

Artikel Penelitian

Analisa Trombositosis, Leukositosis dan Kombinasi Trombositosis-Leukositosis terhadap Hasil RECIST 1.1, Progression Free Survival dan Stadium pada Pasien Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil yang mendapatkan Kemoterapi
The Analysis of Thrombocytosis, Leukocytosis, Combination of Thrombocytosis and Leukocytosis to The Result of RECIST 1.1, Progression Free Survival, Stadium of Non Small Cell Lung Cancer Patients who Received Chemotherapy

Hendri Wiyono¹, Ungky Agus Setyawan², Suryanti Dwi Pratiwi²

¹ RSUD Kanjuruhan

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Diterima 7 September 2024; direvisi 20 Januari 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Ungky Agus Setyawan, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur - Indonesia

Email:

dr_ungky_paru@ub.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker paru merupakan penyakit keganasan terbanyak yang menyebabkan mortalitas dan morbiditas tertinggi. Salah satu pilihan terapi kanker paru stadium lanjut dengan kemoterapi dan dievaluasi menggunakan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1. Kondisi trombositosis dan atau leukositosis pada kanker paru, secara teoritis menunjukkan kondisi penyakit yang berat. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis apakah trombositosis dan atau leukositosis dapat menjadi faktor prognostik dibandingkan dengan RECIST, *Progression Free Survival* (PFS) dan stadium kanker paru.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional analitik retrospektif. Data diambil dari rekam medis pasien kanker paru yang mendapatkan kemoterapi RS Saiful Anwar tahun 2018-2021, diolah dengan uji *Chi square*, *Mann-Whitney*, dan *Fisher Exact*.

Hasil: Hasil *Chi square* trombositosis dan leukositosis terhadap hasil RECIST pertama adalah $\chi^2(1) = 59,659$; $p=0,000$ dan $\chi^2(1) = 5,707$; $p=0,017$. Median PFS 5,66 bulan dengan hasil $\chi^2(1)=51,776$; $p=0,000$; $\chi^2(1)=4,259$; $p=0,039$. Kondisi progresivitas dengan hasil $\chi^2(1)=15,171$; $p=0,000$; $\chi^2(1)=2,226$; $p=0,329$. Sedangkan stadium kanker berdasarkan uji *Mann-Whitney* 1145.00; $Z = -1,026$; $p=0,305$ dan 1040.500; $Z = -1,393$; $p=0,164$.

Kesimpulan: Terdapat signifikansi secara statistik antara trombositosis atau leukositosis terhadap hasil RECIST 1.1 pertama, median PFS 5,66 bulan, tetapi tidak ada pengaruhnya terhadap stadium kanker paru. Trombositosis dan atau leukositosis dapat menjadi faktor prognosis akibat kemoterapi.

Kata Kunci: KPKBSK, Trombositosis, Leukositosis, RECIST, PFS.

ABSTRACT

Background: Lung cancer is the most common malignancies that lead to highest mortality and morbidity. Advanced lung cancer is treated with chemotherapy and the evaluation is using RECIST. Thrombocytosis and or leukocytosis in lung cancer, theoretically stand with bad condition. The aim of this study is to analyse whether thrombocytosis and or leukocytosis can be a prognostic factor compare to the result of RECIST, Progression Free Survival and the stadium of lung cancer.

Method: This study uses retrospective analytic cross-sectional design. Data were taken from medical record at Saiful Anwar Hospital, 2018-2021, processed with *Chi square*, *Mann-Whitney*, and *Fisher Exact* test.

Result: The result of *Chi square* Thrombocytosis and Leukocytosis to the first result of RECIST are $\chi^2(1) = 59,659$; $p=0,000$ and $\chi^2(1) = 5,707$; $p=0,017$. To the median PFS 5,66 months the test are $\chi^2(1)=51,776$; $p=0,000$; $\chi^2(1)=4,259$; $p=0,039$. To the state of progression, the test are $\chi^2(1)=15,171$; $p=0,000$; $\chi^2(1)=2,226$; $p=0,329$. To stadium, *Mann-Whitney* test are: 1145,00; $Z = -1,026$; $p=0,305$ and 1040,500; $Z = -1,393$; $p=0,164$.

Conclusion: *There is statistically significance between thrombocytosis or leukocytosis to the first result of RECIST, median PFS 5,66 months. No significance to the stadium of lung cancer. Thrombocytosis and or leukocytosis can be a prognostic factor for result of chemotherapy.*

Keywords: *NSCLC, Trombocytosis, Leucositis, RECIST, PFS.*

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan keganasan pada epitel saluran napas dan merupakan salah satu kanker yang sering ditemukan yang banyak menyebabkan kematian. Berdasarkan data profil kanker menurut WHO pada tahun 2020, kanker paru di Indonesia menduduki urutan ketiga kasus baru dari seluruh kanker yaitu 8,8%, sedangkan untuk kasus kematian akibat kanker menduduki peringkat pertama sekitar 13,2%.⁽¹⁾ Seperti halnya kanker lain, penyebab pasti kanker paru belum diketahui dengan jelas. Namun, faktor risiko terjadinya kanker paru saat ini sudah diketahui dan harus menjadi perhatian pada saat menegakkan diagnosa kanker paru, dan merokok merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker paru. Faktor genetik dan faktor lingkungan juga dapat berkontribusi terhadap terjadinya dan perkembangan kanker paru.⁽²⁾

Menurut klasifikasi WHO, kanker paru dibagi menjadi dua golongan besar yaitu, Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Karsinoma Paru Sel Kecil (KPKSK).⁽³⁾ KPKBSK menyumbang sekitar 85% dari keseluruhan kanker paru, sedangkan untuk KPKSK hanya menyumbang 15%.⁽⁴⁾ Di antara pasien dengan KPKBSK, lebih dari 65% stadium lanjut. Sayangnya, kurang dari 15% pasien dengan kanker paru dapat bertahan lebih dari lima tahun.⁽⁴⁾

Kemoterapi merupakan salah satu modalitas terapi kanker paru yang banyak digunakan saat ini.⁽⁴⁻⁶⁾ Kemoterapi kanker paru menggunakan kombinasi obat berbasis platinum. Pemberian kemoterapi perlu dilakukan evaluasi, baik efek samping yang ditimbulkan dan evaluasi keberhasilan kemoterapi secara obyektif.⁽³⁾ *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1* (RECIST 1.1) ditujukan untuk menilai respons

keberhasilan terapi sistemik, termasuk respon keberhasilan kemoterapi. RECIST dilakukan setelah pemberian kemoterapi dua siklus dengan pemeriksaan fisik dan foto toraks.^(7,8) RECIST dilakukan pada siklus ketiga dengan pemeriksaan fisik dan CT-scan toraks dengan kontras.^(9,10)

Selama perjalanan penyakit kanker paru, dapat terjadi sindrom paraneoplastik.^(11,12) Salah satu manifestasi sindrom paraneoplastik yang sering terjadi yaitu peningkatan nilai leukosit (leukositosis) dan peningkatan nilai trombosit (trombositosis).⁽¹²⁾ Leukositosis terjadi umumnya pada kanker paru stadium lanjut.⁽¹²⁾ Trombositosis berperan penting dalam kejadian sindrom hiperkoagulasi pada kanker paru. Leukositosis dan trombositosis sebelum kemoterapi dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan kemoterapi.^(11,13-15)

Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui lebih jauh, apakah leukositosis dan atau trombositosis sebelum kemoterapi dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan kemoterapi kanker paru yang dinyatakan dalam RECIST 1.1 dan juga ingin mengetahui lebih dalam, apakah leukositosis dan atau trombositosis berhubungan dengan keberhasilan kemoterapi yang dinyatakan dalam RECIST 1.1 dan dipengaruhi oleh stadium kanker paru. Penelitian ini juga ingin menganalisa hubungan leukositosis dan atau trombositosis dengan *Progression Free Survival* (PFS).

METODE

Penelitian ini berupa penelitian analitik *cross-sectional restrospektif*. Data yang diambil merupakan data rekam medis pasien kanker paru KPKBSK *wild type* yang mendapatkan kemoterapi *platinum base* pada Januari 2018-Desember 2021 di RSUD

Dr. Saiful Anwar Malang. Memenuhi kriteria inklusi seperti tidak demam dalam 7 hari sebelum kemoterapi diberikan, tidak mendapatkan steroid sistemik dalam 14 hari sebelum kemoterapi diberikan. Data kanker paru yang diambil meliputi data klinis, histologis, demografis, dan terapi kanker paru yang digunakan. Data kemudian dikumpulkan melalui *google form* dan dianalisis dengan SPSS. Penelitian ini telah lulus etik oleh Komisi Etik RSUD dr. Saiful Anwar (No. Etik 400/084/K.3/102.7/2022).

Definisi operasional dikatakan leukositosis bila sel darah putih dengan jumlah $> 11.000/\text{mm}^3$ dan trombositosis bila sel trombosit dengan jumlah $> 450000/\text{mm}^3$. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumor* adalah sekelompok kuesioner untuk menilai evaluasi hasil terapi sistemik pada solid tumor dalam hal ini kanker paru. RECIST yang dilakukan sesudah dilakukan kemoterapi minimal tiga siklus. *Progression Free Survival* (PFS) adalah seberapa banyak waktu yang didapatkan dari seseorang mulai mendapatkan kemoterapi sampai terjadi tumor progresif atau ada event kematian selama pengobatan kemoterap.

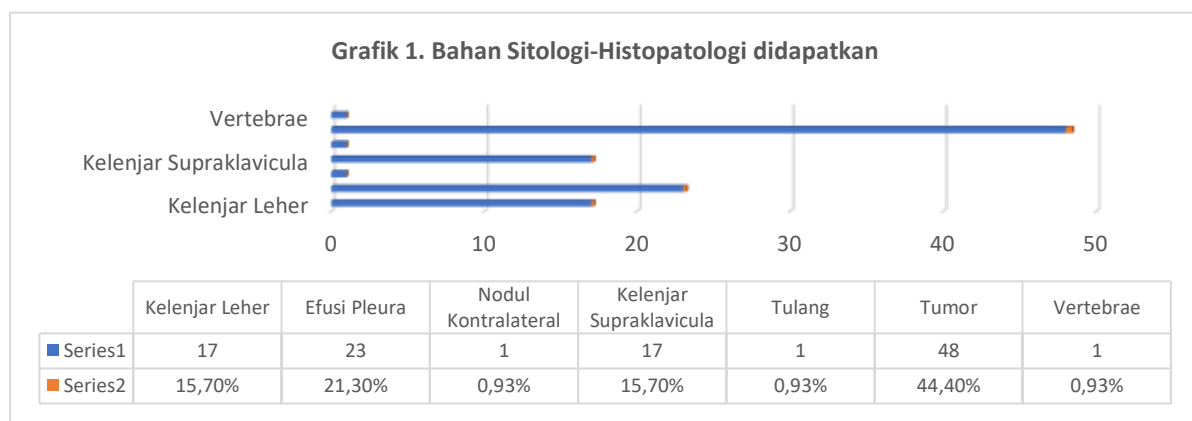
HASIL

Terdapat **108** pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *Wild Type* yang memenuhi kriteria

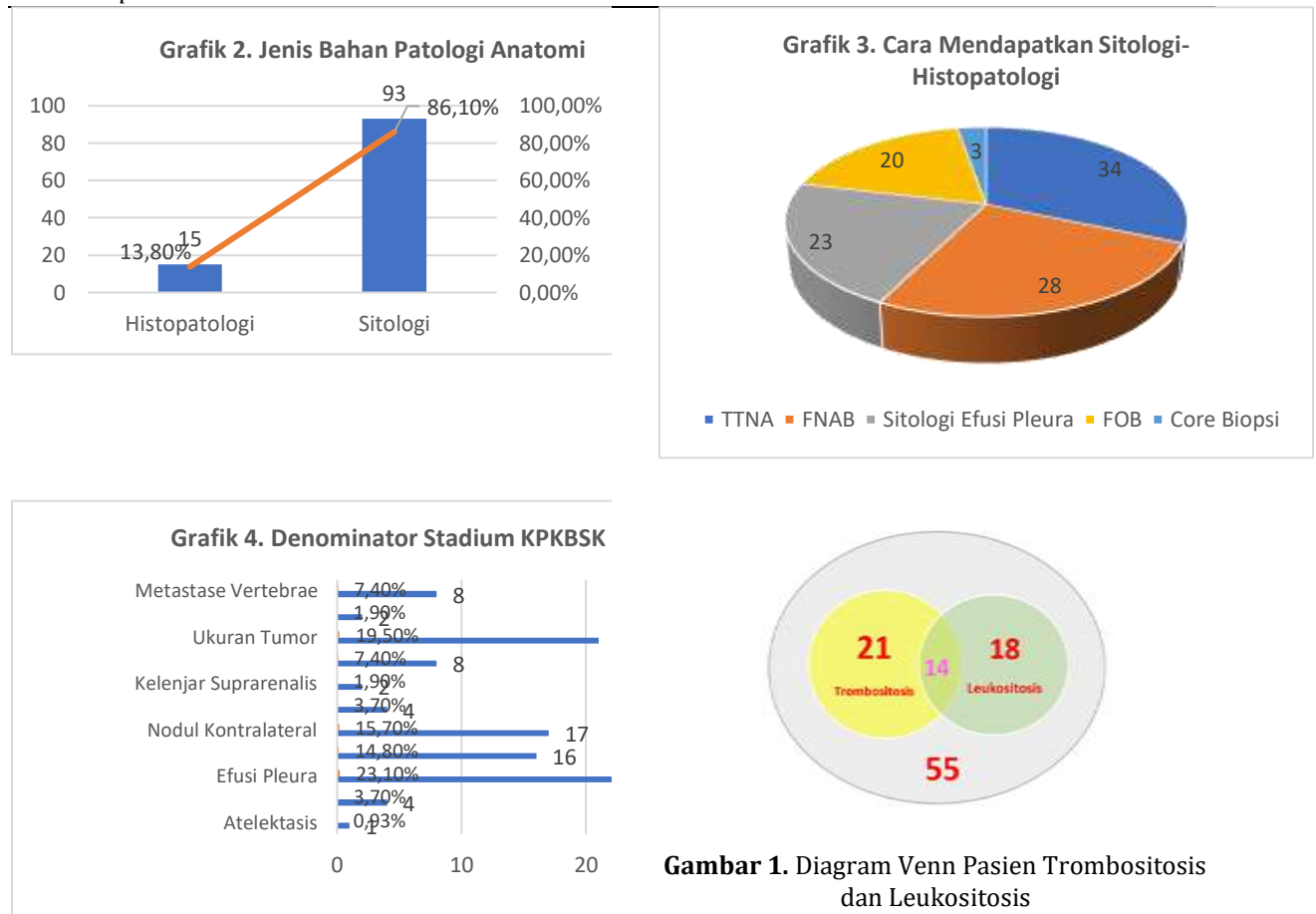
inklusi. Karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel dan grafik berikut ini berikut.

Tabel 1. Data Deskripsi Pasien Kanker Paru

Parameter	N (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	77 (71,3)
• Perempuan	31 (28,7)
Umur	
• 20-40 tahun	6 (5,6)
• 41-60 tahun	72 (66,7)
• 61-80 tahun	30 (27,8)
Hasil Patologi Anatomi	
• Adeno Carcinoma	97 (5,6)
• Squamos Cell Carcinoma	10 (66,7)
• Large Cell Carcinoma	1 (27,8)
Stadium	
• III A	5 (4,8)
• III B	10 (9,3)
• III C	1 (0,9)
• IV A	70 (64,9)
• IV B	22 (20,4)
Cara mendapatkan bahan Patologi Anatomi	
Anatomi	
• Biopsi/Histopatologi	15 (13,8)
• Sitologi	93 (86,1)
Regimen Chemotherapy	
• Carboplatin-Gemcitabin	24 (22,2)
• Cisplatin-Gemcitabin	1 (0,9)
• Carboplatin-Paklitaksel	36 (33,3)
• Carboplatin-Pemetreksed	44 (40,7)
• Carboplatin-Vinorelbin	1 (0,9)
• Cisplatin-Vinorelbin	1 (0,9)



Analisa Trombositosis, Leukositosis dan Kombinasi Trombositosis-Leukositosis terhadap Hasil RECIST 1.1, Progression Free Survival dan Stadium pada Pasien Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil yang mendapatkan Kemoterapi



Tabel 2. Data Deskriptif Median KPKBSK		
	Median	(Min – Max)
Umur	54,981 tahun	(30-79) tahun
Leukosit	10385,75/mm ³	(4308 – 33400) /mm ³
Trombosit	386014.78/mm ³	(156000 – 789000) /mm ³
PFS	5,66 bulan	(0,5 – 13,75) bulan

Pada penelitian ini dilakukan uji statistik , dan didapatkan hasil disarikan dalam table berikut ini:

Tabel 3. Tabel Uji Statistik				
No	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Uji Statistik	p
1.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	- Hasil RECIST Pertama Progresif - Hasil RECIST Pertama Tidak Progresif	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 59,659 ; 0,0000$	0.000
2.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	- Median PFS <5,66 bulan - Median PFS >5,66 bulan	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 51,776 ; 0,000$	0.000
3.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	Keterangan Progresivitas: - Kasus Kematian - Lesi Baru - Ukuran bertambah	Chi Square for Trend, hasil: $\chi^2 (2) = 15,171 ; 0,001$	0.000
4.	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	- Hasil RECIST pertama Progresif - Hasil RECIST pertama tidak progresif	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 5,707 ; 0,017$	0,017
5.	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	- Median PFS <5,66 bulan - Median PFS >5,66 bulan	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 4,259 ; 0,039$	0,039

No	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Uji Statistik	p
6	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	Keterangan Progresivitas: - Kasus Kematian - Lesi Baru - Ukuran bertambah	<i>Chi Square for Trend</i> , hasil: $\chi^2 (2) = 2,226 ; 0,329$	0,329
7	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	- Hasil RECIST Pertama Progresif - Hasil RECIST Pertama Tidak Progresif	<i>Chi Square</i> tidak memenuhi syarat, $\chi^2 (1) = 17,477 ; 0,000'$ Digunakan Uji statistik alternatif dengan Fisher Exact Test , didapatkan $p = 0,000$	0,000
8.	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	- Median PFS <5,66 bulan - Median PFS >5,66 bulan	<i>Chi Square</i> , hasil: $\chi^2 (1) = 13,441 ; 0,000$	0,000
9	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	- Median PFS <4,62 bulan - Median PFS >4,62 bulan	<i>Chi Square</i> , hasil: $\chi^2 (1) = 18,886 ; 0,000$	0,000
10.	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	Keterangan Progresivitas: - Kasus Kematian - Lesi Baru - Ukuran bertambah	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (2) = 5,286 ; 0,71$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 434.00; Z:-2,271; p:0,023	0,023
11.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	Stadium: - III A - III B - III C - IV A - IV B	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (4) = 1,804 ; 0,772$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 1145,00 ; Z:-1,026 ; p = 0,305	0,305
12	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	Stadium: - III A - III B - III C - IV A - IV B	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (4) = 3,889 ; 0,450$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 1040,500 ; Z:-1,393 ; p = 0,164	0,164
13	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	Stadium: - III A - III B - III C - IV A - IV B	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (4) = 1,975 ; 0,740$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 610,500; Z:--513 ; p = 0,608	0,608

*. Keterangan: Dengan $p < 0,05$: signifkans

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode *analitik cross-sectional retrospective* yang dilakukan di RSUD dr.Saiful Anwar Malang, pada bulan Agustus-Oktober 2022 dengan memilah data pasien KPKBSK, *Wild-type* tahun 2018-2021. Sampel diambil dengan kriteria inklusi dengan teknik pengambilan *total sampling*. Didapatkan 108 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Rerata usia pasien adalah 54,981 tahun (KI 95%; 30-79). Pada penelitian secara nasional menunjukkan rerata usia pasien KPKBSK adalah 58 tahun. Sementara menurut *Gobocan (2020)*, rerata pasien KPKBSK 68 tahun.(16) Temuan rerata usia pasien, pada penelitian ini mendukung bahwa panduan proses *screening* pasien kanker paru di Indonesia harus dilakukan 10 tahun lebih muda dibandingkan dengan

panduan screening pasien Kanker Paru secara Internasional- WHO.

Jenis kelamin pasien pada penelitian ini juga menunjukkan 77 pasien laki-laki (71,3%) dan 31 pasien perempuan (28,7%). Sesuai dengan data Globocan 2020, jumlah pasien laki-laki masih lebih banyak terdiagnosa KPKBSK.⁽¹⁶⁾

Penegakan diagnosa jenis kanker paru pada penelitian ini, didapatkan dengan melakukan tindakan pengambilan contoh jaringan kanker. Terdapat 15 pasien ditegakkan dengan sediaan histopatologis (13,8%) dan 93 pasien (86,1%) dengan sediaan sitologi. Ini juga sesuai dengan kenyataan di lapangan, bahwa penegakan diagnosa kanker paru lebih banyak dengan sediaan sitologi.⁽¹⁷⁾

Tempat atau bahan pengambilan contoh jaringan kanker terbanyak dilakukan pada tumor paru itu sendiri (*primary site*) pada 48 pasien (44,4%), kelenjar leher 17 pasien (15,7%), sitologi efusi pleura 23 pasien (23,3%), kelenjar supraklavikula 17 pasien (15,7%). Metode yang dilakukan untuk mendapatkan contoh jaringan adalah dengan *Transthorakal Needle Aspirasi* pada 34 pasien (31,5%), *Aspirasi jarum halus/ Fine Needle Aspiration Biospy* (FNAB) 28 pasien (25,9%), Sitologi efusi pleura 23 pasien (21,3%), *Fiberoptik Broncoscopy* (biopsi, washing, sitologi) pada 20 pasien (18,5%), dan core biopsi pada 3 pasien (2,8%). Tentu, metode yang digunakan disesuaikan dengan kemudahan untuk mendapatkan akses jaringan, akses ketersediaan alat dan keahlian.

Diagnosa jenis KPKBSK meliputi *Adenocarcinoma* pada 97 pasien (89,8%), *Squamous cell carcinoma* 10 pasien (9,3%) dan 1 pasien *Large cell carcinoma* (0,9%). Satu pasien *Large cell carcinoma* tersebut, jika ditelusuri lebih teliti juga sudah menggunakan kriteria ekresi menggunakan pemeriksaan imunohistokimia, dimana pada pasien ini didapatkan pemeriksaan *synaptophysin* negatif, *chromogranin* negatif dan *p40* negatif dengan gambaran sitologi sesuai *Large cell carcinoma*. Sesuai dengan referensi, didapatkan jenis adenocarcinoma lebih banyak dibandingkan *squamous cell carcinoma*.⁽¹⁷⁾

Stadium KPKBSK pada penelitian ini, terbanyak pada stadium IV-A (70 pasien,

64,9%), berikut IV-B (22 pasien, 20,4%), III-C (1 pasien, 0,9%), III-B (10 pasien, 9,3%), dan III-A (5 pasien, 4,8%). Penelitian kali ini juga menunjukkan kesesuaian dengan data GLOBOCAN, bahwa sebagian besar pasien terdiagnosa kanker paru sudah pada stadium lanjut.⁽¹⁶⁾

Denominator stadium kanker paru pada penelitian ini adalah efusi pleura (25 pasien; 23,1%), metastase hepar (16 pasien; 14,8%), ukuran kanker (21 pasien; 19,5%), penyebaran pada sisi kontralateral (17 pasien; 15,7%), penyebaran ke tulang belakang (8 pasien, 7,4%), penyebaran tulang *costae* (8 pasien, 7,4%), perbesaran kelenjar leher (4 pasien, 3,7%), perbesaran kelenjar *supraclavicular* (4 pasien, 3,7%), sindrom vena kava superior (2 pasien, 1,9%), penyebaran ke kelenjar *suprarenalis* 2 pasien (1,9%) dan *atelektasis* (1 pasien, 0,93%). Pola denominator stadium seperti tergambar dapat dipahami, karena dengan tampilan denominator seperti efusi pleura memberikan gejala sesak, metastase liver memberikan gejala nyeri atau sensasi tidak nyaman pada area *hypokondrium* kanan, ukuran tumor yang besar memberikan gejala batuk dan sesak, perbesaran kelenjar leher dan *supraclavicular* bisa merubah tampilan yang bisa memicu pasien untuk mengakses fasilitas kesehatan.

Terapi pada penelitian ini menggunakan kemoterapi. Pada stadium III-A, terdapat 5 pasien (4,8%) dengan keterlibatan N2 atau kelenjar limfe mediastinum, sehingga juga dilakukan kemoterapi. Regimen kemoterapi terbanyak yang digunakan adalah Carboplatin-Pemetreksed 44 pasien (40,7%), Carboplatin-Paklitaxel 36 pasien (33,3%), Carboplatin-Gemcitabin 24 pasien (22,2%), Cisplatin-Gemcitabin 1 pasien (0,9%), Carboplatin-Vinorelbin 1 pasien (0,9%), Cisplatin-Vinorelbin 1 pasien (0,9%). Pola pemberian regimen kemoterapi disesuaikan dengan jenis sel KPKBSK terbanyak yaitu adenokarsinoma dimana untuk jenis skuamous sel carcinoma tidak dapat diberikan regimen pemetreksed dan pemberian regimen kemoterapi memperhatikan resiko sosial kemoterapi serta keterlibatan sistem penjaminan kesehatan sosial yang berlaku.

Sebelum kemoterapi diberikan, dilakukan pemeriksaan darah untuk

persyaratan dilakukan kemoterapi. Data trombosit didapatkan dari nilai trombosit pemeriksaan laboratorium darah lengkap sesaat sebelum pertama kali dilakukan kemoterapi, Median trombosit adalah $380014,78/\text{mm}^3$ ($156000-789000/\text{mm}^3$). Data trombosit digolongkan trombositosis jika nilai trombosit $>450000/\text{mm}^3$. Data leukosit darah didapatkan dari nilai leukosit absolut pemeriksaan laboratorium darah lengkap sesaat sebelum kemoterapi pertama kali dilakukan. Median leukosit didapatkan $10385,75/\text{mm}^3$ ($4308 - 33400/\text{mm}^3$). Data leukosit digolongkan leukositosis jika nilai leukosit $>11000/\text{mm}^3$.

Sesudah kemoterapi dilakukan evaluasi dengan menggunakan RECIST. RECIST pertama dilakukan sesudah tiga siklus pemberian kemoterapi. RECIST pertama dapat memberikan hasil progresif atau nonprogresif (partial respon, stable disease) dan kasus kematian sesudah kemoterapi.

Progression Free survival pada penelitian ini ditentukan sebagai waktu acak dari dimulainya kemoterapi sampai terjadinya objektif progresif atau kematian karena sebab apapun mana yang terjadi terlebih dulu. Penelitian ini menggunakan PFS, daripada *Time To Progression* (TTP), karena dalam perhitungan PFS menyertakan kasus kematian sesudah kemoterapi karena sebab apapun dan ini lebih mencerminkan *Overall Survival* (OS) sebagai *golden endpoint* berbagai penelitian onkologi. Namun, dibandingkan dengan OS, PFS lebih dipilih karena memiliki rentang waktu yang lebih pendek dalam penggunaannya.

Progression Free Survival meliputi lamanya waktu selama dan setelah pengobatan (kemoterapi) penyakit, bahwa pasien masih hidup dengan penyakitnya, tetapi tidak dalam keadaan progresif. Redaksionalnya adalah pasien tetap hidup, penyakitnya tidak progresif dan sesudah pengobatan (kemoterapi).

Kasus kematian sesudah kemoterapi adalah hal yang jelas, meski beberapa pendapat memperlakukan penyebab kematian, apakah karena kanker, pengobatan kemoterapi atau sebab lain. Referensi banyak menyatakan, tanpa memandang penyebab kematian, asalkan terdiagnosa kanker dan sesudah mendapatkan

kemoterapi dapat dimasukkan ke dalam perhitungan menentukan waktu PFS.⁽¹⁸⁾

Progresivitas merupakan perdebatan yang panjang tentang apakah progresivitas itu sendiri, kapan dinyatakan progresif. Dancey dkk (2009) mengidentifikasi ada empat kriteria progresif, yaitu; (1) lesi baru pada pembacaan CT-toraks, (2) penambahan ukuran lesi pada pembacaan CT-toraks, (3) penambahan jumlah lesi target, dan (4) perburukan gejala nonradiologis. Jadi, menurut Dancey dkk, ada tiga kriteria radiologis dan satu kriteria nonradiologis dengan menggunakan gejala.⁽¹⁹⁾

Pada penelitian ini, tidak dipakai gejala sebagai kriteria progresif karena subjektivitas yang besar dan rekam data sekunder tidak mencerminkan keadaan yang sebenarnya dalam monitoring gejala pasien. Cleeland, dkk (2013), menggunakan gejala dan menggunakan kriteria nonradiologis sebagai *endpoint* penelitian untuk menentukan progresivitas. Cleeland, dkk (2013), membakukan gejala dengan *Assesing the Symptoms of Cancer Using Pasien Reported Outcome* (ASCPRO), dan hasilnya masih dibutuhkan penelitian lanjutan dengan kombinasi radiologis untuk hasil yang lebih baik. Untuk itu, pada penelitian kali ini, digunakan kriteria progresif berdasarkan radiologis dengan RECIST 1.1 dan kasus kematian sesudah kemoterapi sebagai dasar menentukan progresivitas penyakit.⁽²⁰⁾

Pada penelitian ini, didapatkan kriteria progresif sebagai berikut: lesi baru pada 25 pasien (23,14%), ukuran lesi target bertambah $>20\%$ sesuai kriteria RECIST pada 59 pasien (54,63%) dan kasus kematian sesudah mendapatkan kemoterapi pada 24 pasien (22,22%).

Penentuan progresivitas berdasarkan kriteria radiologis sesuai RECIST dapat memberikan bias. Gutman, dkk, (2013), seperti *bias assesment*, yaitu waktu tepatnya terjadinya progresif tidak diketahui secara tepat. Gutman, dkk menyatakan progresivitas berdasarkan kriteria radiologis sudah terjadi pada satu titik antara evaluasi terakhir dan saat ditetapkan progresif oleh pembacaan radiologis.⁽²¹⁾ Freidlin, dkk (2007) menyarankan menggunakan tanggal tengah waktu antara CT toraks dasar (*CT toraks baseline*) dengan tanggal CT toraks yang menyatakan progresif.⁽²²⁾

Panageas dkk (2007) menyatakan penentuan progresif pada saat CT toraks menyatakan hasil progresif sebenarnya sudah terjadi keadaan progresif sebelumnya, namun penentuan progresif berdasarkan tanggal dimana pencitraan (radiologi) menyatakan hasil progresif adalah hal yang lebih mudah, lebih operator-depent, lebih objektif asalkan dilakukan secara teratur, terjadwal ketat.⁽²³⁾

Penelitian kali ini menggunakan tanggal dimana CT toraks menyatakan progresif sesuai kriteria RECIST 1.1 sebagai acuan, berdasarkan kemudahan, keteraturan jadwal dan lebih operator peneliti-depent. Bias evaluator juga bisa terjadi pada penggunaan kriteria radiologis sebagai penentu progresifitas. Maka penggunaan RECIST sebagai sarana membakukan adalah tindakan yang paling *reliable* saat ini dan tentunya dengan penggunaan data sekunder sebagai dasar, mengakibatkan dokter radiologi tidak mengetahui penelitian ini, sehingga subjektivitas dokter radiologi dalam penggunaan RECIST dapat diminimalkan.

Pada penelitian ini, didapatkan median PFS 5,66 bulan (IK:95%; 0,5– 17,75). Penelitian yang dilakukan oleh Kaneda, dkk (2018), mendapatkan median PFS 4,62 bulan (IK: 95%; 4,0 – 5,07) pada pasien KPKBSK yang mendapat terapi cisplatin-pemetreksed.⁽²⁴⁾ Sementara, penelitian oleh Zhou, dkk (2017), mendapatkan median PFS sebesar 5,3 bulan (IK:95%; 2,2 – 8,5) pada pasien yang mendapat terapi carboplatin-pemetreksed.⁽²⁵⁾

Dalam kaitan dengan trombositosis dan leukositosis dengan progresivitas, baik hasil RECIST pertama dan RECIST hasil progresif serta PFS, sesuai tujuan penelitian ini, dilakukan uji statisik. Terdapat 35 pasien (32,4%) dengan keadaan trombositosis. Sementara Deyan (2014) mencatat sebanyak 22,3% (77 dari 247) pasien dalam penelitiannya yang dalam keadaan trombositosis sebelum kemoterapi pertama dilakukan.⁽²⁶⁾

Uji statistik untuk menganalisa trombositosis dengan hasil RECIST pertama dilakukan dengan uji chi square, dan didapatkan hasil χ^2 (1) =59,659; 0.0000. dengan $p < 0,05$. Ini berarti, pada pasien dengan keadaan trombositosis sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan berkorelasi

signifikan dengan hasil RECIST pertama hasil Progresif. Berarti pada pasien dengan keadaan trombositosis sebelum kemoterapi pertama dilakukan secara statistik signifikans hasil RECIST pertama akan Progresif dibandingkan dengan pasien dengan nilai trombosit normal.

Uji chi square juga dilakukan untuk menganalisa keadaan trombositosis dengan median Progresion Free Survival 5,66 bulan, dengan hasil χ^2 (1) =5,707 ; 0,017 ($p < 0,05$). Ini menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan memiliki median PFS lebih pendek dibandingkan dengan kelompok pasien dengan nilai trombosit normal dan secara statistik signifikan

Uji *Chi Square for trend* dilakukan lebih jauh untuk menganalisa, apakah trombositosis berhubungan dengan keadaan progresif yaitu adanya kasus kematian sesudah kemoterapi, timbulnya lesi baru dan penambahan ukuran tumor. Hasilnya χ^2 (2) =15,171; 0,001 (dengan $p < 0,05$). Ini menunjukkan juga bahwa trombositosis berkorelasi dengan kasus kematian sesudah kemoterapi, timbulnya lesi baru dan penambahan ukuran tumor.

Trombositosis dan aktivasi sistem koagulasi sering terjadi pada berbagai keganasan termasuk kanker paru. Mekanisme pasti belum jelas, namun diduga sel kanker mensekresi faktor humoral pemicu trombositosis. Pada penelitian ini, trombositosis berkorelasi dengan hasil RECIST pertama progresif. Penelitian ini juga secara statistik signifikan menunjukkan pasien dalam keadaan trombositosis memiliki median PFS yang lebih pendek. Kyung, dkk (2004), juga mendapatkan hasil penelitian yang sama. Kyung dkk, melakukan penelitian dengan menganalisa trombositosis, kadar interleukin-6 (IL-6) dan kadar fibrinogen pada pasien kanker paru dengan ketahanan (*survival*) pasien dengan uji *Kaplan Meier*. Hasilnya, pada pasien dengan trombositosis dengan peningkatan IL-6 dan peningkatan kadar fibrinogen, maka pasien kanker paru memiliki kesintasan lebih pendek.⁽²⁷⁾ IL-6 diduga adalah senyawa yang disekresikan oleh sel kanker dan IL-6 akan memecah megakaryosite sehingga terjadi trombositosis. Chen YQ, dkk (1992) juga menyatakan, trombositosis merupakan awal terjadinya

proses metastasis.⁽²⁸⁾ Namun, penelitian kali ini, menunjukkan tidak ada hubungan antara pasien dalam keadaan trombositosis dengan tingkat stadium pasien. Temuan sama dalam analisa trombositosis dan tingkat stadium KPKBSK juga dinyatakan oleh Kyung, dkk (2010).⁽²⁹⁾

Sindrom paraneoplastik merupakan gangguan yang terjadi pada pasien kanker dan tidak secara langsung terkait dengan invasi atau metastasis tumor. Pada kanker paru, leukositosis dan trombosis paraneoplastik merupakan manifestasi yang menonjol. Leukositosis paraneoplastik ditandai dengan peningkatan jumlah sel darah putih akibat produksi sitokin oleh tumor, terutama *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF). Kondisi ini berhubungan dengan prognosis yang buruk dan dapat disalahartikan sebagai infeksi atau malignansi hematologi.⁽³⁰⁾

Deyan dkk (2014), melakukan penelitian dengan pengambilan nilai trombosit sebelum kemoterapi dilakukan pada karsinoma paru bukan sel kecil dengan stadium III B dan IV dan yang mendapatkan kemoterapi lini pertama *platinum based* pada 347 populasi. Dilakukan uji kesintasan, dan didapatkan OS lebih pendek pada pasien dengan trombositosis dibandingkan kelompok nontrombositosis (8,4 bulan versus 9,6 bulan).⁽²⁶⁾

Penelitian ini, dibandingkan dengan penelitian lain dengan metode uji statistik yang berbeda dengan objek pembandingan berbeda memberikan hasil yang relatif sama, yaitu trombositosis berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Bukti prognosis bisa berupa hasil RECIST, median PFS atau angka kesintasan.

Pada penelitian ini, ditemukan 32 pasien (29,6%) pasien dalam keadaan leukositosis sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan. Penelitian oleh Ikuma, dkk (2001), mendapatkan pasien 33 orang dari 227 pasien (14,5%) dalam keadaan leukositosis sebelum dilakukan kemoterapi pertama.⁽³¹⁾ Boddu, Villines, dkk (2016) dalam analisa paraneoplastik leukositosis dan paraneoplastik trombositosis sebagai prognostik biomarker KPKBSK, didapatkan 66 pasien (11,5%) dari 571 dalam keadaan leukositosis, trombositosis atau keduanya. Lebih jauh lagi, Boddu, dkk mendapatkan

pasien dalam keadaan leukositosis, trombositosis atau keduanya tersebut, 10,5% (60 pasien dari 571 orang) berada pada stadium III dan IV, seperti pada penelitian ini.⁽³²⁾

Uji statistik untuk menganalisa keadaan leukositosis sesaat sebelum dilakukan kemoterapi pertama juga dilakukan dengan menggunakan uji *chi square* terhadap hasil RECIST pertama progresif dan memberikan hasil χ^2 (1) = 5,707; 0,017 ($p < 0,05$). Uji statistik ini menunjukkan bahwa pasien dalam keadaan leukositosis sesaat sebelum dilakukan kemoterapi, maka hasil RECIST pertama akan progresif secara statistik signifikan dibandingkan dengan pasien dengan leukosit normal.

Analisa keadaan leukositosis juga dilakukan terhadap median PFS 5,66 bulan dengan uji *chi square*. Didapatkan hasil χ^2 (1) = 4,259; 0,039 ($p < 0,05$). Jadi, secara statistik signifikan, pasien dengan keadaan leukositosis memiliki median PFS lebih pendek dibandingkan dengan pasien dengan nilai leukosit normal.

Namun, terhadap keterangan progresif yaitu kasus kematian sesudah kemoterapi, penambahan lesi baru, bertambahnya ukuran tumor, uji statistik *chi square* gagal mencapai signifikansi χ^2 (2) = 2,226; 0,329 ($p > 0,05$). Ini berarti, pasien dengan keadaan leukositosis tidak dapat menunjukkan keadaan progresif seperti kasus kematian sesudah kemoterapi, penambahan lesi baru, bertambahnya ukuran tumor. Keadaan leukositosis pada pasien sesaat sebelum kemoterapi, hanya menunjukkan RECIST pertama akan progresif lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol.

Leukositosis sering ditemukan pada kanker paru baik pada saat diagnosis maupun akibat terapi yang diberikan. Pada penelitian ini, pasien diambil darah tepi sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan. Leukositosis yang terjadi dapat merupakan manifestasi infeksi, akibat metastasis pada sumsum tulang atau akibat pemberian steroid. Leukositosis akibat infeksi berhubungan dengan peningkatan marker inflamasi lain, seperti *c-reactive protein* atau laju endap darah. Leukositosis akibat metastasis sumsum tulang berhubungan dengan stimulasi atau deplesi sel-sel myelohemopoietik lainnya.

Leukositosis akibat kanker tidak memberikan gejala panas badan, dan pada pemberian antibiotik, tidak terjadi penurunan leukosit darah. Penelitian ini memberikan kriteria eklusi seperti bebas panas 7 hari, tidak ada pemakaian antibiotik dan tidak ada pemakaian steroid dalam 7 hari terakhir guna memastikan leukositosis bukan karena infeksi atau sebab lain.

Ikuma dkk (2001), meneliti 277 orang pasien KPKBSK, leukositosis, kadar G-CSF, kadar IL-6 dan pengecatan imunohistokimia G-CSF pada sel tumor. Hasil penelitian Ikuma, dkk mengungkapkan pada pasien KPKBSK dengan leukositosis, peningkatan kadar IL-6 dan pengecatan G-CSF pada tumor positif, akan memiliki angka kesintasan yang lebih jelek dibandingkan kelompok kontrol *nonleukositosis* dan Ikuma berpendapat leukositosis dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada KPKBSK.⁽³¹⁾

Pada penelitian ini, keadaan leukositosis secara statistik ternyata tidak bermakna dalam hubungan dengan keterangan progresif seperti kasus kematian sesudah kemoterapi, lesi baru tumor ataupun penambahan ukuran tumor. Leukositosis hanya berkorelasi terhadap hasil RECIST progresif saja.

Uji statistik terhadap pasien dengan keadaan leukositosis dan trombositosis secara bersama-sama sebelum kemoterapi pertama dilakukan terhadap hasil RECIST pertama, diuji dengan Uji *Test exact Fisher*, karena uji *chi square* tidak memenuhi syarat (ada nilai kolom *expected count* >20%). Hasil uji Fisher didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan, maka hasil RECIST pertama akan memberikan hasil progresif dibandingkan dengan kelompok pasien yang dalam keadaan leukositosis saja, trombositosis saja atau nilai trombosit dan leukosit normal.

Terhadap median PFS 5,66 bulan, dilakukan uji statistik *chi square* dengan kelompok pasien trombositosis dan leukositosis bersamaan, hasilnya $\chi^2 (1) = 13,441$; $0,000$ ($p<0,05$). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum

kemoterapi pertama dilakukan, maka akan memiliki median PFS yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok pasien yang dalam keadaan leukositosis saja, trombositosis saja atau nilai trombosit dan leukosit normal. Penelitian Kaneda, dkk (2018) memberikan hasil median PFS 4,62 bulan pada pasien KPKBSK yang mendapatkan kemoterapi. Bila median PFS 4,62 bulan ini dipakai sebagai pengganti median PFS 5,66 bulan dan dilakukan uji statistik *chi square*, didapatkan hasil $\chi^2 (1) = 18,886$; $0,000$ ($p<0,05$).⁽²⁴⁾ Ini juga menunjukkan menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi dilakukan, maka akan memiliki median PFS (4,62 bulan) yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok pasien yang dalam keadaan leukositosis saja, trombositosis saja atau nilai trombosit dan leukosit normal.

Terhadap keterangan progresif yaitu kasus kematian sesudah kemoterapi, penambahan lesi baru, bertambahnya ukuran tumor dengan keadaan pasien trombositosis dan leukositosis secara bersamaan uji statistik *chi square* tidak memenuhi syarat karena ada dua kolom dengan nilai *expected count* >20%, maka dilakukan uji statistik alternatif dengan *Mann-Whitney Tes*: 434.000; $Z:-2,271$; $p:0,0023$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan juga bahwa dalam keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan, berkorelasi dengan kasus kematian sesudah kemoterapi, timbulnya lesi baru dan penambahan ukuran tumor.

Pada penelitian ini juga dicari analisa pasien keadaan leukositosis dan trombositosis dengan tingkat stadium KPKBSK. Hasil analisa dengan *chi square* tidak memenuhi syarat, sehingga digunakan uji statistik dengan *Mann-Whitney Tes* dan untuk analisa trombositosis dengan tingkat stadium: 1145,00; $Z:-1,026$; $p=0,305$ ($p>0,05$) dan uji statistik untuk analisa leukositosis dengan tingkat stadium dengan *Mann-Whitney Tes*: 1040,500; $Z:-1,393$; $p=0,164$ ($p>0,05$). Jadi, baik pasien dengan keadaan trombositosis atau leukositosis sesaat sebelum kemoterapi dilakukan, secara statistik tidak berkorelasi dengan tingkat stadium KPKBSK.

Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan beberapa keterbatasan, antara lain jumlah sampel yang kurang seimbang dan memadai karena adanya pandemi COVID-19 sehingga memungkinkan terjadinya bias dan banyak data yang kurang lengkap. Signifikansi hasil yang diperoleh dipengaruhi oleh besar dan sebaran data penelitian.

SIMPULAN

Trombositosis berhubungan dengan hasil RECIST 1.1 pertama progresif, median PFS lebih pendek, dan keterangan progresif (kasus kematian sesudah kemoterapi, bertambahnya lesi baru, dan bertambahnya ukuran tumor). Leukositosis berhubungan dengan hasil RECIST pertama progresif, median PFS lebih pendek, namun *tidak* berhubungan dengan keterangan progresif (kasus kematian sesudah kemoterapi, bertambahnya lesi baru, dan bertambahnya ukuran tumor).

Pasien dengan keadaan leukositosis dan trombositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi pertama diberikan berhubungan dengan RECIST pertama progresif, median PFS lebih pendek, dan keterangan progresif (kasus kematian sesudah kemoterapi, bertambahnya lesi baru, dan bertambahnya ukuran tumor). Trombositosis, leukositosis dan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan tidak berhubungan dengan tingkat stadium KPKBSK.

Saran, perlu dilakukan penelitian leukositosis dan trombositosis dapat dipakai sebagai faktor prognostik untuk hasil RECIST pertama progresif, selain itu leukositosis dan trombositosis dapat dipakai sebagai faktor prognostik untuk median PFS yang lebih pendek. Penelitian lanjut dengan menggunakan tambahan marker lain (misalnya IL-6 darah) sebagai faktor prognostik pendamping leukosit dan trombosit darah.

Terimakasih

Terimakasih kepada Tim penelitian ini Diana Yuswanti Putri, Muhammad Vico Rizkita Wisnu Laksana dan yang lainnya yang tidak kami sebutkan satu per satu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Globocan. Indonesia [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 18]. p. 1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
2. Ruszel K, Pieciewicz-Szczęsna H. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)-analysis of epidemiology and cure-review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(8):204–13.
3. Kloecker G, Arnold SM, Fraig MM, Perez CA. Lung cancer : standards of care. 2021. 492 p.
4. American Cancer Society. About Lung Cancer [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 18]. p. 1–15. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf>
5. Stahel RA, Peters S, Garassino M, Ghilmini M. Thoracic Tumours: Essentials for Clinician, 2nd edition [Internet]. 2014. 1–131 p. Available from: www.esmo.orgwww.esmo.orgESMOPressTHORAC-ICTUMOURS
6. O'Brien M (Oncologist), Besse B, Awad MM. Non-Small-Cell Lung Cancer. 2nd Editio. Oxford: Karger; 2022. 1–146 p.
7. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: what oncologists want to know and what radiologists need to know. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(2):281–9.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
9. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2016;25(3):447–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
10. Schwartz LH, Litière S, De Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132–7.
11. Tas D. Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer. In: *Lung Cancer - Strategies for Diagnosis and Treatment*. InTech; 2018.
12. Suega K. Paraneoplastic Syndromes. *Penyakit Dalam*. 2011;12(1):61–75.
13. Boddu P, Villines D, Aklilu M. Paraneoplastic leukocytosis and thrombocytosis as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2016;19(11):725–30.
14. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Vol. 5, *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2014. p. 197–223.
15. Liu K, Jiang G, Fang N, Cai L, Du W, Jia J. Platelet/lymphocyte ratio is a significant prognostic factor for targeted therapy in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(12).
16. Santoso H, Chalidyanto D, Laksono AD. The Prevalence of Cancer in Indonesia: An Ecological Analysis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021;15(3):3170–6.
17. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surgical Oncology Clinics* [Internet]. 2016 [cited 2024

- Dec 29];25(3):447–68. Available from: DOI:10.1016/j.SOC.2016.02.003
18. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008 [cited 2024 Dec 29];26(12):1987–92. Available from: DOI:10.1200/JCO.2007.10.8407
19. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L, et al. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 [cited 2024 Dec 29];45(2):281–9. Available from: DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.042
20. Cleeland CS, Sloan JA, Cella D, Chen C, Dueck AC, Janjan NA, et al. CPRO (Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) Multisymptom Task Force: Recommendations for including multiple symptoms as endpoints in cancer clinical trials: a report from the ASCPRO (Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) Multisymptom Task Force. *Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 29];119(2):411–20. Available from: DOI:10.1002/cncr.27744
21. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinisky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;
22. Freidlin B, Korn EL, Hunsberger S, Gray R, Saxman S, Zujewski JA. Proposal for the use of progression-free survival in unblinded randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 29];25(15):2122–6. Available from: DOI:10.1200/JCO.2006.09.6198
23. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 29];99(6):428–32. Available from: DOI:10.1093/jnci/djk091
24. Kaneda T, Yoshioka H, Tamiya M, Tamiya A, Hata A, Okada A, et al. Differential efficacy of cisplatin plus pemetrexed between L858R and Del-19 in advanced EGFR-mutant non-squamous non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 29];18:1–8. Available from: DOI:10.186/s12885-017-3952-7
25. Zhou F, Zhou CC. Targeted therapies for patients with advanced NSCLC harboring wild-type EGFR: whats new and whats enough. *Cancer Commun* [Internet]. 2015 [cited 2024 Dec 29];34. Available from: DOI:10.1186/s40880-015-0036-4
26. Davidov D. Thrombocytosis as prognostic factor for survival in patients with advanced non small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 29];20(6):560–4. Available from: DOI:10.5272/jimab.2014206.560
27. Kim KH, Park TY, Lee JY, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, et al. Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 29];29(4):507–11. Available from: DOI:https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.4.507
28. Honn K V, Tang DG, Chen YQ. Platelets and cancer metastasis: more than an epiphenomenon. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* [Internet]. Copyright© 1992 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1992 [cited 2024 Dec 29]. p. 392–415. Available from: DOI:10.1055/s-2007-1002578
29. Kim KH, Park TY, Lee JY, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, et al. Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*. 2014;29(4):507–11.
30. Abukhiran IA, Jasser J, Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jan 20];73(6):310–3. Available from: https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206340
31. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 29];92(9):2399–405. Available from: https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92::AID-CNCR1588>3.0.CO;2-W
32. Boddu P, Villines D, Aklilu M. Paraneoplastic leukocytosis and thrombocytosis as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2024 Dec 29];19(11):725. Available from: DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.11.02