

## Original Research

## HUBUNGAN KADAR *CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN* (CEA) DENGAN SUBTIPE HISTOLOGI KANKER PARU DI RSUD ABDUL WAHAB SJAHRANIE SAMARINDA

Muhammad Imaduddin Nur Ichsan<sup>a</sup>, Rahmat Bakhtiar<sup>b</sup>, Emil Baktiar Moerad<sup>c</sup>, Hadi Irawiraman<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>b</sup>Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>c</sup>Laboratorium Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>d</sup>Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

Korespondensi: mini.ichsan@gmail.com

### Abstrak

Kanker paru merupakan penyakit utama keganasan dan memiliki jumlah kematian terbesar di dunia. Kanker paru dibagi menjadi dua kelompok, yakni *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC). NSCLC memiliki jenis antara lain *adenocarcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *large cell carcinoma*. Penggunaan CEA (*carcinoembryonic antigen*) sebagai penunjang diagnosis non-invasif dapat digunakan untuk skrining kanker, prognostik dan indikator prediktif terapi. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui apakah terdapat hubungan kadar CEA sebelum dilakukan terapi dengan sub tipe histologi kanker paru di RSUD Abdul Wahab Sjahrani Samarinda. Penelitian *cross sectional* dilakukan pada 114 pasien kanker paru yang didiagnosis dengan pemeriksaan patologi anatomi. Kadar kuantitatif CEA dan sub tipe kanker paru merupakan variabel penelitian. Data dianalisis secara univariat dan bivariat dengan *fisher exact test*. Sub tipe terbanyak adalah *non-small cell lung cancer* (NSCLC) dengan jenis *adenocarcinoma*, dan kadar CEA  $\geq 5$ ng/dl lebih banyak ditemukan. Stadium IV paling sering ditemukan saat terdiagnosis. Komplikasi terbanyak adalah efusi pleura. Analisis hubungan kadar CEA dengan sub tipe histologi kanker paru menunjukkan *p-value* sebesar 0,439 ( $\alpha > 0,05$ ). Terdapat hubungan kadar kuantitatif CEA penderita kanker paru sebelum dilakukan terapi dengan sub tipe histologi kanker paru di RSUD Abdul Wahab Sjahrani Samarinda.

**Kata kunci:** *carcinoembryonic antigen*, kanker paru, NSCLC, SCLC.

### Abstract

Lung cancer becomes a major malignancy and has the largest number of death in the world. Lung cancer is divided into small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC's types, including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma. Measurement of CEA (*carcinoembryonic antigen*) as a supporting non-invasive diagnosis can be used for cancer screening, prognostic and predictive indicators of therapy. The purpose of this study is to determine whether there is a relationship between CEA levels before treatment with the histological subtype of lung cancer in Abdul Wahab Sjahrani Hospital Samarinda. A cross-sectional study of lung cancer patients diagnosed histopathologically were conducted on 114 patients. Quantitative levels of CEA and lung cancer subtypes were research variables. Data were analyzed univariately and bivariate with Fisher exact test. The mean of the patient's age was 56.37 ( $\pm 10.94$  years old), and most were male (64%). The most

common subtype was non-small cell lung cancer (NSCLC) with the type of adenocarcinoma, and CEA levels  $\geq 5\text{ng/dl}$  were more common. Stage IV was most often found when diagnosed. The most complication was pleural effusion. Analysis of CEA levels' relationship to the histological subtypes of lung cancer showed a p-value of 0.439 ( $\alpha > 0.05$ ). There was also sex-related to the histological subtype of lung cancer ( $p = 0.023$ ). There is no relationship between CEA's quantitative level for lung cancer patients before treatment with lung cancer histology subtypes at Abdul Wahab Sjahranie Hospital Samarinda.

**Key words:** carcinoembryonic antigen, lung cancer, NSCLC, SCL

## PENDAHULUAN

Kanker paru adalah suatu penyakit keganasan di dunia yang mencapai hingga 13 persen dari seluruh kanker yang terdiagnosis dan diperkirakan terjadi 1,2 juta kematian per tahun di seluruh dunia. Pada 2018 terjadi peningkatan angka kematian, yakni 1,8 juta kematian di dunia yang diakibatkan oleh kanker paru.<sup>1-3</sup> Di negara berkembang, kanker paru juga menjadi isu utama penyakit keganasan dan Indonesia masuk dalam 5 besar negara dengan kasus kanker paru terbanyak di Asia.<sup>4</sup>

Menurut Abbas, Aster & Kumar, kanker paru dibagi atas subtipe *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC), yang memiliki jenis *adenocarcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *large cell carcinoma*.<sup>5</sup> Kelompok NSCLC menyumbang 85% dari seluruh subtipe kanker paru. Namun SCLC adalah keganasan dengan prognosis yang paling buruk dari subtipe lainnya.<sup>6,7</sup>

Seiring meningkatnya kasus kanker, peneliti dan klinisi mengusahakan berbagai cara untuk mendiagnosis dan terapi. Ahli patologi biasanya mengidentifikasi perubahan yang terjadi secara makroskopik dan mikroskopik. Salah satu parameter dalam mengidentifikasi kanker paru adalah dengan melihat penanda tumor. Sel-sel kanker melepaskan banyak protein dan makromolekul lain ke dalam cairan ekstraseluler melalui sekresi yang dapat berfungsi sebagai *tumor marker* atau penanda tumor.<sup>5,7,8</sup>

*Carcinoembryonic antigen* (CEA) adalah salah satu *tumor marker* atau penanda tumor pada kanker paru yang digunakan sebagai alat penunjang diagnosis non-invasif dengan harga yang relatif murah. Secara umum berguna untuk screening kanker, prognostik, monitoring dan

indikator prediktif terapi.<sup>9-11</sup> CEA adalah monomer dari kelompok heterogen-glikoprotein dengan perbandingan protein terhadap karbohidrat dapat bervariasi dari 1:1 hingga 1:5 dalam CEA yang berasal dari berbagai tumor. CEA memiliki berat molekul 200 kDa. CEA berasal dari kelas gen onkofetal yang diekspresikan dalam sel yang berkembang dalam periode perkembangan embrionik dan fetus pada minggu ke 9-14. CEA diekspresikan dalam jaringan usus, hepar, pankreas dan janin. Kemudian CEA dapat aktif kembali saat terjadi neoplasia. CEA dimetabolisme di hepar dengan waktu paruh sekitar 1-8 hari. Pada usia dewasa, CEA tetap disekresikan ke dalam darah dengan konsentrasi di bawah 2 ng/dl. Namun dalam aplikasi klinik, para ahli menyepakati nilai normal konsentrasi CEA adalah <5ng/dl. Peningkatan konsentrasi CEA dalam darah dan cairan tubuh lainnya disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor yang berkaitan dengan pertumbuhan sel. Penyakit jinak dan perokok berat pun dapat terjadi peningkatan konsentrasi CEA.<sup>8,12-16</sup>

CEA telah dipelajari sebagai prediktor kelangsungan hidup pada SCLC dan NSCLC. Hubungan yang kuat antara tingkat CEA dan respon pengobatan telah terlihat pada *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) dan *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Secara umum, kadar CEA bervariasi sesuai dengan perubahan yang jelas dalam suatu perjalanan penyakit, atau dapat pula mendahului gejala klinisnya. Sebagian besar penelitian menggunakan metode bivariat, menunjukkan hubungan yang signifikan antara CEA dan prognosis kanker paru.<sup>17</sup> Dalam penelitian Ding *et al.*, (2018) yang menggunakan kombinasi level CTC (*Circulating Tumor Cell*) dan CEA secara signifikan meningkatkan efektivitas

diagnosis adenokarsinoma paru.<sup>18</sup> Penelitian Moghadam menganjurkan pemeriksaan tumor marker untuk kanker paru pada keadaan sebelum pengobatan dan untuk memantau respons (evaluasi) pengobatan.<sup>19</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui apakah terdapat hubungan kadar CEA sebelum dilakukan terapi dengan subtipe histologi kanker paru di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan metode *cross-sectional*, menggunakan data sekunder yang terdapat di Laboratorium Patologi Anatomi dan Laboratorium Patologi Klinik, dan di Pusat Rekam Medik RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Populasi penelitian yakni kasus kanker paru dalam periode waktu Juli 2016-Oktober 2019. Subjek yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis kanker paru secara histopatologi dan memiliki data CEA sebelum dilakukan terapi. Subjek diambil dengan teknik *non-probability consecutive sampling* dengan total jumlah subjek sebesar 114 orang. Kemudian data diolah dan dianalisis menggunakan *software Microsoft Excel 2019* dan *IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) 25*. Analisis dilakukan dengan uji statistik *chi square* ( $\alpha=0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian mengenai karakteristik pasien kanker paru terlihat pada tabel di bawah ini:

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien Kanker Paru

Karakteristik	N (%)	Rentang	Rerata± SD
<b>Usia(tahun)</b>			
15-24	1 (0,9)		
25-34	2 (1,8)		
35-44	12 (10,5)	23-84	56,37 ± 10,94
45-54	38 (33,3)		
55-64	33 (28,9)		
>65	28 (24,6)		
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	73 (64)		
Perempuan	41 (36)		
<b>Subtipe</b>			
<i>Adenocarcinoma</i>	55 (48,2)		
<i>Squamous Cell Carcinoma</i>	53 (46,5)		
<i>Small Cell Carcinoma</i>	6 (5,3)		
<b>Stadium</b>			
I&II (Awal)	3 (2,46)		
III&IV (Lanjut)	53 (43,44)		
<b>Kadar CEA</b>			
<5 ng/dl	33 (28,9)	1,06-200	64,63 ± 7,58
≥5 ng/dl	81 (71,1)		

Hasil penelitian mengenai komplikasi kanker paru terlihat pada tabel di bawah ini:

**Tabel 2.** Komplikasi pada Pasien Kanker Paru

Komplikasi	N(%)
Efusi Pleura	23(20,18)
TB paru	10(9)
<i>Pulmonary collapse</i>	8(7)
Anemia pada penyakit neoplastik	6(5,3)
Pneumonia, tidak spesifik	5(4,4)
Epistaksis	4(3,5)
Kompresi vena	4(3,5)
Diare dan gastroenteritis oleh penyebab infeksi tertentu	3(2,6)
Gangguan lain dari elektrolit dan keseimbangan cairan	3(2,6)
Komplikasi lain	34(30)
Tidak diketahui atau tidak terjadi komplikasi	14(12,3)

Hasil analisis hubungan analisis hubungan kadar CEA dengan subtipe histologi kanker paru terlihat pada tabel di bawah ini:

**Tabel 3.** Analisis Hubungan Kadar CEA dengan Subtipe Histologi Kanker Paru

Variabel Bebas	Subtipe Histologi Kanker Paru			p-value
	NSCLC		SCLC	
	*Adenoca	SCC		
<b>CEA</b>	N (%)	N (%)	N (%)	0,439
<5	18 (15,8)	14 (12,3)	1 (0,8)	
≥5	37 (32,5)	39 (34,2)	5 (4,4)	
<b>Jenis Kelamin</b>	N (%)	N (%)	N (%)	0,015
Laki-laki	29 (39,7)	39 (53,4)	5 (6,8)	
Perempuan	26 (63,4)	14 (34,1)	1 (2,4)	

\*Adenocarcinoma

Kelompok usia pada penelitian ini didominasi oleh pasien kanker paru yang berusia 45-54 tahun, yakni 38 (33,3%) pasien dan urutan kedua adalah kelompok usia 55-64 tahun yang tidak jauh berbeda, yakni 33 (28,9%) pasien. Data ini lebih kurang seperti penelitian lain di RS Persahabatan tahun 2011-2012, kelompok usia terbanyak terdapat pada kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 26 (33,3%) dari 96 pasien.<sup>26</sup> Kanker paru juga merupakan bagian dari *ageing disease* karena berkorelasi dengan bertambahnya usia yang dapat mempengaruhi gen-gen regulator yang memfasilitasi pertumbuhan neoplasma di dalam tubuh. Tingkat kejadian spesifik usia meningkat tajam dari usia 40 tahun karena merupakan salah satu faktor risiko kanker paru.<sup>16,21,22</sup> Paparan terus menerus dari bahan karsinogenik lebih banyak ditemui pada usia di atas 40 tahun.<sup>26</sup> Sejalan dengan penelitian Rahmadhaniah, Rahayu, & Suzzana, dalam penelitian ini terjadi penurunan jumlah kasus pada kelompok usia lebih dari 65 tahun. Hal ini diketahui karena angka tersebut mendekati angka harapan hidup (AHH) di Indonesia. Menurut Laporan Badan Pusat Statistik tahun 2019, AHH laki-laki dan perempuan di Indonesia yaitu 69,44 tahun dan 73,33 tahun.<sup>24,25</sup>

Pasien kanker paru berjenis kelamin laki-laki 73 (64%) orang, sedangkan perempuan 41 (36%) orang. Serupa dengan penelitian lain yang melaporkan bahwa distribusi kasus kanker paru di Bagian Radiologi RSUD Dr. Zainoel Abidin pada laki-laki dan perempuan memiliki persentase 63,6% dan 36,4%.<sup>26</sup> Dari 390 pasien yang terdaftar dalam penelitian Mauro, *et al.* 267 di antaranya adalah pria dan 123 adalah wanita dengan perbandingan 2:1. Kanker paru lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki karena kebiasaan merokok yang dapat kita jumpai dalam kehidupan sehari-hari. Kita ketahui bahwa merokok adalah faktor risiko utama yang dapat menyebabkan kanker paru. *Centers for Disease Control and Prevention* di Amerika melaporkan bahwa merokok dikaitkan dengan 80% hingga 90% kematian akibat kanker paru.<sup>27-29</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa jenis histopatologi pada kanker paru didominasi oleh kelompok *non-small cell lung cancer* (NSCLC), yaitu berjumlah 108 (94,7%) dan 6 (5,3%) dari total pasien kanker paru pada penelitian ini adalah jenis *small cell carcinoma* (SCLC). Penelitian ini didukung oleh penelitian Hulma (2014), yang ditemukan NSCLC 95.3% dan SCLC 4.7%. Pada penelitian Molina, *et al.*, (2015), dari 1.828 pasien, 1.563 adalah NSCLC (85.5%) dan 265 SCLC (14.5%) yang dapat diinterpretasikan bahwa jumlah pasien NSCLC lebih tinggi banyak dari pada SCLC.<sup>6,27</sup> Dalam kelompok *non-small cell lung cancer* pada penelitian ini yang terbanyak adalah *Adenocarcinoma*, yaitu 55 (48,2%) pasien. Penelitian ini didukung dengan penelitian lain yang melaporkan bahwa jenis *adenocarcinoma* adalah yang terbanyak. Dalam penelitian Li, *et al.* juga melaporkan bahwa

*adenocarcinoma* sebanyak 113 (64,94%) adalah subtipe terbanyak. Begitu pula dalam penelitian Rahmadhaniah, juga melaporkan sebanyak 41.7% adalah *adenocarcinoma*.<sup>28,29</sup>

Sebelum ditemukan rokok dengan filter atau penyaring, zat hasil pembakaran rokok yang dihisap masuk dan menempel sebagian besar ke bagian trakea atau bronkus. Secara fisiologis, sel epitel di trakea atau bronkus berjenis kolumnar bersilia yang memiliki mekanisme protektif terhadap zat asing dengan memanfaatkan sekresi mukus dan silia pembersih terhadap benda partikel. Pada perokok menahun, terjadi metaplasia sel epitel pada trakea dan bronkus, yakni perubahan reversibel satu jenis sel dewasa yang digantikan oleh sel dewasa jenis lainnya. Dalam hal ini adalah perubahan sel epitel kolumnar bersilia menjadi sel epitel *squamous*. Perubahan ini dapat terjadi karena fungsi dari epitel *squamous* dapat bertahan dari paparan zat dari asap rokok dibandingkan sel epitel semula. Di satu sisi dapat menguntungkan, karena dapat melindungi, namun di sisi lain dapat merugikan, mekanisme protektif yang dimilikinya menghilang. Selain itu, metaplasia epitel *squamous* pada trakea dan bronkus yang menetap dapat menjadi predisposisi timbulnya suatu keganasan pada epitel. Kenyataannya, metaplasia epitel *squamous* saluran pernapasan sering dijumpai bersamaan dengan kanker paru yang terdiri atas epitel *squamous* yang ganas. Sehingga banyak ditemukan kanker paru tipe *squamous cell carcinoma*. Perkembangan saat ini, rokok dengan filter dapat menyaring partikel lebih halus dari zat hasil pembakaran tersebut dapat mencapai perifer bronkus dan menyebabkan munculnya sel kanker paru tipe *adenocarcinoma*.<sup>5,26</sup> Secara molekuler,

*adenocarcinoma* paru menunjukkan penyimpangan genomik yang unik dibandingkan dengan SCC, menunjukkan bahwa patologi molekuler dari kedua subtipe NSCLC mencakup jalur molekul yang berbeda dalam perkembangan dan progresinya.<sup>36</sup>

Hasil uji statistik *chi-square* antara jenis kelamin dengan subtipe kanker paru pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan ( $p=0,015$ ). Dapat dilihat pada tabel 3, insiden *adenocarcinoma* paru cenderung lebih banyak pada jenis kelamin perempuan (63,4%), sedangkan *squamous cell carcinoma* lebih sering terjadi pada jenis kelamin laki-laki (53,4%). Hal ini serupa dengan penelitian Ulas *et al.*, yang menyatakan bahwa *adenocarcinoma* lebih sering terjadi pada perempuan daripada laki-laki (53,8% vs 32,2%;  $p<0,0001$ ), sedangkan *squamous cell carcinoma* (SCC) dominan pada pria (38,5%). Dalam penelitiannya pun melaporkan bahwa kasus kanker paru pada perempuan di beberapa negara terjadi peningkatan. Ulas *et al.* berpendapat bahwa alasan bahwa kasus kanker paru pada perempuan di Turki masih lebih rendah daripada di negara lain adalah karena kebiasaan merokok kurang populer di kalangan wanita di Turki. Masih belum dapat dijelaskan secara detail mengapa wanita lebih cenderung mengalami *adenocarcinoma* daripada laki-laki. Peran faktor genetik, biologis, dan hormon belum sepenuhnya dipahami. Dari beberapa penelitian, dilaporkan bahwa wanita lebih sensitif terhadap efek karsinogen dari rokok. Karena kasus SCC terkait dengan riwayat merokok yang lebih berat dan paparan rokok yang rendah, namun peningkatan kepekaan terhadap karsinogen dapat menjelaskan mengapa kejadian *adenocarcinoma* lebih tinggi

pada perempuan. Baru-baru ini, ditemukan bahwa aktivasi gen reseptor peptida yang melepaskan gastrin, yang terlokalisasi pada kromosom X, terkait dengan respons proliferasi dalam sel bronkial. Dengan tidak adanya rokok, gen ini terbukti lebih sedikit diekspresikan. Mengenai status hormonal, estrogen dapat mempengaruhi fitur molekuler dan histologis kanker paru. Terapi penggantian estrogen, siklus menstruasi pendek dan menopause terlambat terbukti meningkatkan risiko *adenocarcinoma* pada perempuan.<sup>37</sup>

Penelitian ini menunjukkan kadar CEA  $\geq 5$  ng/dl (71,1%) lebih banyak dari kadar CEA  $< 5$  ng/dl (28,9%). Data ini didukung oleh penelitian Tanjung (2017), bahwa 48 (68,6%) dari 70 pasien mengalami peningkatan kadar CEA (CEA  $\geq 5$  ng/dl).<sup>37</sup> Penelitian Soeroso juga menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda, pada pasien NSCLC terjadi peningkatan kadar CEA (CEA  $\geq 5$  ng/dl), yakni 104 (62,27%) pasien.<sup>10</sup> Dalam penelitian lain juga ditemui hal serupa, Liu, *et al.* melaporkan dari 1.834 terdapat 1.015 (55,53%) pasien yang mengalami peningkatan kadar CEA (CEA  $\geq 5$  ng/dl).<sup>7</sup>

Seperti yang telah diketahui bahwa kadar CEA meningkat di atas normal secara signifikan pada kasus kanker paru. Sel-sel dari kanker paru dapat melepaskan sejumlah kecil protein yang berhubungan dengan tumor mulai dari tahap awal kanker paru. Hal ini didukung oleh penelitian Zhao, *et al.* yang membandingkan kelompok kasus kanker paru sebanyak 135 orang dengan rerata kadar CEA  $37,57 \pm 29,48$ , lalu kelompok kasus tumor jinak sebanyak 113 orang dengan rerata kadar CEA  $3,01 \pm 1,97$ , dan kelompok kontrol sebanyak 147 orang dengan rerata kadar CEA  $2,43 \pm 1,48$ . Dari data tersebut

terlihat peningkatan signifikan pada kelompok kasus kanker paru.<sup>38,39</sup>

Berdasarkan stadium pasien kanker paru dalam penelitian ini, stadium lanjut menduduki stadium terbanyak, dengan stadium IV dan diikuti oleh stadium III, yakni 41 (33,6 %) pasien dan 12 (9,8%) pasien. Sejalan dengan penelitian Rahmadhaniah (2015), stadium IV (40%) menduduki peringkat stadium paling sering dijumpai saat didiagnosis.<sup>28</sup> Pasien dengan stadium lanjut memiliki prognosis yang lebih buruk dan tingkat kesintasan yang lebih rendah.<sup>39</sup> Dari analisis penyebab kematian yang dilakukan oleh Anwar, *et al.* di RS Persahabatan Jakarta, 96 (100%) pasien yang meninggal adalah kasus dengan stadium lanjut, yakni stadium III dan IV.<sup>26</sup> Berbagai faktor yang dicurigai sebagai penyebab banyaknya pasien datang pada stadium lanjut, diantaranya gejala tumor paru yang tidak khas pada awal terbentuknya tumor yang dianggap ringan oleh pasien. Pada kondisi ini, pasien lebih banyak memilih untuk tidak memeriksakan keluhannya. Perekonomian masyarakat di Indonesia juga dapat menjadi penyebab keterlambatan pasien dalam memeriksakan diri. Terutama isu kemiskinan dan sarana prasarana yang kurang memadai, sehingga masyarakat tidak melakukan pemeriksaan berkala. Terkadang ada pula pasien yang kurang memiliki kesadaran untuk memeriksakan diri secara berkala dengan alasan tidak ada waktu, sibuk dan lain-lain. Padahal, banyak pasien ditemukan dengan risiko tinggi yang enggan melakukan pemeriksaan berkala.<sup>26,28</sup>

Komplikasi terbanyak pada kanker paru dalam penelitian ini adalah efusi pleura, yakni sebanyak 23 (20,17%) dari 114 pasien. Serupa

dengan penelitian lain yang melaporkan dari 95,27% pasien mengalami komplikasi, terdapat efusi pleura ganas sebanyak 75,18% dan sebagian besar ditemukan pada jenis *adenocarcinoma*.<sup>40</sup>

Dapat dilihat dari tabel 3 yang menunjukkan hasil uji statistik *Fisher Exact Test* ( $\alpha=0,05$ ) didapatkan bahwa analisis hubungan kadar CEA terhadap subtipe kanker paru pada pasien kanker paru diperoleh nilai *significance* (*p-value*) adalah 0,439 yang berarti tidak terdapat hubungan antara kadar CEA sebelum dilakukan terapi dengan subtipe histologi kanker paru pada pasien kanker paru.

Darah memiliki komponen seluler, partikel mikro, dan plasma, merupakan sumber biomarker yang kaya.<sup>41</sup> CEA adalah penanda tumor spektrum luas yang diidentifikasi dalam berbagai tumor, dan oleh sebab itu penerapannya dalam diagnosis sebagian besar dibatasi oleh spesifisitasnya yang kurang. Sensitivitas dan spesifisitas CEA dalam penelitian Zhao, *et al.* adalah 49.6% and 89.6%. Selain itu penelitiannya juga menggabungkan CEA dengan beberapa penanda tumor lain sehingga didapatkan sensitivitas yang relatif lebih tinggi dari pada deteksi tunggal penanda tumor.<sup>38</sup> Dalam kesehariannya, CEA justru sering digunakan untuk evaluasi pengobatan.<sup>42</sup> Dalam beberapa waktu terakhir ini, tinjauan sistematis dan meta-analisis menyimpulkan bahwa CEA memiliki sensitivitas 74,7% dan spesifisitas 69,8% dalam memprediksi respons terhadap kemoterapi.<sup>43</sup> Soeroso, melakukan penelitian pada 228 pasien dengan kanker paru, ditemukan penurunan konsentrasi CEA dalam plasma pasien sebagai respons dari kemoterapi dan radioterapi, ia sekaligus melaporkan bahwa pemeriksaan CEA

lebih bermanfaat dalam mengevaluasi terapi dibandingkan digunakan sebagai diagnostik.<sup>10</sup> Identifikasi *biomarker* saat menjadi penunjang diagnosis banding dapat diperiksa ketika gejala atau temuan yang mencurigakan dalam pencitraan muncul. Selain itu, penggunaan lain dapat bermanfaat untuk skrining pada kelompok berisiko tinggi dengan gejala atau tanpa gejala dapat dilakukan dengan kombinasi *low-dose CT*.<sup>43</sup>

Beberapa hal yang harus diingat bahwa penanda tumor serum dapat optimal bila 1) menunjukkan penyakit tumor dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi, 2) memberikan informasi yang akurat organ mana yang dipengaruhi oleh penyakit tumor, dan 3) mendukung subtipe histologis dan stadium penyakit.<sup>43</sup> Sampai saat ini, peran penanda tumor masih kontroversial baik karena penanda tumor memiliki sensitivitas rendah atau karena sumber dan hubungan penanda tumor dengan karakteristik tumor tidak jelas.<sup>29,41</sup>

## SIMPULAN

Penderita kanker paru berusia rata-rata 56,37 tahun ( $\pm 10,94$  tahun), didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (64%) yang dijumpai dengan stadium terbanyak adalah stadium lanjut (stadium III & IV) dan komplikasi yang terbanyak adalah efusi pleura. *Non-small cell lung cancer* (94,7%) adalah subtipe terbanyak. Dari seluruh NSCLC, *adenocarcinoma* adalah jenis yang paling banyak (48,2%). Kadar CEA dengan nilai  $\geq 5$  ng/dl lebih banyak ditemukan pada pasien kanker paru sebelum dilakukan terapi. Tidak terdapat hubungan kadar kuantitatif CEA penderita kanker paru sebelum dilakukan terapi dengan

subtipe histologi kanker paru di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada direktur RSUD Abdul Wahab Sjahranie atas fasilitas penelitian, kepada pihak Laboratorium Patologi Anatomi, Laboratorium Patologi Klinik, dan Pusat Rekam Medik RSUD Abdul Wahab Sjahranie karena bersedia membantu dalam penelitian, juga kepada dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman sebagai fasilitator penelitian.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Coppola, D. Mechanisms of Oncogenesis. *Springer Dordrecht Heidelberg*. 2010; doi:10.1007/978-90-481-3725-1
2. Komite Penanggulangan Paru Nasional. Kanker Paru. *Kementerian Kesehatan RI*. 2017.
3. International Agency for Research on Cancer. *Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 18.1 Million New Cases and 9.6 Million Cancer Deaths in 2018*. 2018; 1–3.
4. Pakzad, R., Mohammadian-Hafshejani, A., Ghoncheh, M., Pakzad, I. & Salehiniya, H. The Incidence And Mortality of Lung Cancer and Their Relationship to Development in Asia. *Transl. Lung Cancer Res*. 2015; 4: 763–774
5. Abbas, A. K., Aster, J. C. & Kumar, V. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Elsevier Saunders. 2015.
6. Hulma, M. A., Basyar, M. & Mulyani, H. Hubungan Karakteristik Penderita dengan Gambaran Sitopatologi pada Kasus Karsinoma Paru yang Dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J. Kesehatan Andalas*. 2014; 3: 196-201.
7. Liu, L. *et al*. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res. Int*. 2017.
8. Ferlay, J. *et al*. Estimating The Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *Int. J. Cancer*. 2019; 144: 1941-1953.
9. Qi, W., Li, X. & Kang, J. Advances in The Study of Serum Tumor Markers of Lung Cancer. *J. Cancer Res. Ther*. 2014; 10: C95–C101.
10. Soeroso, N. N., Soeroso, L. & Syafiuddin, T. Kadar Carcinoembryogenic Antigen (CEA) Serum Penderita Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil di RSUP Adam Malik. *J. Respirologi Indonesia*. 2014; 34: 17–25.
11. Wang, X. B in, Li, J. & Han, Y. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Tumor Biol*. 2014; 35: 10105-10110.
12. Arabzadeh, A. & Beauchemin, N. Cancer Metastasis Rev. Carcinoembryonic Antigen Related Cell Adhesion Molecules. *Cancer Metastasis Rev*. 2013; 32: 643-671.
13. Amin, Z. Kanker Paru. in *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (eds. Sudoyo, A. W., Setyohadi, B., K., A. M. S. & Setiati, S.)*. Interna Publishing. 2015; 300–3009.
14. Bhatt, A. N., Mathur, R., Farooque, A., Verma, A. & Dwarakanath, B. S. Cancer Biomarkers - Current Perspectives. *Indian J. Med. Res*. 2010; 132: 129-149.
15. Chen, X. *et al*. Combination of circulating tumor cells with serum carcinoembryonic antigen enhances clinical prediction of non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2015; 10: 1–12.
16. Schwab, M. CTFC-Binding Factor. *Encyclopedia of Cancer*. 2011; 16.
17. Ferrigno, D. Buccheri, G. Biggi, A. Serum Tumour Markers in Lung: History, Biology, and Clinical Applications.

- European Respiratory Journal*. 1994; 186-197.
18. Ding, C. *et al.* Circulating tumor cell levels and carcinoembryonic antigen: An improved diagnostic method for lung adenocarcinoma. *Thoracic Cancer*. 2018; 1413-1420.
  19. Rahmaini, A. Kadar Carcinoembryonic Antigen (CEA) pada Pasien Kanker Paru yang Mendapat Kemoterapi. *Tesis*. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2013.
  20. Anwar, A., Sjahrudin, E., Aniwidyaningsih, W., Widyahening, I. S. & Susanto, A. D. Analisis Penyebab Kematian Pasien Kanker Paru. *Respir Indo*. 2011; 34: 11–16.
  21. Putra, A. *et al.* Masalah Kanker Paru pada Lanjut Usia. *J. Kedokt. UI*. 2015; 42: 833-837.
  22. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *Cancer J. Clin*. 2019; 69: 7-34.
  23. Ananda, R. R., Ermayanti, S. & Abdiana, A. Hubungan Staging Kanker Paru dengan Skala Nyeri pada Pasien Kanker Paru yang Dirawat di Bagian Paru RSUP DR M Djamil Padang. *J. Kesehat. Andalas*. 2018; 7: 430–435.
  24. Ramadhaniah, F., Rahayu, P. & Suzanna, E. Berbagai Gambaran Klinis pada Kanker Paru di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) Jakarta. *J. Respirologi Indonesia*. 2015; 4: 203–210.
  25. Badan Pusat Statistik. *Angka Harapan Hidup (AHH) Menurut Provinsi dan Jenis Kelamin 2010-2018*. 2019.
  26. Iqbalwaty, I. *et al.* Profil Hasil Pemeriksaan CT-Scan pada Pasien Tumor Paru di Bagian Radiologi RSUD Dr. Zainoel Abidin periode Juli 2018-Oktober 2018. *Intisari Sains Medis*. 2019; 10: 625–630.
  27. Herlina, H., HD, S. R. & Dewi, Y. I. Hubungan Riwayat Merokok dengan Stadium Ca Paru. *J. Online Mhs*. 2014; 6: 1–7.
  28. Ulas, A. *et al.* Lung Cancer in Women, A Different Disease: Survival Differences by Sex in Turkey. *Asian Pacific J. Cancer Prev*. 2015; 16: 815–822.
  29. Mauro, C. *et al.* New and Old Biomarkers in The Differential Diagnosis of Lung Cancer: Pro-Gastrin-Releasing Peptide in Comparison with Neuron-Specific Enolase, Carcinoembryonic Antigen, and CYFRA 21-1. *Int. J. Biol. Markers*. 2019; 34: 163–167.
  30. Molina, R. *et al.* Assessment of A Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193: 427–437.
  31. Ramadhaniah, F., Mulawarman, A., Suzanna, E. & Andalucia, L. R. Gambaran Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil dengan Efusi Pleura. *J. Respirologi Indonesia*. 2016; 36: 60-66.
  32. Li, Y. *et al.* Clinical Significance of Circulating Tumor Cells and Tumor Markers in The Diagnosis of Lung Cancer. *Cancer Med*. 2019; 8: 3782-3792.
  33. Dorantes-Heredia, R., Ruiz-Morales, J. M. & Cano-Garcia, F. Histopathological Transformation to Small-Cell Lung Carcinoma in Non-Small Cell Lung Carcinoma Tumors. *Transl. Lung Cancer Res*. 2016; 5: 210-222.
  34. Eguchi, T. *et al.* The New IASLC-ATS-ERS Lung Adenocarcinoma Classification: What The Surgeon Should Know. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014; 26: 210–222.
  35. Wang, Y. *et al.* A Chemically Induced Model for Squamous Cell Carcinoma of The Lung in Mice: Histopathology and Strain Susceptibility. *Cancer Res*. 2004; 64: 1647–1654.
  36. Kadara, H., Kabbout, M. & Wistuba, I. I. Pulmonary Adenocarcinoma: A Renewed Entity in 2011. *Respirology*. 2017; 17: 50–65.
  37. Tanjung, M. F. Perbedaan Antara Kadar

- Tumor Marker dan Procalcitonin pada Jenis Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil di Rumah Sakit H. Adam Malik Medan. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2017.
38. Zhao, W. et al. Clinical Significance of Joint Detection of Serum CEA, SCCA, and bFGF in The Diagnosis of Lung Cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8: 9506-9511.
  39. Broodman, I., Lindemans, J., Van Sten, J., Bischoff, R. & Luider, T. Serum Protein Markers for the Early Detection of Lung Cancer: A Focus on Autoantibodies. *J. Proteome Res.* 2017; 16: 3–13.
  40. Husni, H. Gambaran Komplikasi Kanker Paru pada Pasien yang Dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2013-2016. Universitas Andalas. 2017.
  41. Hanash, S. M., Ostrin, E. J. & Fahrman, J. F. Blood Based Biomarkers Beyond Genomics for Lung Cancer Screening. *Transl. Lung Cancer Res.* 2018; 7: 327–335.
  42. Duffy, M. J. & O’Byrne, K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Advances in Clinical Chemistry* 86. *Elsevier Ltd.* 2018.
  43. Holdenrieder, S. Biomarkers Along The Continuum of Care in Lung Cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2016; 76: 40-45.