

HUBUNGAN KADAR D-DIMER DAN JENIS HISTOPATOLOGI KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL TERHADAP RESPONS KEMOTERAPI BERDASARKAN RECIST 1.1

Elman Dani Firdaus^{1*}, Andreas Infianto¹, Indri Windarti², Retno Ariza S. Soemarwoto⁴, Diyan Ekawati⁵, Fransisca T.Y. Sinaga⁶, Gatot Sudiro Hendarto⁷, Apri Lyanda⁸, Pusparini Kusumajati⁹, Adhari Ajipurnomo¹⁰

^{1,2,4-10}Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

^{*}Email Korespondensi: elmanfirdaus23@gmail.com

Abstract: Relationship between D-Dimer Levels and Histopathological Types of Non-Small Cell Lung Cancer in Terms of Chemotherapy Response Based on RECIST 1.1. Lung cancer remains a leading cause of cancer-related death globally, especially among men in Indonesia. About 80% of cases are diagnosed as Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), predominantly Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma. Elevated D-Dimer levels, which indicate a hypercoagulable state, may serve as potential markers for predicting treatment outcomes and overall prognosis. In this study, 61 NSCLC patients undergoing three cycles of first-line chemotherapy were enrolled. Prior to treatment, D-Dimer levels were measured, and the histopathological subtype was determined via anatomical pathology examination. Chemotherapy response was assessed using RECIST 1.1. The response distribution was: Partial Response (27,9%), Stable Disease (19,7%), and Progressive Disease (52,5%). There was a statistically significant difference in D-Dimer levels among these groups ($p = 0,001$). The partial response group had a median D-Dimer level of 1.229 ng/mL (mean rank = 18,32), the stable disease group showed a mean of 1.335,67 ng/mL (SD = 624,30; mean rank = 21,13), and the progressive disease group had a median of 2.586 ng/mL (mean rank = 41,44). A D-Dimer level ≥ 1.654 ng/mL was significantly associated with an increased risk of progressive disease, with 78,1% sensitivity and 76% specificity. Histopathological subtype (Adenocarcinoma vs. Squamous Cell Carcinoma) did not significantly correlate with chemotherapy response ($p = 0,717$). D-Dimer levels are correlated with chemotherapy response in NSCLC patients, suggesting their potential use as a predictive marker, while histopathological subtype does not appear to affect treatment outcomes.

Keywords: Adenocarcinoma, D-Dimer, NSCLC, RECIST, Squamous Cell Carcinoma

Abstrak: Hubungan Kadar D-Dimer Dan Jenis Histopatologi Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil Terhadap Respons Kemoterapi Berdasarkan RECIST 1.1. Kanker paru tetap menjadi penyebab utama kematian terkait kanker secara global, terutama pada pria di Indonesia. Sekitar 80 % kasus didiagnosis sebagai Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPKBSK), terutama Adenokarsinoma dan Karsinoma Sel Skuamosa. Kadar D-Dimer yang meningkat, yang menunjukkan keadaan hiperkoagulasi, dapat menjadi penanda potensial untuk memprediksi hasil pengobatan dan prognosis keseluruhan. Metode: Dalam penelitian ini, 61 pasien KPKBSK yang menjalani tiga siklus kemoterapi lini pertama dilibatkan. Sebelum pengobatan, kadar D-Dimer diukur, dan jenis histopatologi ditentukan melalui pemeriksaan patologi anatomi. Respons kemoterapi dinilai menggunakan RECIST 1.1. Distribusi respons: *Partial Response* (27,9 %), *Stable Disease* (19,7 %), dan *Progressive Disease* (52,5 %). Terdapat perbedaan signifikan secara statistik dalam

kadar D-Dimer antar kelompok tersebut ($p = 0,001$). Kelompok *Partial Response* memiliki *median* kadar D-Dimer 1.229 ng/mL (*Mean Rank* = 18,32), kelompok *Stable Disease* menunjukkan *mean* 1.335,67 ng/mL ($SD = 624,30$; *Mean Rank* = 21,13), dan kelompok *Progressive Disease* memiliki *median* 2.586 ng/mL (*Mean Rank* = 41,44). Kadar D-Dimer ≥ 1.654 ng/mL secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko *Progressive Disease*, dengan sensitivitas 78,1 % dan spesifisitas 76 %. Subtipe histopatologi (Adenokarsinoma vs. Karsinoma Sel Skuamosa) tidak berkorelasi signifikan dengan respons kemoterapi ($p = 0,717$). Kadar D-Dimer berkorelasi dengan respons kemoterapi pada pasien KPKBSK, menunjukkan potensi penggunaannya sebagai prediktor, sedangkan jenis histopatologi tidak memengaruhi hasil terapi.

Kata Kunci: Adenokarsinoma, D-Dimer, Karsinoma Sel Skuamosa, KPKBSK, RECIST.

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kejadian dan mortalitas yang sangat tinggi di dunia. Berdasarkan data Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) tahun 2020, sekitar 2,21 juta kasus baru kanker paru tercatat dengan angka kematian mencapai 1,8 juta jiwa secara global (Sung et al., 2021). Di Indonesia, kanker paru menduduki peringkat pertama sebagai penyebab utama kematian akibat kanker, khususnya pada pria, dengan faktor risiko utama berupa kebiasaan merokok dan paparan zat karsinogenik lainnya (Dewi, 2017; Rejeki, 2020; WHO, 2021).

Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) merupakan subtipe kanker paru yang paling sering dijumpai, mencakup sekitar 80% kasus kanker paru. Subtipe histopatologi utama dari KPKBSK adalah adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa, yang diketahui memiliki respons yang berbeda terhadap kemoterapi (Hirsch et al., 2008; Maus et al., 2013). Salah satu permasalahan terbesar dalam pengobatan kanker paru adalah tingginya angka *progressive disease*, yaitu kondisi tumor terus berkembang meskipun pasien telah menjalani kemoterapi standar. Kondisi ini berdampak negatif terhadap prognosis pasien, menurunkan angka kelangsungan hidup, serta memperburuk kualitas hidup pasien secara signifikan (Amin et al., 2017; Guo et al., 2021; Inal, 2016; Schabath, 2019; Schwartz, 2016).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar D-Dimer, suatu penanda hiperkoagulasi, dapat menjadi indikator prognostik dalam prediksi respons kemoterapi pada pasien kanker paru. Studi oleh Guo et al. (2021) melaporkan bahwa kadar D-Dimer yang tinggi sebelum atau selama kemoterapi berkorelasi erat dengan respons terapi yang buruk serta perkembangan penyakit yang lebih cepat. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Li et al. (2022), yang menunjukkan bahwa pasien dengan kadar D-Dimer tinggi sebelum pengobatan memiliki *overall survival* dan *progression-free survival* yang lebih pendek secara signifikan.

Berdasarkan data dari penelitian tersebut, peneliti tertarik mengevaluasi secara lebih mendalam hubungan antara kadar D-Dimer dan jenis histopatologi terhadap respons kemoterapi pada pasien KPKBSK. Dengan pemahaman ini, diharapkan dapat dihasilkan indikator prognostik yang lebih akurat serta strategi terapi yang lebih efektif, sehingga dapat memperbaiki prognosis pasien KPKBSK secara signifikan.

METODE

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari institusi Komite Etik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek sebagai institusi tempat penelitian dilaksanakan. Persetujuan tersebut tertuang dalam surat resmi bernomor 014/KEPK-RSUDAM/XII/2022 yang dikeluarkan pada bulan Desember 2022, yang menjamin bahwa penelitian

ini telah memenuhi semua prinsip etika penelitian kesehatan meliputi prinsip menghormati subjek (*respect for persons*), prinsip manfaat (*beneficence*), dan prinsip keadilan (*justice*). Penelitian ini merupakan studi observasional analitik.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis KPKBSK yang menjalani kemoterapi lini pertama di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung selama periode Juni 2022 hingga Juli 2023. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi pasien yang terdiagnosis pasti KPKBSK berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dengan stadium minimal III B. Selain itu, pasien harus memenuhi syarat untuk menjalani kemoterapi lini pertama, yang ditunjukkan dengan status umum (*performance status*) ≥ 70 menurut skala Karnofsky atau < 2 berdasarkan skala WHO, kadar hemoglobin ≥ 10 g/dL, jumlah granulosit $\geq 1.500/\text{mm}^3$, trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$, serta fungsi hati dan ginjal yang normal (*creatinine clearance* > 60 ml/menit). Pasien juga harus bersedia menjalani pemeriksaan kadar D-Dimer sebelum terapi, menjalani minimal tiga siklus kemoterapi lini pertama, serta menandatangani

informed consent sebagai tanda kesediaan mengikuti penelitian.

Variabel penelitian terdiri dari variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen dalam penelitian ini adalah kadar D-Dimer sebelum kemoterapi yang diukur dalam satuan ng/mL dan jenis histopatologi KPKBSK yang diklasifikasikan menjadi Adenokarsinoma dan Karsinoma Sel Skuamosa. Sementara itu, variabel dependen dalam penelitian ini adalah respons kemoterapi lini pertama setelah 3 siklus, yang dinilai berdasarkan kriteria RECIST 1.1 dan dikategorikan menjadi *Partial Response*, *Stable Disease*, dan *Progressive Disease*. Diagnosis KPKBSK dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi (Adenokarsinoma atau Karsinoma Sel Skuamosa). Kadar D-Dimer diukur sebelum kemoterapi. Pasien menjalani tiga siklus kemoterapi kombinasi berbasis platinum (Sisplatin atau Karboplatin). Data dianalisis dengan perangkat lunak statistik. Uji *Kruskal-Wallis* digunakan untuk menguji perbedaan kadar D-Dimer antar kelompok respons, dan uji *chi-square* digunakan untuk menilai hubungan antara jenis histopatologi dan respons kemoterapi. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik Data Dasar Subjek

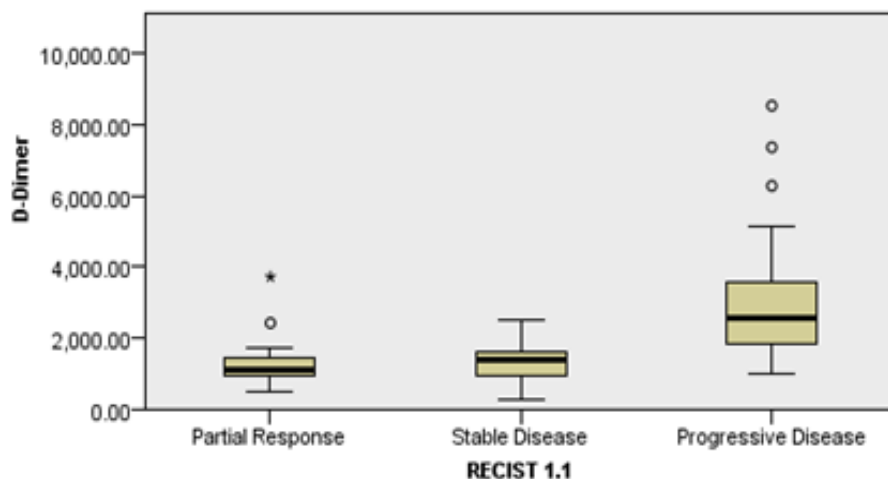
Variabel	Hasil
Umur (tahun)	
• <i>Mean $\pm$ SD</i>	53,44 $\pm$ 10,81
• <i>Min-Max</i>	23-78
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	41 (67,3 %)
• Perempuan	20 (32,7 %)
Indeks Massa Tubuh (kg/m^2)	
• <i>Median</i>	17,8
• <i>Min-Max</i>	14-25
D-Dimer (ng/mL)	
• <i>Median</i>	1.744
• <i>Min-Max</i>	510-8.537
Histopatologi	
• Adenokarsinoma	35 (57,3 %)
• Karsinoma Sel Skuamosa	26 (42,7 %)
Stadium	

• IIIB	6 (9,8 %)
• IIIC	1 (1,6 %)
• IVA	39 (63,9 %)
• IVB	15 (24,6 %)
Regimen Kemoterapi	
• Karboplatin dan Paklitaksel	37 (60,7 %)
• Karboplatin dan Pemetrexed	13 (21,3 %)
• Sisplatin dan Pemetrexed	11 (18 %)
RECIST 1.1	
• <i>Partial Response</i>	17 (27,8 %)
• <i>Stable Disease</i>	12 (19,6 %)
• <i>Progressive Disease</i>	32 (52,6 %)

Sebanyak 61 subjek KPKBSK dilibatkan dalam penelitian ini. Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata usia adalah $53,44 \pm 10,81$ tahun, dengan usia termuda 23 tahun dan tertua 78 tahun. Lebih dari setengah subjek berjenis kelamin laki-laki sebanyak 41 orang (67,3 %) dan perempuan sebanyak 20 orang (32,7 %). *Median* Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah 17,8 (rentang 14–25), menunjukkan sebagian besar pasien memiliki IMT relatif rendah. *Median* kadar D-Dimer adalah 1.744 ng/mL (rentang 510–8.537 ng/mL), menunjukkan variasi status koagulasi pasien. Secara histopatologi, Adenokarsinoma paling banyak ditemukan yaitu 35 pasien (57,3 %),

diikuti Karsinoma Sel Skuamosa sebanyak 26 pasien (42,7 %).

Terkait stadium, mayoritas pasien berada pada stadium IV (63,9 % IVA dan 24,6 % IVB), sedangkan sisanya pada stadium IIIB (9,8 %) dan IIIC (1,6 %). Regimen kemoterapi yang paling sering diberikan adalah Karboplatin ditambah Paklitaksel (37 pasien, 60,7 %), diikuti Karboplatin ditambah Pemetrexed (13 pasien, 21,3%), dan Sisplatin ditambah Pemetrexed (11 pasien, 18%). Berdasarkan kriteria RECIST 1.1, hampir setengah subjek mengalami *Progressive Disease* (32 orang, 52,6 %), sisanya 17 *Partial Response* (27,8 %), dan 12 *Stable Disease* (19,6 %).



Gambar 1. Distribusi Kadar D-Dimer berdasarkan RECIST 1.1.

Gambar 1 menunjukkan distribusi kadar D-Dimer dan perbedaan kadar D-Dimer antar kelompok *Partial Response*,

Stable Disease, dan *Progressive Disease* ditunjukkan pada Tabel 2. *Median* D-Dimer pada kelompok *Partial Response*

adalah 1.229 ng/mL dengan *mean rank* 18,32. Pada kelompok *Stable Disease*, rata-rata D-Dimer adalah 1.335,67 (SD 624,30) ng/mL dengan *mean rank* 21,13. Pada kelompok *Progressive*

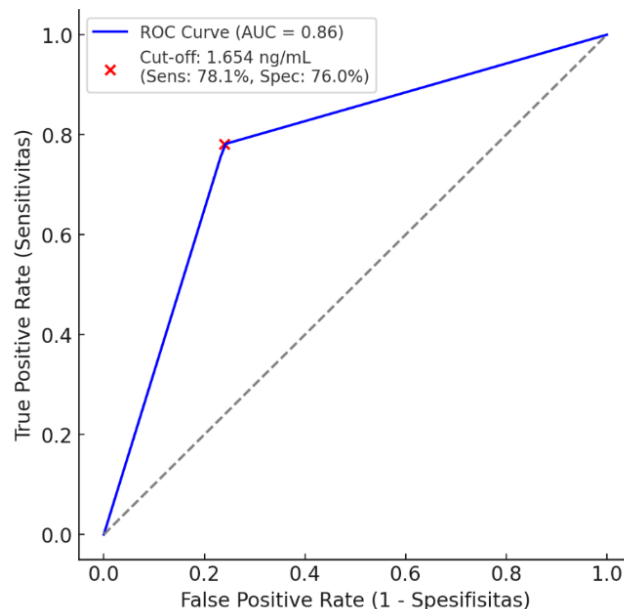
Disease, *median* adalah 2.586 ng/mL dengan *mean rank* 41,44. Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan $p=0,001$ ($p<0,05$), mengindikasikan perbedaan signifikan kadar D-Dimer antar kelompok.

Tabel 2. Uji perbedaan kadar D-Dimer untuk *partial response*, *stable disease*, dan *progressive disease*.

Variabel	<i>Partial Response</i> (n=17)	<i>Stable Disease</i> (n=12)	<i>Progressive Disease</i> (n=32)	Nilai P
D-Dimer (ng/mL)				
• <i>Mean ± SD</i>	-	1.335,67 ± 624,30	-	0.001
• <i>Median</i>	1.229	-	2.586	
• <i>Min-Max</i>	510-3.722	248-2.489	1.003-8.537	
• <i>Mean Rank</i>	18,32	21,13	41,44	

Analisis nilai prognostik D-Dimer untuk respons kemoterapi pada KPKBSK menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) menunjukkan bahwa D-Dimer berperan sebagai prediktor Penyakit Progresif. *Area Under the Curve* (AUC) adalah 0,86 ($>0,70$), menunjukkan kemampuan diskriminatif

yang baik untuk membedakan pasien dengan dan tanpa *Progressive Disease* setelah kemoterapi. *Cut-off* 1.654 ng/mL menunjukkan bahwa pasien dengan D-Dimer ≥ 1.654 ng/mL memiliki risiko lebih tinggi mengalami *Progressive Disease*, dengan sensitivitas 78,1% dan spesifisitas 76%.



Gambar 2. Kurva ROC D-Dimer untuk Prognosis Respons Kemoterapi

Hubungan antara jenis histopatologi KPKBSK dan respons kemoterapi dianalisis menggunakan uji *Chi-square* (Tabel 3). Hasil menunjukkan $p=0,717$ ($p>0,05$),

mengindikasikan tidak adanya hubungan signifikan antara subtype histopatologi dan hasil RECIST 1.1 setelah tiga siklus kemoterapi lini pertama.

Tabel 3. Tabulasi silang Jenis Histopatologi dan Respon Kemoterapi

Variabel	RECIST 1.1			Total	Nilai P
	<i>Partial Response</i>	<i>Stable Disease</i>	<i>Progressive Disease</i>		
Histopatologi					
• Adenokarsinoma	10 (16,3 %)	4 (6,5 %)	21 (77,2 %)	35 (57,3%)	0.717
• Karsinoma Sel Skuamosa	7 (11,4 %)	8 (13,1 %)	11 (75,5 %)	26 (42,7%)	

PEMBAHASAN

Kanker merupakan salah satu penyebab mortalitas utama secara global, dengan kanker paru menempati posisi teratas sebagai penyebab kematian tertinggi pada populasi pria di Indonesia. Secara histopatologis, Kanker KPKBSK mendominasi kasus kanker paru dengan prevalens mencapai 80%, menjadikannya subtype histologis yang paling sering dijumpai dalam praktik klinis. Tingginya proporsi KPKBSK ini menggarisbawahi pentingnya pemahaman menyeluruh tentang karakteristik biologis dan penatalaksanaan terkini untuk subtype tumor paru tersebut. Peningkatan kadar D-Dimer sering ditemukan pada pasien kanker, termasuk KPKBSK, karena keterlibatan sistem koagulasi dalam proses tumorigenesis, invasi, dan metastasis. D-Dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk melalui proses fibrinolisis, yang terjadi setelah aktivasi kaskade koagulasi. Sel tumor menghasilkan TF yang merangsang pembentukan trombin, meningkatkan pembentukan fibrin, dan mendukung proses angiogenesis serta invasi. Aktivitas angiogenesis ini esensial untuk pertumbuhan tumor dan metastasis (Ahyati et al., 2019; Palumbo, 2020; J Guo et al., 2021; Ge et al, 2016; WHO, 2021a).

Jenis histologi dapat mempengaruhi hasil kemoterapi pada pasien KPKBSK. *Excision repair cross complementation group 1* merupakan

protein yang terlibat dalam perbaikan adisi DNA yang diekspresikan lebih tinggi pada Karsinoma sel skuamosa dibanding Adenokarsinoma. Prognosis yang lebih baik pada pasien yang dikemoterapi dengan berbasis platinum berhubungan dengan tidak adanya protein ERCC1 pada pasien dengan KPKBSK. Ekspresi RRM1 telah terbukti menyebabkan resistensi terhadap terapi kombinasi gemsitabin dan platinum pada KPKBSK. Ekspresi ERCC1 dan RRM1 lebih tinggi pada Karsinoma Sel Skuamosa sehingga kemungkinan kejadian resistensi lebih tinggi pada Karsinoma Sel Skuamosa dibanding Karsinoma Non Skuamosa (Hirsch et al., 2008; Maus et al., 2013; Inamura, 2017). Kemoterapi merupakan salah satu modalitas utama dalam pengobatan KPKBSK. Mekanisme utama kemoterapi adalah menghambat proliferasi sel kanker dan mengontrol perkembangan kanker (LaFleur et al., 2022; Jones, 2018). Analisis penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar D-Dimer dengan RECIST 1.1 setelah kemoterapi lini 1 setelah 3 siklus pada KPKBSK, dan hubungan jenis histopatologi KPBSK dengan RECIST 1.1 setelah kemoterapi lini 1 setelah 3 siklus.

Penelitian ini melibatkan 61 subjek dengan Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK). Mayoritas pasien berusia di atas 50 tahun, sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa risiko kanker paru meningkat seiring usia akibat akumulasi mutasi genetik dan

penurunan kemampuan perbaikan seluler. Dari segi distribusi jenis kelamin, proporsi laki-laki lebih tinggi. Hal ini sejalan dengan fakta bahwa kebiasaan merokok lebih umum pada laki-laki dan merupakan faktor risiko utama kanker paru (Alfarisa, 2023). Terkait Indeks Massa Tubuh (IMT), sebagian besar subjek berada dalam kategori rendah atau kurus ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$), yang mungkin terkait dengan kaheksia akibat kanker dan peningkatan kebutuhan metabolik sel kanker. Faktor psikologis (seperti stres akibat penyakit) dan efek samping kemoterapi seperti mual atau muntah juga berkontribusi terhadap penurunan berat badan. Status nutrisi yang buruk sangat penting karena dapat memengaruhi toleransi terhadap kemoterapi dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan (Siregar YS, 2016).

Hubungan antara kadar D-Dimer dengan respons kemoterapi didapatkan hasil ada perbedaan kadar D-Dimer antara kelompok *Partial Response*, *Stable Disease*, dan *Progressive Disease*. Hasil ini diuji dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis sebagai alternatif uji ANOVA dikarenakan distribusi data tidak normal. Hasil rata-rata kadar D-Dimer pada kelompok *Progressive Disease* secara signifikan lebih tinggi dari kelompok *Partial Response* dan kelompok *Stable Disease*. Namun, hasil rata-rata kadar D-Dimer tidak signifikan antar kelompok *Partial Response* dan kelompok *Stable Disease*. Penelitian ini menemukan bahwa pasien dengan nilai D-Dimer tinggi cenderung lebih banyak mengalami *Progressive Disease* setelah tiga siklus kemoterapi lini pertama dibandingkan pasien dengan nilai D-Dimer lebih rendah. Perbedaan ini signifikan secara statistik ($p=0,001$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa D-Dimer memiliki nilai prognostik yang bermakna dalam memprediksi *Progressive Disease* pada pasien KPKBSK yang menjalani kemoterapi. Nilai AUC 0,86 tergolong sangat baik ($AUC > 0,70$) sehingga memiliki kemampuan diskriminatif yang cukup tinggi. Semakin mendekati 1, semakin tinggi akurasi biomarker. Oleh karena itu, D-Dimer dapat diandalkan sebagai

salah satu indikator risiko *Progressive Disease*. Nilai *cut-off* 1.654 ng/mL dengan sensitivitas 78,1 % dan spesifisitas 76 %. D-Dimer mampu membedakan dengan baik antara pasien yang mengalami *Progressive Disease* dengan yang tidak mengalami *Progressive Disease* pasca kemoterapi.

Temuan tersebut mendukung hasil beberapa studi terdahulu yang menyatakan bahwa D-Dimer berperan sebagai indikator aktivitas fibrinolitik dan hiperkoagulasi yang meningkat seiring progresivitas tumor. Penelitian dari Ma (2021) mengatakan bahwa kadar D-Dimer plasma yang tinggi menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan kadar D-Dimer yang rendah, sehingga kadar D-Dimer plasma yang tinggi bisa dijadikan prediktor prognosis yang buruk pada pasien kanker paru. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan Amirza (2023) bahwa kadar D-Dimer plasma yang $\geq 1.440 \text{ ng/mL}$ berisiko terjadi metastasis dengan nilai sensitivitas 86,1 % dan spesifisitas 91,7 % (Ma et al., 2021; Amirza, 2023). Hasil penelitian dari Li (2022) juga menyatakan bahwa kadar D-Dimer tinggi sebelum pengobatan dikaitkan dengan *Overall Survival* (OS) dan *Progression-Free Survival* (PFS) yang lebih pendek ($P < 0,01$) dibandingkan dengan kadar D-Dimer normal. Pasien dengan kadar D-Dimer tinggi sebelum pengobatan memiliki PFS yang lebih pendek secara signifikan (median: 6,4 vs. 11,5 bulan; HR, 1,70; rasio kepercayaan 95 % (CI): 1,25–2,37; $P < 0,001$) dan OS (median: 12,7 vs. 30,4 bulan; HR, 2,29; 95 % CI: 1,54–3,41; $p < 0,001$) dibandingkan dengan mereka yang kadar D-Dimernya normal sebelum pengobatan (Li et al., 2022).

Secara patofisiologis, sel kanker menginduksi aktivasi jalur koagulasi yang mendorong pembentukan fibrin di sekitar sel tumor. Fibrin tersebut, bersama dengan mikropartikel prokoagulan, dapat memfasilitasi proses angiogenesis, adhesi, serta migrasi sel kanker ke sirkulasi sistemik. Pada kondisi seperti ini, kadar D-Dimer yang tinggi menunjukkan bahwa proses

degradasi fibrin sedang berlangsung aktif sebagai reaksi tubuh terhadap hiperkoagulasi. Dengan demikian, kadar D-Dimer yang meningkat sering kali dikaitkan dengan tingkat keganasan yang lebih agresif dan menurunkan sensitivitas terhadap kemoterapi (Kim, 2016; Ferrara, 2016; Fatmawati, 2018; Harlivasari dan Syahrudin, 2019). Hasil penelitian ini menegaskan bahwa kadar D-Dimer dapat digunakan sebagai indikator prognosis dan prediktor respons terapi pada pasien KPKBSK. Pasien dengan kadar D-Dimer tinggi sebelum kemoterapi mungkin memerlukan pendekatan terapi yang lebih agresif atau strategi kombinasi, seperti terapi target atau imunoterapi, untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Selain itu, pemantauan kadar D-Dimer selama terapi dapat membantu dalam menilai respons pasien dan menyesuaikan strategi pengobatan lebih awal.

Penelitian ini mengevaluasi apakah terdapat hubungan antara histopatologi KPKBSK, yaitu Adenokarsinoma dan Karsinoma Sel Skuamosa, terhadap respons kemoterapi lini pertama yang diukur menggunakan kriteria RECIST 1.1. Hasil analisis menunjukkan bahwa jenis histopatologi secara statistik tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan respons kemoterapi ($p=0,717$). Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan ekspresi gen *Ribonucleotide Reductase Subunit M1* dan *Excision Repair Cross-Complementation Group 1* secara umum lebih tinggi pada KSS sehingga risiko *Progressive Disease* lebih tinggi pada KSS dibanding Adenokarsinoma (Hirsch et al., 2008). Faktor yang mungkin menyebabkan hasil yang tidak spesifik seperti heterogenitas molekuler di dalam masing-masing subtipe kanker paru. Adenokarsinoma memiliki beberapa subklasifikasi histopatologi seperti pola lepidik, asinar, papiler, mikropapiler, dan solid. Masing-masing memiliki prognosis dan tingkat sensitivitas terhadap kemoterapi yang berbeda-beda. Pola solid dan mikropapiler diketahui memiliki prognosis terburuk dibanding pola lainnya. Karsinoma Sel Skuamosa juga

terdiri dari beberapa varian, yaitu nonkeratinisasi, keratinisasi, dan basaloid, yang masing-masing memiliki tingkat agresivitas serta respons terapi yang mungkin bervariasi. Karsinoma Sel Skuamosa Basaloid secara khusus diketahui memiliki profil molekuler yang menyebabkan resistensi intrinsik terhadap kemoterapi sitotoksik (Zheng, 2016). Hal ini mungkin menyebabkan terjadinya variasi respons kemoterapi pada subtipe Adenokarsinoma dan KSS.

Meskipun hasil penelitian ini tidak menemukan hubungan statistik yang signifikan, penting untuk menekankan bahwa pengaruh histopatologi terhadap respons terapi secara klinis masih relevan, terutama ketika mempertimbangkan regimen kemoterapi spesifik. Beberapa penelitian sebelumnya menemukan bahwa pasien dengan Adenokarsinoma memiliki respons lebih baik terhadap regimen Gemsitabin-Doksetaksel dibandingkan regimen berbasis platinum, sedangkan pasien dengan Karsinoma Sel Skuamosa cenderung memiliki hasil lebih baik dengan regimen berbasis platinum (Hirsch et al., 2008; Hoang et al., 2013). Ketiadaan hubungan yang signifikan dalam penelitian ini kemungkinan juga disebabkan oleh beberapa faktor pembatas seperti jumlah subjek yang tidak cukup, penggunaan regimen kemoterapi tanpa penyesuaian terhadap profil molekuler yang lebih detail, dan ketidakterdapatnya evaluasi ekspresi biomarker molekuler seperti ERCC1 dan RRM1 dalam penelitian ini. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut yang mengintegrasikan profil molekuler spesifik setiap subtipe histopatologi sangat diperlukan untuk lebih jelas menentukan hubungan tipe histologi dengan respons kemoterapi.

Secara klinis, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemilihan regimen kemoterapi tidak cukup hanya didasarkan pada jenis histopatologi saja. Diperlukan pertimbangan tambahan berupa penilaian biomarker molekuler tertentu yang lebih spesifik, yang dapat memberikan prediksi respons lebih akurat. Hal ini sekaligus menegaskan perlunya pendekatan individual yang

lebih tepat (*personalized medicine*) untuk terapi KPKBSK, yang tidak hanya mengandalkan tipe histopatologi tetapi juga melibatkan karakteristik molekuler tumor.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, Kadar D-Dimer menunjukkan hubungan signifikan dengan respons kemoterapi pada pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil. Pasien dengan kadar D-Dimer ≥ 1.654 ng/mL memiliki risiko lebih tinggi mengalami *Progressive Disease* setelah kemoterapi, dengan sensitivitas 78,1% dan spesifisitas 76%. Jenis histopatologi tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap respons kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahyati, S.N., Oktaviyanti, I.K. dan Yuliana, I. (2019) 'Hubungan Jenis Kelamin dan Riwayat Merokok dengan Mutasi Gen EGFR Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma', *Jurnal Homeostasis*, 2(1), pp. 1–8.
- Amin, M.B., Greene, F.L., Edge, S.B., Compton, C.C., Gershenwald, J.E., Brookland, R.K., et al. (2017) 'The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), pp. 93–99.
- Amirza (2023) 'Hubungan kadar D-dimer plasma dengan metastasis pada kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK)', *Jurnal Kesehatan Andalas*.
- Dewi, M. (2017) 'Sebaran Kanker di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar 2007', *EWIIndonesian Journal of Cancer*, 11(1), pp. 1–8.
- Fatmawati, F. dan Wijaksono, W. (2018) 'Tumor Angiogenesis', *Jurnal Respirasi*.
- Ferrara, N. dan Adamis, A.P. (2016) 'Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy', *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(6), pp. 385–403.
- Ge, L.P., Li, J., Bao, Q., Chen, P., Jiang, Q., Zhu, L.R. (2015) 'Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy', *Clinical and Translational Oncology*, 17(1), pp. 57–64.
- Guo, J., Gao, Y., Gong, Z., Dong, P., Mao, Y. Li, F., Rong, J., et al. (2021) 'Plasma D-Dimer Level Correlates with Age, Metastasis, Recurrence, Tumor-Node-Metastasis Classification (TNM), and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients', *BioMed Research International*, 2021.
- Harlivasari, A. dan Syahrudin, E. (2019) 'Hiperkoagulasi pada Kanker Paru', *Jurnal Respirologi Indonesia*.
- Hirsch, F.R. Spreafico, A., Novello, S., Wood, M.D., Simms, L., Papotti, M. (2008) 'The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: A literature review', *Journal of Thoracic Oncology*, 3(12), pp. 1468–1481.
- Hoang, T., Dahlberg, S.E., Schiller, J.H., Johnson, D.H. (2013) 'Does Histology Predict Survival of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Platin-Based Chemotherapy? An Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594', *Lung Cancer*, 81(1), pp. 47–52.
- Inal, T. (2015) 'The prognostic value of D-dimer in lung cancer', *Clinical Respiratory Journal*, 9(3), pp. 305–313.
- Inamura, K. (2017) 'Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification', *Frontiers in Oncology*, 7(AUG), pp. 1–7.

- Jones, G. dan Baldwin, D. (2018) 'Recent advances in the management of lung cancer', *Clin Med (Lond)*, 18, pp. 41–46.
- Kim, J. dan Bae, J.S. (2016) 'Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment', *Mediators of Inflammation*, 2016.
- LaFleur, B., Shapiro, C. dan Abel, G. (2022) 'Hematologic toxicity and its management during cancer chemotherapy', *Support Oncol*.
- Li, X., Lu, D., Zhang, Z., Zhang, Y., Wang, J., Hu, Y. (2022) 'Prognostic value of plasma D-dimer levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective study', *Journal of Thoracic Disease*, 14(10), pp. 4125–4135.
- Ma, M., Cao, R., Wang, W., Wang, B., Yang, Y., Huang, Y., et al. (2021) 'The D-Dimer level predicts the prognosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis', *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 16(1), p. 243.
- Maus, M.K.H., Mack, P.C., Astrow, S.H., Stephens, C.L., Zeger, G.D., Grimminger, P.P., et al. (2013) 'Histology-related associations of ERCC1, RRM1, and TS biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer: Implications for therapy', *Journal of Thoracic Oncology*, 8(5), pp. 582–586.
- Palumbo, A. (2020) 'The role of coagulation biomarkers in predicting prognosis in solid tumors: A meta-analysis', *Thromb Res*.
- Rejeki, M. dan Pratiwi, E.N. (2020) 'Diagnosis dan Prognosis Kanker Paru, Probabilitas Metastasis dan Upaya Prevensinya', *Proceeding of The URECOL*, pp. 73–78.
- Schabath, M.B. dan Cote, M.L. (2019) 'Cancer progress and priorities: Lung cancer', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 28(10), pp. 1563–1579.
- Schwartz, L.H., Litière, S., Vries, E., Ford, R., Gwyther, S., Mandrekar, S., et al. (2016) 'RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee', *Eur J Cancer*, 289–290, p. vii.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249.
- WHO (2021a) Cancer, Word Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed: 20 March 2022).
- WHO (2021b) 'Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours', IARC Publications, 5.
- WHO (2021c) Tobacco, Word Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (Accessed: 18 March 2022).
- Zheng, M. (2016) 'Classification and Pathology of Lung Cancer', *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), pp. 447–468.