

HUBUNGAN TUMOR MARKER CA-125 DENGAN SIFAT DAN TIPE SEL TUMOR OVARIUM DI RSUD ARIFIN ACHMAD PEKANBARU

Tryanda Ferdiansyah¹, Amru Sofian², Fatmawati³

¹Penulis untuk korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Riau,
e-mail: cdferdy@gmail.com

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³Bagian Patologi klinik Fakultas Kedokteran Universitas Riau
Alamat: Jl. Dipenogoro No.1, Pekanbaru

ABSTRACT

Ovarian tumor caused by inflammation or proliferation of ovarian's epithelial, germinal, stroma cell and it can be benign and malignant. Ovarian tumor had many tumor markers, the most known is Cancer Antigen 125 (CA-125). The normal concentration of CA-125 is <35 IU/ml. CA-125 could be used to predict a malignancy with cut off value ≥ 35 IU/ml. However, some benign conditions can be found with value ≥ 35 IU/ml, and some malignancy conditions with normal CA-125 concentration. The purpose of this research was to know correlation between CA-125 with the ovarians tumor malignancy and cell type. This research used retrospective design which involving 206 samples. The characteristic and cell type was based on histopathological examination and the value of CA-125 was based on clinical pathology laboratory test result. From 136 patients with benign ovarian tumor, 80 (57,5%) with CA-125 was still in normal limit and 59 (42,5%) was increased. From 67 patients with malignant ovarian tumor, 23 (34,3%) with CA-125 was still in normal limit and 44 (65,7%) was increased. This research showed there was a significant correlation between tumor marker CA-125 with the ovarians tumor malignancy ($p = 0,002$), epithelial cell type ($p = 0,001$), and germinal cell type ($p = 0,001$).

Key words : ovarian tumor, ovarian tumor marker, Cancer Antigen 125, ovarian tumors malignancy and cell type

PENDAHULUAN

Tumor ovarium adalah tumor yang berasal dari sel-sel ovarium yang dapat bersifat jinak ataupun ganas. Tumor ovarium jinak dapat berupa non-neoplasma atau neoplasma. Non-neoplasma disebabkan oleh radang atau pengaruh lanjut dari seksresi endokrin, sedangkan neoplasma disebabkan pertumbuhan sel-sel ovarium yang abnormal. Berdasarkan asal sel, tumor ovarium terbagi menjadi tumor ovarium epitelial, tumor ovarium germinal, dan tumor ovarium stroma.¹

Tumor ganas ovarium sangat berbahaya dengan angka kematian yang tinggi, hal ini terjadi karena pertumbuhan sel tumor yang tidak menimbulkan gejala pada stadium dini, sehingga penderita datang dengan stadium lanjut.² Tumor ganas ovarium menempati urutan kelima dari tumor ganas penyebab kematian dan merupakan tumor ganas kandungan dengan angka kematian tertinggi di Amerika Serikat.^{3,4} Sekitar 22.220 kasus baru tumor ganas ovarium

didiagnosis setiap tahunnya di Amerika Serikat, dengan angka kematian yang besar, yaitu 16.210. Dari seluruh tumor ganas yang menyerang perempuan, sebanyak 6% diantaranya merupakan tumor ganas ovarium.⁵ Di Indonesia, tumor ganas ovarium menempati urutan keenam dari seluruh tumor ganas yang menyerang laki-laki dan perempuan, dan urutan ketiga pada tumor ganas yang menyerang perempuan.⁶ Jumlah penderita tumor ovarium dari Januari 2009-Desember 2013 di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, adalah 711 orang.

Untuk mendiagnosis tumor ganas ovarium pada stadium dini, berbagai metode skrining telah dikembangkan, tetapi saat ini masih belum ditemukan metode yang paling efektif, salah satu metode skrining yang digunakan adalah dengan deteksi tumor melalui *tumor marker*.⁷ Dari berbagai *tumor marker*, yang telah diterima pada penggunaan klinis pada tumor ovarium adalah *Cancer Antigen 125* atau *Carbohydrate Antigen 125* (CA-125). CA-125 adalah antigen dengan berat molekul 200-1000 kDa dan merupakan glikoprotein seperti mucin yang diekspresikan oleh tumor ovarium epitelial.⁸

Kadar normal CA-125 adalah 35 IU/ml. Pada 90% penderita dengan tumor ganas ovarium epitel ditemukan kadar CA-125 lebih dari 35 IU/ml. Penelitian Vinokurof *et al* menemukan perbedaan kadar CA-125 berdasarkan sifat keganasan tumor ovarium, yaitu pada tumor ovarium jinak 75,7% <35 IU/ml dan tumor ganas ovarium 94,7% >125 IU/ml.^{1,8,9} Meskipun CA-125 meningkat pada tumor ganas ovarium, CA-125 dapat meningkat pada keadaan tidak ganas seperti mioma uteri, endometriosis, kista jinak ovarium, abses tubovarian, sindroma hiperstimulasi ovarium, kehamilan ektopik terganggu, kehamilan, dan menstruasi.

Kadar CA-125 juga dapat normal pada keadaan ganas seperti tumor ganas ovarium epitel tipe musinosum, tumor ganas ovarium germinal dan pada tumor ganas yang masih terbatas di ovarium. Hal ini menyebabkan rendahnya spesifisitas dan *positive predictive value* dari CA-125.^{1,10}

Berdasarkan adanya variasi kadar CA-125 yang berhubungan dengan sifat keganasan dan tipe sel tumor ovarium, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang bagaimana hubungan CA-125 dengan sifat dan tipe sel tumor ovarium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru.

METODE PENELITIAN

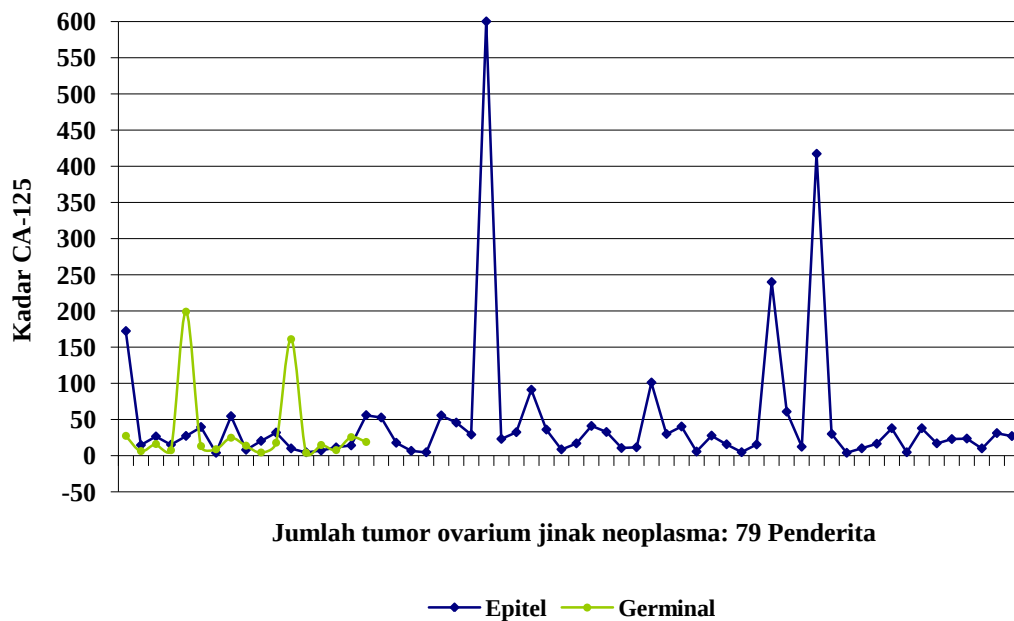
Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain retrospektif. Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Patologi Klinik RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada bulan Februari-Maret 2014 dan telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor 252/UN19.1.28/UEPKK/2014.

Populasi penelitian ini adalah seluruh penderita tumor ovarium di RSUD Arifin Achmad periode 2009-2013 yang diperiksa histopatologi dan CA-125 sebesar 206 orang. Hasil penelitian diperoleh dari data sekunder, tipe sel tumor diperoleh dari hasil pemeriksaan Laboratorium Patologi Anatomi dan kadar *tumor marker* CA-125 diperoleh dari Patologi Klinik. Hasil pemeriksaan yang diperoleh dicatat dan ditabulasi. Data diolah dan dianalisis dengan uji *Chi-square* dengan menggunakan *software IBM SPSS 19.0*.

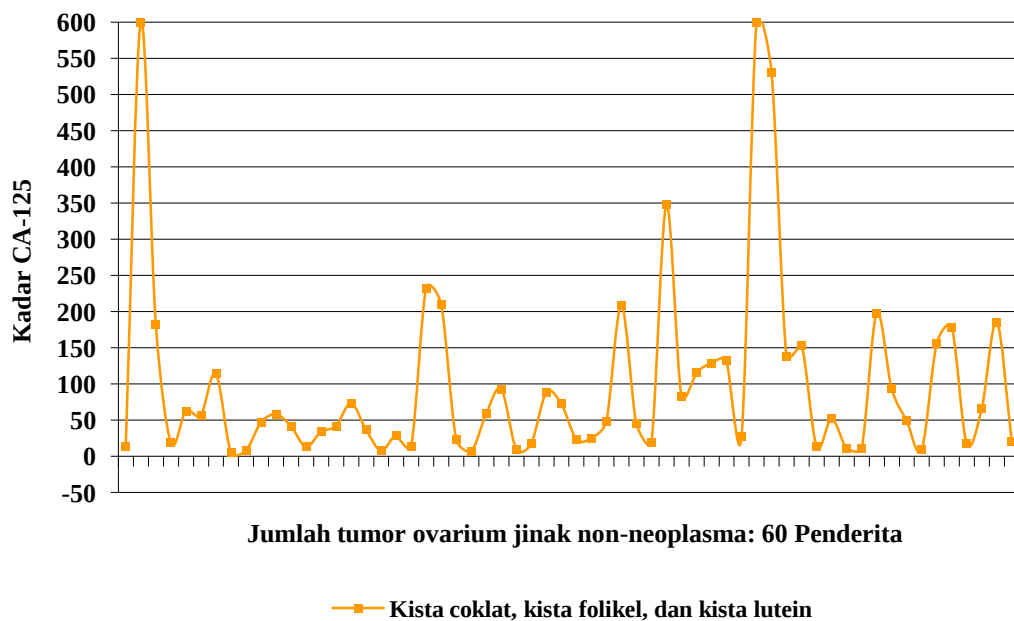
HASIL PENELITIAN

Dari 711 penderita yang lengkap histopatologi, yang diperiksa CA-125 yaitu 206 penderita. 139 penderita dari tumor ovarium jinak dan 67 penderita dari tumor ovarium ganas.

Dari 139 penderita tumor ovarium jinak yang diperiksa CA-125, didapatkan kadar terendah 4 IU/ml, kadar tertinggi tidak diketahui karena pada pemeriksaan CA-125 di RSUD Arifin Achmad, kadar maksimal hanya >600 IU/ml. Distribusi CA-125 pada tumor ovarium jinak dapat dilihat pada gambar 1 dan gambar 2:



Gambar 1 : Distribusi CA-125 tumor ovarium jinak

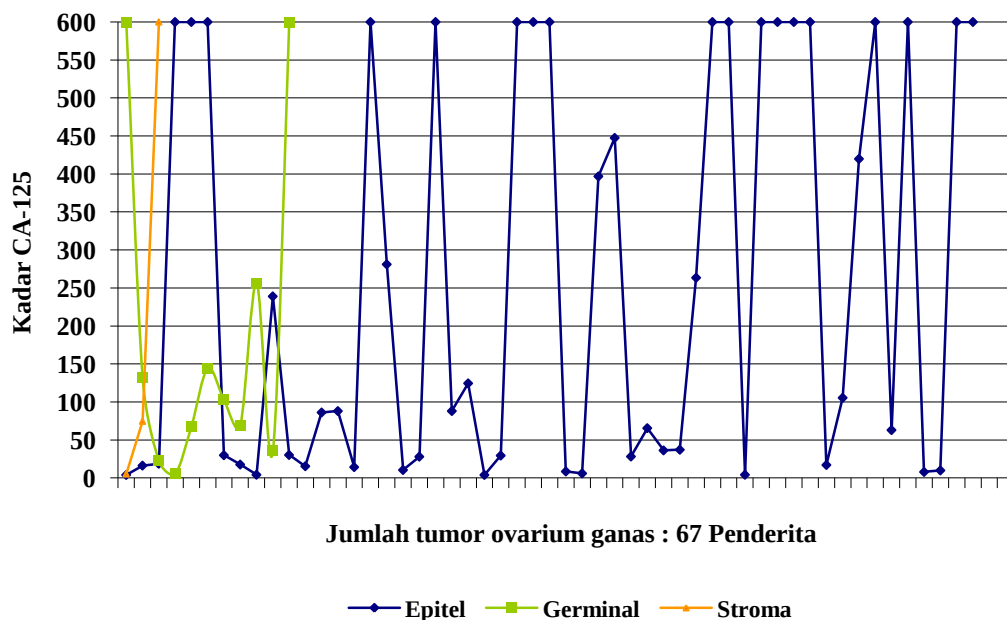


Dari grafik diatas 133 (95,6%) penderita kadar CA-125 <250 IU/ml, dan 129 (92,8%) penderita berkisar pada <200 IU/ml yaitu. Ditemukan juga 80 (57,5%) penderita normal dan 59 (42,5%) meningkat, distribusi CA-125 berdasarkan tipe sel tumor dapat dilihat pada tabel 1 berikut :

Tabel 1 : Distribusi CA-125 tumor ovarium jinak

Tumor ovarium jinak	Diperiksa CA-125	Klasifikasi		Kadar CA-125	
		<35 IU/ml	≥35 IU/ml	Lowest	Highest
Kista Coklat	43	10	33	10,23	>600
Kista Folikel	8	7	1	5,4	41,84
Kista Lutein	6	4	2	8,31	72,56
Inflamasi	1	-	1	17,37	17,37
Kista Simpleks	2	2	0	19,04	34,1
Kistadenoma Musinosum	33	20	13	4	239,95
Kistadenoma Serosum	21	18	3	4	>600
Kistadenoma Clear cell	1	-	1	172,24	172,24
Kistadenoma endometrioid	1	1	-	30	30
Kista Dermoid	20	16	4	4	290,68
Kistadenoma seromusinosum	2	1	1	16,55	37,98
Tumor Brenner	1	1	-	10,21	10,21
Total	140	80	59		

Dari 67 penderita tumor ovarium ganas yang diperiksa CA-125, didapatkan kadar terendah 4 IU/ml, kadar tertinggi tidak diketahui karena pada pemeriksaan CA-125 di RSUD Arifin Achmad, kadar maksimal hanya >600 IU/ml. Distribusi CA-125 pada tumor ovarium ganas dapat dilihat pada gambar 3:



Gambar 3 : Distribusi CA-125 tumor ovarium ganas

Dari 67 penderita tumor ovarium ganas yang diperiksa CA-125, 23 (34,3%) normal dan 44 (65,7%) meningkat. Distribusi CA-125 pada tumor ovarium ganas berdasarkan tipe sel tumor dapat dilihat pada tabel 2 berikut:

Tabel 2 : Distribusi CA-125 tumor ovarium ganas

Jenis tumor ovarium ganas	Diperiksa CA-125	Klasifikasi		Kadar CA-125	
		<35 IU/ml	≥35 IU/ml	Lowest	Highest
Adenokarsinoma musinosum	16	6	10	4,26	>600
Adenokarsinoma serosum	8	5	3	4	>600
Adenokarsinoma clear cell	3	-	3	283,49	>600
Adenokarsinoma endometrioid	2	1	1	4	>600
Adenokarsinoma undifferentiated	19	3	16	46,65	>600
Dysgerminoma	8	2	6	5,43	>600
Teratoma Immatur	3	-	3	35,66	>600
Fibrosarkoma	1	-	1	74,63	74,63
Tumor sel granulosa	2	1	1	54	>600
Kistadenoma musinosum borderline	5	5	-	10,5	30,3
Total	67	23	44		

Jika dibandingkan antara kadar yang sama, akan terlihat perbedaan jumlah antara tumor ovarium jinak dan ganas. Distribusi tumor ovarium berdasarkan kadarnya dapat dilihat pada tabel 3 berikut :

Tabel 3 : Distribusi tumor ovarium berdasarkan kadar CA-125

Kadar CA-125 (IU/ml)	Tumor ovarium jinak		Tumor ovarium ganas		Total
	Jumlah	Frekuensi (%)	Jumlah	Frekuensi (%)	
<550	136	75,7	46	25,3	182
<500	135	74,5	46	25,5	181
<450	135	74,5	46	25,5	181
<400	134	75,2	44	24,8	178
<350	134	75,7	43	24,3	177
<300	133	75,5	43	24,5	176
<250	133	76,8	40	23,2	173
<200	129	76,7	39	23,3	168
<150	120	75,4	39	24,6	159
<100	114	77	34	23	148
<50	96	78,6	26	21,4	122
>600	3	12,5	21	87,5	24
>550	3	12,5	21	87,5	24
>500	3	12,5	21	87,5	24
>450	4	16	21	84	25
>400	5	17,8	23	82,2	28
>350	6	20	24	80	30
>300	6	20	24	80	30
>250	6	18,2	27	81,8	33
>200	10	26,3	28	73,7	38
>150	19	40,4	28	59,6	47
>100	25	43,1	33	56,9	58
>50	43	51,1	41	48,9	84

Dari hasil analisis hubungan sifat tumor dan kadar CA-125 didapatkan nilai *significancy*-nya adalah 0,002, maka disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara sifat tumor dan kadar CA-125. Hasil dari *Odd Ratio* adalah 2,55 artinya tumor ovarium jinak memiliki potensi 2,55 kali memiliki kadar CA-125 normal, seperti pada tabel 4 :

Tabel 4. Hubungan kadar CA-125 dan sifat tumor menggunakan uji *Chi-square*

		Kadar CA-125				<i>P</i>
		<35 IU/ml		≥35 IU/ml		
		n	%	n	%	
Sifat tumor	Jinak	80	57.5	59	42.5	0,002
	Ganas	23	34.3	44	65.7	
Total		103	50	103	50	

Odd Ratio : 2,594 (95%CI:1,415-4,756)

Dari hasil analisis hubungan tipe sel tumor dan kadar CA-125 didapatkan nilai *significancy* pada tumor ovarium epitel dan germinal adalah 0,001, maka disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara tipe sel epitel dan germinal dengan kadar CA-125. Stroma dan non neoplasma tidak dapat dinilai karena tidak memenuhi syarat untuk uji analitik. Hasil *odd ratio* dari tipe epitel adalah 3,75 artinya tumor ovarium epitel jinak berpotensi 3,75 kali memiliki kadar CA-125 normal. Hasil *odd ratio* dari tipe germinal adalah 16,85 artinya tumor ovarium germinal jinak berpotensi 16,85 kali memiliki kadar CA-125 normal. Hasil dari uji analitik dapat dilihat pada tabel 5:

Tabel 5 Tipe sel tumor dan kadar CA-125

Tumor ovarium			Klasifikasi CA-125		Total	P
			<35	≥35		
Epitel	Sifat Tumor	Jinak	41	18	59	0,001
		Ganas	20	33	53	
	Total		61	51	112	
Germinal	Sifat Tumor	Jinak	15	4	19	0,001
		Ganas	2	9	11	
	Total		17	13	30	
Stroma	Sifat Tumor	Ganas	1	2	3	-
	Total		1	2	3	
Non neoplasma	Sifat Tumor	Jinak	24	37	61	-
	Total		24	37	61	

Odd Ratio epitel : 3,758 (95%CI:1,715-8,236)

Odd Ratio germinal :16,875 (95%CI:2,555-111,463)

PEMBAHASAN

Saat dilakukan penelitian, tidak sedikit data yang hilang baik dari hasil pemeriksaan Laboratorium Patologi Anatomi dan Laboratorium Patologi klinik. Dari 711 penderita tumor ovarium, yang diperiksa CA-125 hanya 206 orang. Rendahnya angka pemeriksaan CA-125 ini dapat disebabkan oleh dokter yang

menangani sudah yakin penderita menderita tumor ovarium jinak atau ganas dari pemeriksaan lain seperti USG atau pertimbangan biaya.

Didapatkan kadar CA-125 pada 139 penderita tumor ovarium jinak, 80 (57,5%) normal dan 59 (42,5%) meningkat. Tumor ovarium jinak yang terbanyak ditemukan peningkatan CA-125 adalah kista coklat. Dari 43 penderita kista coklat, 10 (23,2%) penderita kadar CA-125 normal dan 33(76,8)% meningkat. Penelitian didapatkan bahwa hampir sama banyak antara tumor ovarium jinak dengan CA-125 normal dengan tumor ovarium jinak dengan kadar CA-125 meningkat. Penelitian dari Calster B *et al* dengan judul *Discrimination between benign and malignant by specialist ultrasound examination versus serum CA-125* dengan menggunakan *cut off* 30 IU/ml menemukan bahwa CA-125 hanya dapat mengklasifikasikan jinak dan ganas secara benar sebesar 41%. Ditemukan juga kista coklat, fibroma, dan abses sebagai keadaan jinak tersering yang memiliki kadar CA-125 meningkat.²⁸ Peningkatan kadar CA-125 dapat terjadi karena proses radang atau trauma pada sel epitel ovarium, hal ini dapat terjadi pada beberapa keadaan normal seperti menstruasi, kehamilan, dan beberapa keadaan jinak seperti kista coklat, kista folikel, dan kista lutein yang secara tidak langsung berinteraksi dengan sel epitel ovarium.¹

Pada 33 penderita kistadenoma musinosum 20 (60,6%) penderita kadar CA-125 normal dan 13 (39,4)% meningkat. Dari 21 penderita kistadenoma serosum 18 (85,7%) kadar CA-125 normal dan 3(14,3%) meningkat. Dari 20 penderita kista dermoid 16 (80%) kadar CA-125 normal dan hanya 3 (20)% yang meningkat. Hal ini juga sesuai dengan penelitian dari Calster B *et al* yaitu didapatkan lebih banyak kistadenoma musinosum, kistadenoma serosum, dan kista dermoid dengan kadar CA-125 dalam batas normal.¹¹

Dari 67 penderita tumor ovarium ganas yang diperiksa CA-125, 23 (34,3%) penderita kadar CA-125 tetap normal dan 44 (65,7%) meningkat. Pada 16 penderita adenokarsinoma musinosum, 6(37,5%) kadar CA-125 normal dan 10(62,5)% meningkat. Kadar CA-125 dari 19 penderita adenokarsinoma *undifferentiated* hanya 3(15,7%) penderita yang normal dan 16 (84,3%) meningkat. Kistadenoma musinosum *borderline* adalah tumor ovarium ganas yang tidak mengalami peningkatan CA-125.

Dari tabel 3 didapatkan terdapat perbedaan distribusi dari tumor ovarium jinak dan ganas pada kadar CA-125 yang sama, dari tabel ini menunjukkan semakin tinggi kadar CA-125, semakin besar kemungkinan tumor ovarium bersifat ganas. Didapatkan peningkatan CA-125 pada tumor ovarium ganas hingga 65,7%. Hasil ini sesuai dengan penelitian Caster B *et al* yang menemukan peningkatan sebanyak 183 (76%) dari 242 penderita tumor ovarium ganas, ditemukan pula kistadenoma *borderline* sebagai keganasan yang tidak mengalami peningkatan CA-125. Tidak terjadinya peningkatan CA-125 pada kistadenoma *borderline* karena tumor ovarium jenis ini disebut juga tumor dengan keganasan yang rendah, yaitu sifat biologisnya berada diantara kelompok yang jelas jinak dan yang ganas. Pada dysgerminoma juga dapat terjadi peningkatan CA-125 jika terjadi interaksi dengan epitel ovarium.^{1,3,11}

Berdasarkan uji analitik dengan menggunakan *Chi-square* didapatkan $p=0,002$, maka disimpulkan terdapat hubungan antara sifat tumor dan kadar CA-125. Dari uji analitik hubungan tipe epitel dan tipe germinal dengan kadar

CA-125, didapatkan $p=0,001$, artinya terdapat perbedaan kadar CA-125 pada tumor ovarium jinak dan ganas tipe epitelial dan germinal. Penelitian dari Daoud E *et al* juga menemukan perbedaan kadar CA-125 antara keadaan jinak dan ganas, tetapi juga banyak ditemukan positif palsu yang berhubungan dengan keadaan jinak dan keadaan fisiologis, sehingga CA-125 tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis keganasan pada ovarium.¹²

Dari grafik distribusi kadar CA-125 pada tumor ovarium jinak (gambar 1 dan 2) ditemukan banyak berkisar pada <250 IU/ml yaitu 133 (95,6%) dari 139 yang diperiksa, pada <200 IU/ml yaitu 129(92,8%) dari 139 yang diperiksa. Pada grafik distribusi kadar CA-125 pada tumor ovarium ganas (gambar 3), tidak terlihat perbedaan sebaran yang signifikan. Hal ini menunjukkan jika kadar CA-125 tinggi, dapat dicurigai suatu keganasan, tetapi jika ditemukan rendah belum tentu suatu keadaan jinak.

Dari penelitian ini didapatkan hubungan antara kadar CA-125 dengan sifat dan tipe sel tumor ovarium, namun ditemukan meningkatnya kadar CA-125 pada tumor ovarium jinak seperti pada kista coklat, dan ditemukannya beberapa keadaan ganas yang kadar CA-125 tetap normal, seperti kistadenoma ovarium *borderline*, adenokarsinoma musinosum, dan dysgerminoma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan penunjang lain untuk membantu diagnosis, seperti USG dan kombinasi dengan *tumor marker* lain.

SIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian analitik yang dilakukan terhadap penderita tumor ovarium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Jumlah seluruh penderita tumor ovarium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru dari tahun 2009-2013 yang diperiksa histopatologi dan CA-125 adalah 206 orang, terdiri dari 139(67,5%) tumor ovarium jinak dan 67 (32,5%) tumor ovarium ganas.
2. Pada 139 penderita tumor ovarium jinak didapatkan 80 (57,5%) memiliki kadar CA-125 normal dan 59 (42,5 %) meningkat
3. Pada 67 penderita tumor ovarium ganas didapatkan 23 (34,3%) memiliki kadar CA-125 normal dan 44 (65,7 %) meningkat
4. Terdapat perbedaan jumlah tumor ovarium jinak dan tumor ovarium ganas pada kadar CA-125 yang sama. Semakin tinggi kadar CA-125, semakin besar kemungkinan tumor ovarium bersifat ganas.
5. Terdapat hubungan bermakna antara sifat tumor dan kadar CA-125 ($p=0,002$).
6. Terdapat hubungan bermakna antara kadar CA-125 dengan tipe sel epitelial dan germinal ($p=0,001$)
7. Kadar CA-125 tidak dapat membedakan secara jelas antara tumor ovarium jinak dan tumor ovarium ganas.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan beberapa saran. Diharapkan kepada pasien yang dicurigai tumor ovarium untuk mengetahui apakah tumor bersifat jinak atau ganas dilakukan pemeriksaan tumor marker CA-125 dan pemeriksaan penunjang lain seperti USG dan histopatologi untuk diagnosis pasti. Hal ini karena meskipun terdapat hubungan antara CA-125 dengan sifat tumor,

didapatkan pula banyak tumor ovarium jinak yang mengalami peningkatan CA-125. Diharapkan bagi RSUD Arifin Achmad untuk melengkapi pendataan agar dapat mempermudah dalam pencarian data dan kepada Laboratorium Patologi Klinik untuk menampilkan kadar CA-125 dalam angka mutlak, agar dapat digunakan sebagai *follow up* terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Azis M F, Andrijono, Saifuddin AB. Acuan Nasional Onkologi Ginekologi. Yayasan Binas Pustaka Sarwono Prawirohardjo FKUI. 1st Ed. Jakarta, 2006. hal. 468-527
2. Salani R, Bristow R. Patient's guide to ovarian cancer. The John Hopkins University and The John Hopkins Health System Corporation. 1st Ed. 2011. Hal.1-18
3. Kumar V, Ramzi S, Stanley L. Robbins. Patologi Robbins.7th ed. Jakarta : EGC , 2007 Hal.778-783
4. Ovarian Cancer, available from URL : [HTTP://www.news-medical.net/health/ovarian-cancer.aspx](http://www.news-medical.net/health/ovarian-cancer.aspx)
5. Anwar M, Baziad A, Prabowo P. Ilmu kandungan 3th Ed. Jakarta : Tridasa Printer, 2011. Hal 279-286,307-311
6. Aziz M F. Gynecological cancer in Indonesia. Available from URL : www.gyneoncology.or.kr [diakses pada 7 Februari 2013]
7. Regarding Ovarian Cancer, advanced obgyn associated obstetric gynecology & infertility. Available from URL : <http://www.advancedobgynassociates.com/ovarian-cancer.htm>
8. Sturgeon C, Diamandis E. Use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancer. The American Association for clinical biochemistry. 2009. Hal.51-60
9. Women Should be offered a blood test for ovarian cancer, NICE Guidance. United Kingdom's National Institute for health & Clinical Excellence 2011.
10. E L Moss, J Hollingworth, T M Reynolds . The role of CA125 in clinical practice, Available from URL : jcp.bmj.com Published by : group.bmj.com
11. C Ben, T Drik, B Tom, T Antonia, H Caroline, D Ekaterini, J Davor, N Patrick, *et al.* Discrimination between benign and malignant by specialist ultrasound examination versus serum CA-125.Journal National cancer institute. 2007
12. D Emad, B Geza,W Christine, Jack H. Landenson, S Michael. CA-125 concentrations in malignant and nonmalignant disease. Washington university case conference. 1991