

PERBEDAAN KADAR TUMOR MARKER CEA DAN CA 125 ANTARA KARSINOMA PARU DENGAN METASTASE TULANG DAN KARSINOMA PARU TANPA METASTASE TULANG DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Kezia Aurelia Tamzil¹, I Gede Eka Wiratnaya², Putu Astawa², I Ketut Suyasa²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²SMF Orthopaedi dan Traumatologi RSUP Sanglah Denpasar

Email: keziaaurelia22@gmail.com

ABSTRAK

Karsinoma paru merupakan salah satu keganasan yang paling sering mengalami metastase ke tulang, sebanyak 30-40% kasus keganasan paru dalam perjalanan penyakitnya bermetastase ke tulang. *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) dan *Cancer Antigen 125* (CA 125) menjadi tumor marker yang sering digunakan dalam menilai keganasan paru. Walaupun sifat tumor marker yang kurang sensitif dan spesifik, beberapa bukti menunjukkan adanya peningkatan tumor marker tersebut pada keganasan paru yang mengalami metastase ke tulang. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya peningkatan kadar tumor marker CEA dan CA 125 pada karsinoma paru dengan metastase tulang dibandingkan tanpa metastase tulang. Studi *cross sectional* dengan mengambil data rekam medis pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang secara *consecutive* periode 2013-2021 di RSUP Sanglah Denpasar. Didapatkan sampel dengan total 50 pasien karsinoma paru (25 pasien dengan metastase tulang dan 25 pasien tanpa metastase tulang). Data kadar tumor marker CEA dan CA 125 kemudian diproses menggunakan SPSS didapatkan hasil kadar CEA lebih tinggi secara bermakna pada karsinoma paru dengan metastase tulang ($p=0,028$), namun tidak didapatkan kadar CA 125 lebih tinggi secara bermakna pada karsinoma paru dengan metastase tulang ($p=0,796$). Hasil studi ini menyimpulkan bahwa kadar CEA dapat digunakan sebagai penanda untuk menilai keganasan paru yang metastase ke tulang dalam aplikasi klinis.

Kata kunci: Kadar Tumor Marker, CEA, CA 125, Karsinoma Paru, Metastase Tulang

ABSTRACT

Lung carcinoma is one of the most common malignancies metastasized to bone, as much as 30-40% of lung malignancies metastasize to bone in the course of the disease. *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) and *Cancer Antigen 125* (CA 125) are tumor markers often used to assess lung malignancy. Eventhough the character of tumor markers are less sensitive and specific, some evidence address an increase in these tumor markers in the case of lung malignancies which metastasize to bone. The purpose of this study is to prove an increase in the levels of tumor markers CEA and CA 125 in lung carcinoma with bone metastases compare to lung carcinoma without bone metastases. A cross sectional study consecutively by reviewing lung carcinoma with bone metastases and without bone metastases in patient's medical record between 2013-2021 at RSUP Sanglah Denpasar. Of 50 lung carcinoma patients (25 patients with bone metastases and 25 patients without bone metastases), levels CEA and CA 125 tumor markers were processed using SPSS. The results showed levels of CEA were significantly higher in lung carcinoma with bone metastases ($p=0.028$), but levels of CA 125 were not significantly higher in lung carcinoma with bone metastases ($p=0.796$). The results of the study concluded that levels of CEA could be used as a valuable marker to assess lung malignancy which metastasized to bone in clinical application.

Keywords: Tumor Marker Levels, CEA, CA 125, Lung Carcinoma, Bone Metastases

PENDAHULUAN

Tumor marker merupakan suatu substansi yang secara normal ada dalam tubuh yang umumnya akan meningkat sebagai respon dari adanya keganasan. Tumor marker yang cukup umum digunakan untuk menilai keganasan paru adalah tumor marker *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) dan *Cancer Antigen 125* (CA 125). Tumor marker CEA dan CA 125 juga menjadi salah satu parameter yang telah lama digunakan untuk mendiagnosa tumor primer paru yang mengalami metastase ke tulang.

Metastatic Bone Disease (MBD) adalah penyebaran dari tumor primer yang berada pada suatu organ ke tulang.¹ Berdasarkan data dari *National Cancer Institute's* (NCI's) diestimasi bahwa pada tahun 2019 di *United States of America* (USA), kanker yang mendapat kasus baru yaitu : kanker payudara sebesar 30%, kanker prostat sebesar 20%, kanker paru sebesar 13%, serta kanker tiroid sebesar 4% pada wanita.² Kanker paru menjadi salah satu kanker tersering yang mengalami metastase ke tulang. Sekitar 30-40% pasien dengan kanker paru mengalami metastase ke tulang dalam perjalanan penyakitnya.³

Tumor marker CEA merupakan salah satu tumor marker yang paling sering digunakan di seluruh dunia. Merupakan suatu glikoprotein yang diproduksi pada periode fetal oleh sel-sel saluran pencernaan dan pankreas, lalu ketika lahir CEA diproduksi oleh sel-sel pada usus, pankreas dan hati. Pada individu sehat, kadar normal CEA adalah 5 ng/ml. Walaupun peningkatan kadar CEA pertama kali di deskripsikan pada kanker kolorektal, tetapi terjadi juga peningkatannya pada jenis kanker lainnya termasuk kanker paru.⁴

Tumor marker CA 125 spesifik untuk keganasan dan telah digunakan untuk mendiagnosis dan evaluasi rekurensi kanker ovarium lebih dari 30 tahun. Kadar tumor marker CA 125 preoperatif menjadi faktor prognosis dan keberhasilan terapi dari kanker ovarium.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Zhou dkk mengevaluasi konsentrasi serum CA 125 pada 2021 kanker paru dengan dan tanpa metastase ke tulang. Didapatkan hasil bahwa kadar CA 125 secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mengalami metastase ke tulang dibandingkan dengan yang tidak metastase ke tulang.⁶

Namun, tumor marker memiliki kelemahan yaitu sifatnya yang kurang sensitif dan spesifik sehingga tidak dapat dijadikan sebagai satu-satunya parameter untuk mendiagnosis sebuah kanker atau tumor primer pada MBD. Berkenaan dengan permasalahan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis mengenai perbedaan kadar tumor marker CEA dan CA 125 terhadap karsinoma paru yang mengalami penganasan ke tulang.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian *cross sectional* analitik yang dilaksanakan pada bulan Juli hingga Oktober 2021 untuk membuktikan bahwa kadar tumor marker CEA dan CA 125 pada karsinoma paru dengan metastase tulang

lebih tinggi dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, dengan Nomor *Ethical Clearance* 2021.01.1.0203. Data penelitian berasal dari data sekunder pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang di RSUP Sanglah Denpasar periode 2013-2021.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien karsinoma paru dengan metastase tulang yang terdata di Poli Orthopaedi RSUP Sanglah/FK Unud dan pasien karsinoma paru tanpa metastase tulang yang terdata di Instalasi Rekam Medis RSUP Sanglah Denpasar periode 2013-2021. Data rekam medis pasien lengkap memuat hasil pemeriksaan laboratorium berupa kadar tumor marker CEA dan CA 125 serta tumor primer paru yang telah terdiagnosis melalui histopatologi. Adapun kriteria eksklusi yaitu pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang dengan kondisi penyerta yaitu diabetes mellitus dan penggunaan kortikosteroid jangka panjang.

Analisis Data

Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui karakteristik data. Untuk mengetahui distribusi data dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk Test*. Uji beda rerata menggunakan *Mann-Whitney Test* karena data tidak berdistribusi normal.

HASIL

Berdasarkan jumlah data pemeriksaan laboratorium tumor marker, jumlah pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang periode 2013-2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 50 pasien.

Distribusi pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang berdasarkan usia di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan bahwa pasien karsinoma paru dengan metastase tulang paling banyak terjadi pada usia diatas atau sama dengan 60 tahun yaitu 18 pasien. Sedangkan pada pasien dengan karsinoma paru tanpa metastase tulang di RSUP Sanglah Denpasar paling banyak terjadi pada usia dibawah 60 tahun yaitu 14 pasien.

Tabel 1. Distribusi Pasien Karsinoma Paru Dengan Metastase Tulang Dan Tanpa Metastase Tulang Berdasarkan Usia

Usia	Metastasis Tulang (%) n = 25	Tidak Metastasis Tulang (%) n = 25	Total
< 60 tahun	7 (28%)	14 (56%)	21
≥ 60 tahun	18 (72%)	11 (44%)	29

Distribusi pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa lebih di dominasi oleh jenis kelamin perempuan sebanyak 17 dan 16 pasien.

Tabel 2. Distribusi Pasien Karsinoma Paru Dengan Metastase Tulang Dan Tanpa Metastase Tulang Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Metastasis Tulang (%) n = 25	Tidak Metastasis Tulang (%) n = 25	Total
Laki-laki	8 (32%)	9 (36%)	17
Perempuan	17 (68%)	16 (64%)	33

Uji beda rerata kadar CEA dan CA 125 pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang dapat dilihat pada **Tabel 3** dan **Tabel 4**.

Tabel 3. Perbedaan Kadar CEA (ng/ml) Pada Pasien Karsinoma Paru Dengan Metastase Tulang Dan Tanpa Metastase Tulang

Metastasis Tulang	N	Rerata Kadar CEA ± SD	p
Ada	24	166,78 ± (320,18)	0,028*
Tidak	23	90,39 ± (259,00)	

Catatan * = p<0,05 (signifikan)

Tabel 4. Perbedaan Kadar CA 125 (U/ml) Pada Pasien Karsinoma Paru Dengan Metastase Tulang Dan Tanpa Metastase Tulang

Metastasis Tulang	N	Rerata Kadar CA 125 ± SB	p
Ada	18	110,40 ± (159,54)	0,906
Tidak	10	133,49 ± (200,40)	

Berdasarkan hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk Test*, didapatkan nilai p<0.05 yang berarti data tidak berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji beda rerata non parametrik dengan *Mann-Whitney Test*. Didapatkan hasil bahwa kadar CEA pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang lebih tinggi dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang (p<0,05).

Namun kadar CA 125 pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang tidak terbukti lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang (p>0,05).

Selanjutnya, untuk mengetahui apakah hasil penelitian dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin dilakukan *control confounding by analysis* menggunakan analisis regresi logistik. Hasil dapat dilihat pada **Tabel 5** dan **Tabel 6**.

Tabel 5. Analisis Regresi Logistik *Confounding Factor* Terhadap Pasien Karsinoma Paru Dengan Metastase Tulang Dan Tanpa Metastase Tulang (CEA)

Variabel	Metastasis Tulang (n=24)	Tanpa Metastasis Tulang (n=23)	p	
Usia	< 60 tahun	7	13	0,06
	≥ 60 tahun	17	10	
Jenis Kelamin	Laki-laki	8	8	0,76
	Perempuan	16	14	
n	n		8	

Tabel 6. Analisis Regresi Logistik *Confounding Factor* Terhadap Pasien Karsinoma Paru Dengan Metastase Tulang Dan Tanpa Metastase Tulang (CA 125)

Variabel	Metastasis Tulang (n=18)	Tanpa Metastasis Tulang (n=10)	p	
Usia	< 60 tahun	6	5	0,38
	≥ 60 tahun	12	5	
Jenis Kelamin	Laki-laki	3	1	0,42
	Perempuan	14	10	
n	n		1	

PEMBAHASAN

Distribusi pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang berdasarkan usia di RSUP Sanglah Denpasar, secara keseluruhan di dominasi oleh kelompok usia ≥ 60 tahun. Hasil ini bersesuaian dengan sebuah penelitian yang juga mendapat hasil karakteristik klinis berdasarkan usia pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang secara umum di dominasi oleh kelompok usia ≥ 60 tahun.⁶ Berdasarkan karakteristik jenis kelamin nya, pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi secara keseluruhan didominasi oleh jenis kelamin perempuan. Pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang, jenis kelamin perempuan mendominasi dengan persentase sebesar 68%. Hasil tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya yang mengevaluasi perbedaan jenis kelamin pada kanker paru jenis *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) yang metastase ke multipel organ, didapatkan hasil bahwa hanya formasi metastase tulang yang secara signifikan meningkat pada tikus betina dibandingkan dengan tikus jantan dan jumlah osteoklas pada lesi metastase tulang lebih tinggi pada tikus betina dan pada tikus dengan *androgen suppressor* dibandingkan pada tikus jantan.

Hal ini dapat terjadi karena adanya peran dari *sex hormones* yaitu androgen dan estrogen dalam metastase tulang dan metabolisme tulang normal.⁷ Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan menggunakan *Mann-Whitney Test*, diketahui bahwa kadar tumor marker CEA lebih tinggi

pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang. Namun, kadar tumor marker CA 125 tidak lebih tinggi pada pasien karsinoma paru dengan metastase tulang dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang.

Hasil perhitungan beda rerata kadar tumor marker CEA pada **Tabel 3**, diperoleh nilai p sebesar 0,028 yang berarti nilai $p < 0,05$ membuktikan kadar tumor marker CEA pada karsinoma paru dengan metastase tulang lebih tinggi dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan hasil bahwa kadar CEA yang abnormal sering terdeteksi pada karsinoma paru stadium IV jenis *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dengan metastase tulang.⁸ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa peningkatan kadar CEA memiliki hubungan yang positif dengan metastase tulang pada karsinoma paru jenis NSCLC, penelitian tersebut juga membuktikan bahwa peningkatan kadar tumor marker CEA lebih memungkinkan untuk karsinoma paru bermetastase ke tulang.⁹

Jika dilihat dari rerata kadar tumor marker CEA, didapatkan rerata yang lebih tinggi pada kelompok karsinoma paru dengan metastase tulang dan perbedaan kadarnya terbukti secara statistik. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian di Departemen Pneumologi Rumah Sakit Umum Dazhou antara bulan Januari 2016 sampai Desember 2017 dengan kadar CEA pada kanker paru jenis NSCLC dan SCLC yang didapatkan lebih tinggi secara signifikan pada kelompok metastasis dibandingkan dengan kelompok tanpa metastasis.¹⁰ Studi biologi molekuler menunjukkan bahwa CEA memiliki mekanisme dalam metastasis organ jauh melalui *adhesive molecules*. Hal ini menjelaskan bahwa peningkatan kadar tumor marker CEA dapat berkontribusi dalam deteksi dini metastase organ jauh, termasuk tulang, didukung dengan *imaging* yang tepat.¹¹

Hasil perhitungan beda rerata kadar tumor marker CA 125 pada **Tabel 4**, diperoleh nilai p sebesar 0,906 yang berarti nilai p lebih besar dari 0,05 membuktikan bahwa kadar tumor marker CA 125 pada karsinoma paru dengan metastase tulang tidak lebih tinggi dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang. Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan hasil bahwa kadar CA 125 pada karsinoma paru jenis NSCLC lebih tinggi secara signifikan pada kelompok metastasis dibandingkan dengan kelompok tanpa metastasis namun pada SCLC perbedaan kadarnya tidak signifikan.¹⁰ Perbedaan hasil ini dapat terjadi secara multifaktorial. Beberapa faktor yang mempengaruhi adanya perbedaan hasil adalah perbedaan metode penelitian, besar *sample size* dan ras pasien. Pada penelitian ini dikarenakan jenis karsinoma paru tidak dikelompokkan berdasarkan histopatologi secara spesifik menjadi NSCLC dan SCLC sehingga kemungkinan hal ini dapat mengakibatkan adanya perbedaan hasil dengan penelitian lain.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat ditarik kesimpulan bahwa kadar tumor marker CEA pada karsinoma paru dengan metastase tulang lebih tinggi dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang di RSUP Sanglah Denpasar dan kadar tumor marker CA 125 pada karsinoma paru dengan metastase tulang tidak lebih tinggi dibandingkan pada karsinoma paru tanpa metastase tulang di RSUP Sanglah Denpasar.

SARAN

Berdasarkan simpulan penelitian, dapat disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan kadar tumor marker CEA dan CA 125 dan hubungannya dengan karsinoma paru dengan metastase tulang dan tanpa metastase tulang dengan menggunakan *sample size* yang lebih luas dan melibatkan beberapa *study center*, serta dapat dilakukan pemilihan sampel dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang lebih baik. Diharapkan adanya penelitian lebih lanjut untuk menganalisis sensitivitas dan spesifisitas dari tumor marker CEA sebagai penanda keganasan tulang yang berasal dari paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harvie P, Whitwell D. Metastatic bone disease: Have we improved after a decade of guidelines? *Bone Joint Res.* 2013;2(6):96–101.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
3. Niu Y, Lin Y, Pang H, Shen W, Liu L, Zhang H. Risk factors for bone metastasis in patients with primary lung cancer: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14084.
4. Okuła A, Karczmarek-Borowska B. Carcinoembryonic antigen as a tumor marker in lung cancer – is it clinically useful? *Eur J Clin Exp Med.* 2018;16(1):53–9.
5. Zwakman N, van de Laar R, van Gorp T, Zusterzeel PLM, Snijders MPML, Ferreira I, et al. Perioperative changes in serum CA125 levels: A prognostic factor for disease-specific survival in patients with ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):1–12.
6. Zhou Y, Yu QF, Peng AF, Tong WL, Liu JM, Liu ZL. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep [Internet].* 2017;7(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09650-y>
7. Sakaguchi S, Goto H, Hanibuchi M, Otsuka S, Ogino H, Kakiuchi S, et al. Gender difference in bone metastasis of human small cell lung cancer, SBC-5 cells in natural killer-cell depleted severe combined immunodeficient mice. *Clin Exp Metastasis.* 2010;27(5):351–9.
8. Lee DS, Kim SJ, Kang JH, Hong SH, Jeon EK, Kim YK, et al. Serum Carcinoembryonic antigen levels and the risk of whole-body metastatic potential in advanced nonsmall cell lung cancer. *J Cancer.* 2014;5(8):663–9.

9. Numata T, Endo T, Yanai H, Ota K, Yamamoto Y, Shimizu K, et al. Serum CEA and CYFRA levels in ALK-rearranged NSCLC Patients: Correlation with distant metastasis. *In Vivo* (Brooklyn). 2020;34(4):2095–100.
10. Wang J, Chu Y, Li J, Zeng F, Wu M, Wang T, et al. Development of a prediction model with serum tumor markers to assess tumor metastasis in lung cancer. *Cancer Med*. 2020;9(15):5436–45.
11. Abdul-Wahid A, Huang EHB, Cydzik M, Bolewska-Pedyczak E, Gariépy J. The carcinoembryonic antigen IgV-like N domain plays a critical role in the implantation of metastatic tumor cells. *Mol Oncol*. 2014;8(2):337–50.