

9-30-2024

Peran Pemeriksaan Penanda Tumor Cairan Pleura dalam Diagnosis Efusi Pleura Maligna Akibat Kanker Paru Primer

Cleopas M. Rumende

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, rumende_martin@yahoo.com

Noorwati Sutandyo

Staf Medis Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta, noorwatis3@yahoo.com

Arif R. Hanafi

Staf Medis Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta, arif.r.hanafi@gmail.com

Samuel K. Rumende

Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, samuelkrumende@gmail.com

Erwin C. Susanto

Divisi Respirologi and Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, susantoerwinchristian@gmail.com

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



[next page for additional authors](#)

Part of the [Diagnosis Commons](#), [Internal Medicine Commons](#), [Neoplasms Commons](#), [Pulmonology Commons](#), and the [Respiratory Tract Diseases Commons](#)

Recommended Citation

Rumende, Cleopas M.; Sutandyo, Noorwati; Hanafi, Arif R.; Rumende, Samuel K.; Susanto, Erwin C.; and Sitorus, Truely P. (2024) "Peran Pemeriksaan Penanda Tumor Cairan Pleura dalam Diagnosis Efusi Pleura Maligna Akibat Kanker Paru Primer," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 11: Iss. 3, Article 4.

DOI: 10.7454/jpdi.v11i3.1624

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol11/iss3/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Medicine at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Peran Pemeriksaan Penanda Tumor Cairan Pleura dalam Diagnosis Efusi Pleura Maligna Akibat Kanker Paru Primer

Authors

Cleopas M. Rumende, Noorwati Sutandyo, Arif R. Hanafi, Samuel K. Rumende, Erwin C. Susanto, and Truely P. Sitorus

Peran Pemeriksaan Penanda Tumor Cairan Pleura dalam Diagnosis Efusi Pleura Maligna Akibat Kanker Paru Primer

The Role of Pleural Fluid Tumor Marker Examination in Diagnosing Malignant Pleural Effusion Caused by Primary Lung Cancer

Cleopas Martin Rumende¹, Noorwati Sutandyo², Arif Hanafi², Samuel Keryanto Rumende³, Erwin Christian Susanto¹, Truly Panca Sitorus¹

¹Divisi Respiriologi and Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Staf Medis RS Kanker Dharmais, Jakarta

³Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Korespondensi:

Cleopas Martin Rumende. Divisi Respiriologi and Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: rumende_martin@yahoo.com.

ABSTRAK

Pendahuluan. Efusi pleura merupakan kelainan paru yang sering didapat dan berdasarkan jenis penyebabnya dibagi menjadi efusi pleura maligna dan non-maligna. Pemeriksaan sitologi cairan pleura untuk membedakan antara efusi pleura maligna dan non-maligna menunjukkan sensitivitas yang bervariasi. Penelitian mengenai manfaat pemeriksaan *carcinoembryonic antigen* (CEA) dan *Cytokeratin 19 fragmen antigen 21-1* (Cyfra 21-1) cairan pleura untuk menegakkan suatu efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer di Indonesia masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas CEA dan Cyfra 21-1 cairan pleura dalam mendiagnosis efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer.

Metode. Sebuah studi uji diagnostik dengan menggunakan desain potong lintang dilakukan pada pasien efusi pleura eksudatif di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RS Kanker Darmais selama periode September 2015 - Mei 2016. Pada pasien dilakukan pemeriksaan CEA dan Cyfra 21-1 pada cairan pleuranya. Sebagai baku emas adanya efusi pleura maligna adalah bila didapatkan hasil sitologi cairan pleura positif sel tumor ganas yang berasal dari paru. Kurva ROC dibuat guna mendapatkan nilai titik potong (cut-off) terbaik untuk kadar CEA dan Cyfra 21-1 cairan efusi dengan memperhatikan nilai AUC yang didapat. Uji chi square dilakukan untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas serta untuk mengetahui nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi dari masing-masing nilai cut-off tersebut baik untuk CEA maupun Cyfra 21-1.

Hasil. Dari total 122 pasien dengan efusi pleura eksudatif, hasil sitologi yang positif didapatkan pada 80 pasien. Dengan menggunakan nilai *cut-off* CEA 4,23 ng/ml didapatkan nilai sensitivitas, spesifisitasnya, nilai duga positif, nilai duga negatif dan akurasi masing-masing adalah 87,50%, 80,95%, 89,74%, 77,27% dan 85,25% dengan nilai AUC 0,878 (0,814 - 0,942). Dengan menggunakan nilai *cut-off* Cyfra 21-1 sebesar 26,9 ng/ml didapatkan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif dan akurasi masing-masing adalah 78,75%, 71,43%, 84,00%, 63,82% dan 76,23% dengan nilai AUC 0,817 (0,739 - 0,896).

Kesimpulan. Pemeriksaan kadar CEA dan Cyfra 21-1 cairan pleura dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer.

Kata Kunci: *Carcinoembryonic Antigen, Cytokeratin 19 fragment, efusi pleura maligna.*

ABSTRACT

Introduction. Pleural effusion is a frequently acquired lung disorder and based on the type of cause it is divided into malignant and non-malignant pleural effusion. Cytological examination of pleural fluid to differentiate between malignant and non-malignant pleural effusion shows varying sensitivity. Research regarding the benefits of CEA and Cyfra 21-1 pleural fluid examination to detect malignant pleural effusion due to primary lung cancer in Indonesia is still very limited. The aims of this study is to determine the sensitivity and specificity of CEA and Cyfra 21-1 pleural fluid in diagnosing malignant pleural effusion due to primary lung cancer.

Methods. A cross-sectional diagnostic study was conducted on patients with exudative pleural effusion at Dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital (RSCM) and Darmais Cancer Hospital between September 2015 and May 2016. Patients underwent examinations for carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21-1) in their pleural fluid.

The ROC curves were generated to determine the optimal cut-off values for CEA and Cyfra 21-1 concentrations in pleural effusion, considering the area under the curve (AUC) obtained. Chi-square tests were performed to assess sensitivity and specificity, as well as to calculate positive predictive value, negative predictive value, and accuracy for each cut-off value for both CEA and Cyfra 21-1.

Results. A total of 122 patients with exudative pleural effusion, positive cytology results were obtained in 80 patients. By using the CEA cut-off value of 4.23 ng/ml, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 87.50%, 80.95%, 89.74%, 77.27% and 85.25% with an AUC value of 0.878 (0.814 - 0.942). By using the Cyfra 21-1 cut-off value of 26.9 ng/ml, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 78.75%, 71.43%, 84.00%, 63.82% and 76.23% with an AUC value of 0.817 (0.739 - 0.896).

Conclusion. Examination of CEA and Cyfra 21-1 level in pleural fluid can be used to support the diagnose of malignant pleural effusion due to primary lung cancer.

Keywords: Carcinoembryonic Antigen, Cytokeratin 19 fragmen, malignant pleural effusion

PENDAHULUAN

Efusi pleura merupakan kelainan paru yang sering didapat dan berdasarkan jenis cairannya dibagi menjadi efusi pleura transudatif dan eksudatif. Efusi pleura eksudatif dapat disebabkan karena infeksi, inflamasi, dan akibat adanya keganasan. Efusi pleura secara klinis dapat memperlihatkan perjalanan alamiah, prognosis, dan jenis tata laksana yang berbeda, sehingga perlu segera ditentukan etiologinya. Efusi pleura maligna yang bersifat eksudatif dapat terjadi akibat keganasan paru primer maupun akibat adanya metastasis. Keganasan sebagai penyebab efusi pleura maligna didapatkan pada 20% pasien, yang mana 50% di antaranya berasal dari paru. Lebih lanjut, efusi pleura maligna sebagai manifestasi awal adanya suatu keganasan bisa didapatkan pada 10-50% pasien.^{1,2} Pemeriksaan sitologi cairan pleura yang merupakan pemeriksaan standar untuk menegakkan diagnosis efusi pleura maligna menunjukkan sensitivitas yang bervariasi yaitu 40-70%.¹⁻⁴ Untuk meningkatkan sensitivitasnya diperlukan tindakan yang lebih invasif, yaitu dengan torakoskopi yang belum tentu dapat dilaksanakan pada sebagian besar rumah sakit.⁵⁻⁹ Pemeriksaan penanda tumor pada cairan efusi pleura eksudatif dapat dipertimbangkan untuk membantu mendeteksi adanya efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer.

Carcinoembryonic Antigen (CEA) merupakan suatu komponen glikoprotein kompleks yang terdapat pada membran plasma permukaan glikokaliks sel epitel entodermal. Pada keganasan paru primer, kadar CEA cairan pleura akan meningkat akibat sekresi aktif oleh sel tumor.^{1,3,10,11} *Cytokeratin 19 fragmen antigen 21-1* (Cyfra 21-1) merupakan struktur molekul sitoskeleton yang penting pada jaringan epitelial. Jika sel epitel tersebut mengalami perubahan kearah keganasan, akan terjadi aktivasi enzim protease yang selanjutnya akan mendegradasi sitoskeleton sehingga menyebabkan peningkatan Cyfra 21-1. Dari penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa pemeriksaan CEA cairan pleura lebih efektif dibandingkan

dengan CEA serum dalam menunjukkan adanya efusi pleura maligna.^{1,2,10,11}

Penelitian mengenai manfaat pemeriksaan penanda tumor cairan pleura untuk mendiagnosis efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer memperlihatkan sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi dengan nilai *cut-off* yang berbeda-beda. Di Indonesia penelitian mengenai manfaat pemeriksaan CEA dan Cyfra 21-1 tersebut masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas CEA dan Cyfra 21-1 cairan pleura dengan menentukan *cut-off* yang terbaik dalam mendiagnosis suatu efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer.

METODE

Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan menggunakan desain potong lintang. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RS Kanker Darmas selama periode September 2015 - Mei 2016. Sampel penelitian adalah pasien yang berobat jalan dan yang dirawat di RSCM dan di RS Kanker Darmas. Kriteria inklusi adalah pasien yang berusia lebih dari 18 tahun dengan efusi pleura eksudatif. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan efusi pleura akibat metastase dari keganasan di luar paru dan pasien dengan gangguan hemostasis. Berdasarkan perhitungan besar sampel, jumlah minimal sampel yang dibutuhkan pada studi ini adalah 96. Adanya efusi pleura ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan foto toraks. Untuk menentukan kemungkinan penyakit dasar yang menyebabkan terjadinya efusi pleura dilakukan berbagai pemeriksaan dari bahan cairan pleura tersebut, yaitu analisis cairan, BTA langsung, *adenosine deaminase* (ADA), kultur aerab, dan sitologi. Infeksi paru dan pleura baik akibat tuberkulosis maupun akibat bakteri non-spesifik, merupakan penyebab yang sering didapat pada efusi pleura eksudatif. Baku emas untuk menegakkan diagnosis efusi pleura maligna akibat kanker

paru adalah dengan mendeteksi adanya sel ganas dalam cairan pleura yang berasal dari paru. Pemeriksaan sitologi cairan pleura dilakukan di Departemen Patologi Anatomi RSUPN DR Cipto Mangunkusumo dan Departemen Patologi Anatomi RS Kanker Darmas. Pemeriksaan CEA dan Cyfra 21-1 dilakukan dengan menggunakan metode *Electrochemiluminescence (ECL)* dengan mesin *Roche cobas e601*, di Departemen Patologi Klinik RSUPN DR Cipto Mangunkusumo. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik FKUI nomor : 1103/UN2.F1/ETIK/2015.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 25. Semua data numerik disajikan dalam bentuk median dengan nilai maksimum dan minimumnya, sedangkan data katagorik dinyatakan dalam persentase. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar CEA dan Cyfra 21-1 cairan efusi pleura dengan skala numerik, sedangkan variabel tergantung adalah efusi pleura maligna akibat kanker paru dengan skala nominal. Untuk membedakan median kadar CEA dan Cyfra 21-1 antara cairan efusi pleura maligna dan non-maligna dilakukan uji *Mann Whitney*. Perbedaan median masing-masing penanda tumor dianggap signifikan bila didapatkan nilai $p < 0,05$ (IK 95%). Kurva ROC dibuat guna mendapatkan nilai titik potong (*cut-off*) terbaik untuk kadar CEA dan Cyfra 21-1 cairan efusi dengan memperhatikan nilai AUC yang didapat. Uji *chi square* dilakukan untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas serta untuk mengetahui nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi dari masing-masing nilai *cut-off* tersebut baik untuk CEA maupun Cyfra 21-1.

HASIL

Sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki (59,8%) dengan median usia 55,5 tahun. Dari 122 pasien dengan efusi pleura eksudatif, 80 pasien (65%) diantaranya didapatkan hasil sitologi yang positif yang berasal dari keganasan paru primer. Jenis keganasan paru primer yang terbanyak adalah adenokarsinoma yang didapat pada 65 pasien. Karakteristik subjek penelitian dan jenis keganasan yang didapatkan dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada **Tabel 2** terlihat adanya perbedaan yang bermakna antara nilai median kadar CEA pada cairan efusi pleura maligna dan non-maligna ($p < 0,001$). Dengan menggunakan nilai *cut-off* kadar CEA 4,23 ng/ml didapatkan adanya perbedaan proporsi kedua jenis efusi pleura tersebut. Sebagian besar subjek (70 pasien) dengan efusi pleura maligna menunjukkan kadar CEA $\geq 4,23$ ng/ml, sebaliknya sebagian besar subjek (34 pasien) dengan efusi pleura non-maligna menunjukkan kadar CEA $< 4,23$ ng/ml seperti tampak pada **Tabel 3**.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik klinis pasien	N = 122
Jenis kelamin n (%)	
Laki –laki	73 (59,8)
Perempuan	49 (40,2)
Umur (tahun), median (rentang)	55,5 (23-79)
Status merokok, n (%)	
Merokok	65 (53,3)
Tidak merokok	36 (29,5)
Perokok pasif	16 (13,1)
Hasil sitologi cairan pleura dengan sel ganas (+), n (%)	80 (65,57%)
Diagnosis akhir, n (%)	
Karsinoma paru	80 (65,57%)
Adenokarsinoma	65 (53,28)
Karsinoma sel skuamosa	8 (6,6)
<i>Small cell lung carcinoma</i>	5 (4,1)
<i>Large cell carcinoma</i>	2 (1,62)
Non-karsinoma paru	42 (34,43%)
Pleuritis TB	23 (18,85)
<i>Parapneumonic effusion</i>	13 (10,65)
<i>Undiagnosed</i>	6 (4,9)

Tabel 2. Perbedaan kadar CEA pada cairan efusi pleura maligna dan non-maligna

Efusi pleura	N	Median (rentang)	Nilai p
Maligna	80	110,4 (0,2-79.363)	<0,001
Non-maligna	42	1,43 (0,25-570,90)	<0,001

Tabel 3. Kadar CEA pada cairan efusi pleura maligna dan non-maligna

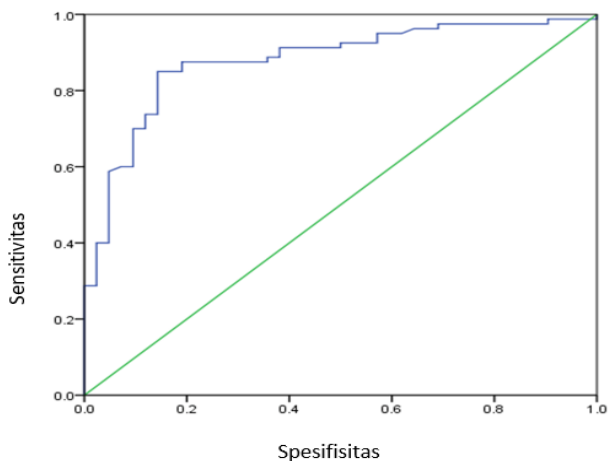
CEA	Sitologi cairan pleura		Total (n)
	Maligna (n)	Non-maligna (n)	
$\geq 4,23$ ng/ml	70	8	78
$< 4,23$ ng/ml	10	34	44
Total (n)	80	42	122

Nilai *cut-off* CEA 4,23 ng/ml tersebut memperlihatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik untuk membedakan kedua jenis efusi pleura tersebut, yaitu masing-masing 87,50% dan 80,95% dengan AUC 0,878 (IK95% 0,814 - 0,942) seperti tampak pada **Gambar 1**. Lebih lanjut, nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi yang didapat dengan menggunakan nilai *cut-off* CEA 4,23 ng/ml tersebut adalah masing-masing 89,74%; 77,27% dan 85,25%.

Tabel 4 menampilkan perbedaan nilai median kadar Cyfra 21-1 cairan efusi antara efusi pleura maligna dan non-maligna. Didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dari nilai median Cyfra 21-1 pada kedua jenis efusi pleura tersebut ($p < 0,001$). Dengan menggunakan nilai *cut-off* kadar Cyfra 21-1 26,9 ng/ml didapatkan adanya perbedaan proporsi kedua jenis efusi pleura tersebut. Sebagian besar subjek (63 pasien) dengan efusi

pleura maligna menunjukkan kadar Cyfra 21-1 $\geq 26,9$ ng/ml, sebaliknya sebagian besar subjek (30 pasien) dengan efusi pleura non-maligna menunjukkan kadar Cyfra 21-1 $< 26,9$ ng/ml seperti terlihat pada Tabel 5.

Nilai *cut-off* Cyfra 21-1 sebesar 26,9 ng/ml memperlihatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik, yaitu masing-masing 78,75% dan 71,43% dengan AUC 0,817 (IK95% 0,739 - 0,896) seperti tampak



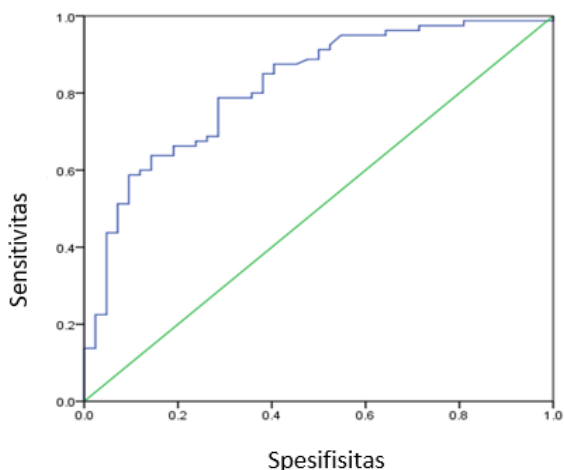
Gambar 1. Kurva ROC untuk kadar CEA cairan pleura

Tabel 4. Perbedaan kadar Cyfra 21-1 pada cairan efusi pleura maligna dan non-maligna

Efusi pleura	N	Median (rentang)	Nilai p
Maligna	80	115,45 (0,20 - 777,1)	<0,001
Non-maligna	42	15,45 (2,20-905,40)	<0,001

Tabel 5. Kadar Cyfra 21-1 pada cairan efusi pleura maligna dan non-maligna

Cyfra 21-1	Sitologi cairan pleura		Total (n)
	Maligna (n)	Non-maligna (n)	
$\geq 26,9$ ng/ml	63	12	75
$< 26,9$ ng/ml	17	30	47
Total	80	42	122



Gambar 2. Kurva ROC untuk kadar Cyfra 21-1 cairan pleura

pada Gambar 2. Lebih lanjut nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi yang didapat dengan menggunakan nilai *cut-off* Cyfra 21-1 sebesar 26,9 ng/ml masing-masing sebesar 84,00%, 63,82%, dan 76,23%.

DISKUSI

Pada penelitian ini prevalensi efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer didapatkan sebesar 65% dengan adenokarsinoma sebagai jenis yang terbanyak. Zhang, dkk.¹² dalam penelitiannya mendapatkan angka prevalensi yang lebih tinggi yaitu 78% dengan adenokarsinoma juga merupakan jenis yang terbanyak. Kan Zai, dkk.³ mendapatkan angka prevalensi yang lebih rendah, yaitu 36% dengan jenis sitologi terbanyak yang juga sama yaitu adenokarsinoma. Adenokarsinoma paru merupakan jenis keganasan paru primer yang paling sering ditemukan dan bersifat invasif dengan kemampuan metastasis yang tinggi.⁶ Pada penelitian ini kadar CEA dan Cyfra 21-1 cairan pleura didapatkan lebih tinggi pada efusi pleura maligna dibandingkan dengan efusi pleura non-maligna. Untuk mendiagnosis efusi pleura maligna dengan menggunakan *cut-off* CEA 4,23 ng/ml didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik, yaitu masing-masing 87,50% dan 80,95% dengan AUC 0,878 (IK 95% 0,814 - 0,942). Untuk Cyfra 21-1 dengan menggunakan nilai *cut-off* 26,9 ng/ml didapatkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah namun masih cukup baik yaitu masing-masing 78,75% dan 71,43% dengan AUC 0,817 (IK95% 0,739 - 0,896). Dari berbagai penelitian juga didapatkan bahwa kadar CEA dan Cyfra 21-1 cairan pleura secara bermakna lebih tinggi pada efusi pleura maligna dibandingkan dengan efusi pleura non-maligna. Namun demikian nilai *cut-off* yang digunakan dan nilai sensitivitas serta spesifisitas yang didapat pada penelitian-penelitian tersebut berbeda-beda.

Zhiyang Xu, dkk.¹³ dengan menggunakan nilai *cut-off* yang lebih rendah, yaitu 8,45 ng/ml mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas Cyfra 21-1 yaitu masing-masing 65,8% dan 80% dengan AUC 0,776 (IK95% 0,667 - 0,875). Nilai *cut-off* yang digunakan lebih rendah karena dalam penelitian tersebut dilakukan kombinasi antara pemeriksaan Cyfra 21-1 dengan pemeriksaan *matrix metalloproteinase-3* dan ADA yang hasilnya ternyata memang jauh lebih baik. Gabungan ketiga pemeriksaan tersebut menghasilkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik, yaitu masing-masing 86,79% dan 88,01% dengan AUC 0,923 (IK95% 0,868 - 0,978). *Matrix metalloproteinase-3* merupakan enzim yang termasuk dalam famili *matrix lytic enzymes* yang aktivitasnya berkaitan erat dengan adanya proliferasi, invasi, dan

migrasi sel tumor dan juga berperan penting dalam proses remodeling jaringan. Selanjutnya, ADA merupakan enzim yang terlibat dalam metabolisme purin yang terdapat pada berbagai sel dan jaringan. Namun demikian, pemeriksaan Cyfra 21-1 secara tersendiri dengan menggunakan nilai *cut-off* 8,45 tersebut menunjukkan nilai sensitivitas dan nilai AUC yang lebih rendah. Hal ini disebabkan karena proporsi efusi pleura maligna yang didapatkan tidak sebanding dengan jumlah efusi pleura yang non-maligna dan juga dengan etiologi keganasan yang tidak hanya berasal dari paru. Dari 119 pasien yang diteliti, efusi pleura maligna didapatkan pada 44 pasien (37%), yang mana 13 pasien diantaranya asal keganasannya bukan dari paru. Dari 31 pasien dengan keganasan paru primer, adenokarsinoma didapatkan pada 19 pasien dan sisanya adalah karsinoma sel skuamosa. *Cytokeratin 19 fragmen antigen 21-1* merupakan *soluble fragment* dari *cytokeratin 19* yang terdapat di dalam sitoplasma sel adenokarsinoma dan sitoplasma karsinoma sel skuamosa. Pada kedua jenis kanker tersebut Cyfra 21-1 akan dilepaskan karena terjadi nekrosis dan larutnya sel tumor, sehingga kadarnya akan meningkat dalam cairan pleura.

Xin fan, dkk.¹¹ dalam penelitiannya menggunakan nilai *cut-off* CEA yang lebih rendah dan *cut-off* Cyfra 21-1 yang lebih tinggi yaitu masing-masing 3,7 ng/ml dan 59,2 ng/ml. Dengan nilai *cut-off* CEA tersebut didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 74,1% dan 95,5% dengan AUC 0,890 (IK95% 0,871 - 0,907). Selanjutnya untuk Cyfra 21-1 dengan nilai *cut-off* tersebut didapatkan nilai sensitivitas yang rendah (57,3%) dan nilai spesifisitas yang lebih baik (86%) dengan AUC 0,764 (0,735 - 0,793). Walaupun jumlah sampel yang diteliti jauh lebih banyak dari penelitian ini (1.230 pasien), nilai sensitivitas CEA dan Cyfra 21-1 yang didapat lebih rendah. Hal ini kemungkinan disebabkan karena etiologi dari efusi pleura maligna tidak hanya berasal dari paru. Dari 452 pasien yang didiagnosis efusi pleura maligna, 96 pasien diantaranya dengan etiologi keganasan yang berasal dari luar paru yaitu dari payudara, pencernaan, kandungan dll.

Zhang, dkk.¹² dengan menggunakan nilai *cut-off* CEA yang sedikit lebih tinggi yaitu 5,23 ng/ml mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik yaitu 89,8% dan 98,6% dengan AUC 0,978. Sebaliknya untuk Cyfra 21-1 dengan menggunakan nilai *cut-off* yang juga lebih tinggi yaitu 31,39 ng/ml memperlihatkan nilai sensitivitas yang lebih rendah dengan spesifisitas yang baik, yaitu masing-masing 67,9% dan 90,5% dengan AUC 0,853. Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas CEA yang baik sedangkan nilai sensitivitas untuk Cyfra 21-1 adalah rendah. Hal ini disebabkan karena pada penelitian ini

sebagian besar pasien dengan efusi pleura maligna, jenis keganasan yang didapatkan adalah adenokarsinoma. Dari 274 pasien dengan efusi pleura maligna, adenokarsinoma didapatkan pada 261 pasien, sedangkan sisanya adalah karsinoma sel skuamosa dan *small cell lung cancer*. *Carcinoembryonic antigen* adalah penanda tumor yang lebih efektif untuk mendiagnosis adanya efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer. Sel-sel tumor dapat bermetastasis ke pleura dengan cara invasi langsung dan mensekresi *biomarker* tumor CEA ke dalam rongga pleura. *Biomarker* tumor tersebut dapat juga memasuki pembuluh darah dan larut di dalamnya. Lebih lanjut, sel-sel tumor dapat menyebabkan terjadinya sumbatan pada saluran limfe dan mengurangi masuknya *biomarker* tumor ke pembuluh darah sehingga *biomarker* tersebut akan terkonsentrasi dalam rongga pleura.

Volaric, dkk.⁵ dengan menggunakan *cut-off* kadar CEA 2,2 ng/ml mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 56,4% dan 88,9% dengan AUC 0,75 (IK95% 0,65 - 0,83). Selanjutnya, untuk Cyfra 21-1 dengan menggunakan nilai *cut-off* 14,1 ng/ml didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitasnya masing-masing adalah 83,6% dan 55,6% dengan AUC 0,72 (IK95% 0,62 - 0,80). Pada penelitian ini efusi pleura transudatif akibat gagal jantung, sirosis hati dan *chronic kidney disease* juga dimasukkan sebagai subjek penelitian. Dari 100 pasien efusi pleura yang diteliti, efusi pleura transudatif didapatkan pada 29 pasien. Lebih lanjut efusi pleura maligna pada penelitian ini juga tidak hanya disebabkan oleh keganasan yang berasal dari paru, namun juga dari organ-organ di luar paru. Dari 55 pasien dengan efusi pleura maligna, keganasan paru primer hanya didapatkan pada 17 pasien dan yang lainnya adalah keganasan yang berasal dari luar paru (ovarium, kolon, lambung, payudara, prostat, dan keganasan lain yang tidak diketahui asalnya). Hal inilah yang mungkin menyebabkan rendahnya sensitivitas CEA dan spesifisitas Cyfra 21-1 untuk mendiagnosis efusi pleura maligna akibat kanker paru pada penelitian ini.

Mei Feng, dkk.⁶ menggunakan *cut-off* CEA yang hampir sama yaitu 4,55 ng/ml dan mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik yaitu masing-masing 83,95% dan 96,88% dengan AUC 0,93. Untuk Cyfra 21-1 dengan menggunakan *cut-off* yang lebih tinggi yaitu 43,10 µg/ml memperlihatkan nilai sensitivitas yang lebih rendah yaitu 66,67% dan spesifisitas yang baik yaitu 88,54% dengan AUC 0,85. Penelitian ini dilakukan pada pasien-pasien dengan efusi pleura maligna yang seluruhnya disebabkan oleh adenokarsinoma (*lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion*). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa CEA merupakan penanda tumor yang

sensitif untuk efusi pleura maligna akibat adenokarsinoma. Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas Cyfra 21-1 yang rendah untuk mendiagnosis *lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion*, karena Cyfra 21-1 merupakan penanda tumor yang lebih sensitif untuk karsinoma sel skuamosa dibandingkan dengan adenokarsinoma.

Kan Zhai, dkk.³ dalam penelitiannya dengan menggunakan *cut-off* CEA yang lebih rendah yaitu 2,42 ng/mL mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik yaitu masing-masing 84,7% dan 90,9% dengan AUC 0,890 (IK95% 0,851 - 0,923). Pada penelitian ini dari total 327 pasien efusi pleura yang diperiksa, efusi pleura maligna didapatkan pada 119 pasien yang semuanya berasal dari keganasan paru primer. Jenis kanker paru yang paling banyak didapat adalah adenokarsinoma (66%), karsinoma sel skuamosa (5,9%), *small cell carcinoma* (6%), dan *undetermined lung cancer* (22,1 %).

Seung-Myoung, dkk.¹⁴ melakukan penelitian pada 99 pasien efusi pleura maligna dengan nilai *cut-off* CEA yang lebih rendah dan Cyfra 21-1 yang lebih tinggi yaitu masing-masing 2,9 ng/ml dan 34,3 ng/ml. Dengan menggunakan *cut-off* tersebut didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk CEA masing-masing 87,2% dan 92,3% dengan AUC 0,914 (IK95% 0,848 - 0,981). Sedangkan untuk Cyfra 21-1 didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitasnya masing-masing 83% dan 76,9% dengan AUC 0,832 (IK95% 0,752 - 0,912). Nilai sensitivitas dan spesifisitas CEA yang didapat lebih baik dibandingkan dengan Cyfra 21-1, karena penelitian tersebut dilakukan pada efusi pleura maligna yang seluruhnya disebabkan karena adenokarsinoma paru. *Carcinoembryonic antigen* merupakan penanda tumor yang terutama sensitif untuk keganasan paru primer dengan jenis adenokarsinoma, sedangkan Cyfra 21-1 terutama sensitif untuk jenis karsinoma sel skuamosa.¹⁵

Penelitian ini mempunyai keterbatasan karena penegakkan diagnosis efusi pleura malignanya hanya berdasarkan pemeriksaan sitologi cairan pleura. Pada 6 pasien yang diagnosis nya belum tegak pada penelitian ini sebaiknya dilakukan juga pemeriksaan histopatologi jaringan yang bisa didapat melalui tindakan torakoskopi. Validitas interna penelitian ini baik karena jumlah sampel yang diteliti melebihi jumlah sampel minimal yang dibutuhkan. Validitas eksterna I pada penelitian ini baik karena pengambilan subjek pada penelitian ini dilakukan secara consecutive sampling yang merupakan nonprobability sampling yang dianggap dapat mewakili populasi terjangkau. Validitas eksterna II pada penelitian ini baik karena penelitian dilakukan pada 2 rumah sakit rujukan tipe A yang menggambarkan kondisi pasien-

pasien dengan keganasan paru primer yang banyak didapatkan pada rumah sakit- rumah sakit rujukan lainnya di Indonesia.

SIMPULAN

Pemeriksaan CEA dan Cyfra 21-1 cairan efusi dapat membantu dalam menegakkan diagnosis efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer. Dengan nilai *cut-off* 4,23 ng/ml, CEA menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan Cyfra 21-1 dengan sensitivitas dan spesifisitasnya masing-masing 87,50% dan 80,95%. Dengan menggunakan nilai *cut-off* 26,9 ng/ml, Cyfra 21-1 menunjukkan hasil yang cukup baik untuk membantu menegakkan adanya efusi pleura maligna akibat keganasan paru primer dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 78,75% dan 71,42%.

DAFTAR PUSTAKA

- Sharma SK, Bhat S, Chandel V, Sharma M, Sharma P, Gupta S, et al. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusion from nonsmall cell lung cancer. *J Carcinog*. 2015;2015:1.
- Krishnan VG, Kunoor A, Keechilath P, Mehta AA. Diagnostic utility of pleural fluid carcinoembryonic antigen in patients with exudative pleural effusion. *Lung India*. 2021;38:139-43.
- Kan Z, Wen W, Wang Y, Jing-Yuan L, Qiong Z, Huan-Zhong S. Diagnostic accuracy of tumor makers for malignant pleural effusion : a derivation and validation study. *J Thorac Dis*. 2017;9:5220 -29.
- Yuan Y, Huan-Zhong Shi. Diagnostic accuracy of combinations of tumor makers for malignant pleural effusion : An update meta-analysis. *Respiration*. 2017;94:62-9.
- Volaric D, Flego V, Zauhar G, Bulat-Kardum L. Diagnostic value of tumour markers in pleural effusions. *Biochem Med*. 2018;2018:1.
- Mei Feng, Jing Zhu, Liqun L, Ni Z, Yanqiu W, Chun W. et al. Diagnostic value of tumor makers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion : a validation study and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(2):283-90.
- Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases : a 2018 update. *The Adv Respir Dis*. 2018; 12:1 – 11.
- Austin HN, Miller EJ, Whichman CS, Berim IG, Agrawal DK. Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Trans Res*. 2015;5:432 - 39.
- Antonangelo L, Sales RK, Cora AP, Acencio MMP, Teixeira LR, Vargas FS. The Diagnosis of Malignant Pleural Effusion Using Tumor-Marker Combinations: A Cost-Effectiveness Analysis Based on a Stacking Model. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(19): 3136.
- El-Shimy WS, El-Shafey BI, El-Sorougy HA, El-Monem EAA. Diagnostic value of Cyfra 21-1 and Carcinoembryonic antigen in differentiation between benign and malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tubercol*. 2015; 64: 411-17.
- Xin F, Yanqing L, Zhigang L, Shanshan W, Jing Y, Aihua W. Diagnostic value of six tumor markers for malignant pleural effusion in 1230 patients: A Single-center retrospective study. *Pathol. Oncol Res*. 2022;2022:1.
- Hai Z, Changhui L, Fang H, Xueyan Z, Yinchen S, Yuqing Ch, et al. Auxilliary diagnostic value of tumor biomarkers in pleural fluid for lung cancer-associated malignant pleural effusion. *Respir Res*. 2020;21:284.
- Zhiyang X, Jun G, Jianxin X, Jiahua T, Jiangdong C. Clinical value of pleural effusion and serum MMP-3 and Cyfra 21-1 combined with ADA in differential diagnosis of pleural exudative effusion. *Emerg Med Int*. 2022; 2022:1615058.
- Seung-Myoung S, Hye-Suk H, Jin YA, Kang HC, Ki ML, Ki HL, et al. Diagnostic performance of CD66c in lung adenocarcinoma-

associated malignant pleural effusion: comparison with CEA, Ca 19-9 and Cyfra 21-1. *Pathology*. 2015; 47(2):123 - 9.

15. Xin-Feng W, Yan-Hua W, Mao-Shui W, Yun-Shan W. CEA, AFP, CA 125, CA 153 and CA199 in malignant pleural effusions predict the cause. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:363 -8.