

# Sensitifitas dan Spesifisitas Petanda Tumor CA 125 sebagai Prediksi Keganasan Ovarium

*Max Rarung*

*Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi  
Rumah Sakit Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado*

## **Abstract**

*The objective of this research is to evaluate how far the relationship between CA 125 level as tumor marker and ovaria malignancy, sensitivity dan specificity are. Setting of the research is at the Obstetric and Gynecology Department R.D. Kandou Hospital, Teling Hospital, Pancaran Kasih Hospital, and Kotamobagu Hospital. All are hospitals in North Sulawesi Province. The research design is observational study with analytic approach. Subjects are 40 patients with ovarian tumor who meet the inclusion criteria, hospitalized between February 2004 and May 2004. From 40 analized samples, 8 (20%) with elevated CA 125 and were proved histopatologically as ovarian cancer. According to ROC curve analysis the best cross section is 51,44 U/ml with 100% sensitivity and 90,6% specificity and 92,5% accuracy. The conclusion of this research is CA 125 may be used as one of the ovarian malignancy predictors.*

**Keywords:** *CA 125 tumor marker, ovarian malignancy, histopathology examination, sensitivity and specificity.*

## **Pendahuluan**

Salah satu dari kanker ginekologik adalah kanker ovarium yang merupakan keganasan organ viseral dan paling mematikan serta dianggap sebagai *silent killer* wanita saat ini.<sup>1-3</sup>

Kanker ovarium umumnya baru menimbulkan keluhan apabila telah menyebar ke rongga peritoneum, atau organ visera lainnya. Pada tingkat ini penyakit telah mencapai stadium lanjut sehingga tindakan pembedahan dan terapi adjuvan seringkali tidak menolong.<sup>3-6</sup>

Kurangnya gejala awal maupun sensitifitas skrining serta teknik deteksi dini kanker ovarium yang sulit merupakan alasan mengapa umumnya saat ditemukan telah berada pada stadium lanjut. Upaya pengenalan dini

kanker ovarium stadium awal berdasarkan pemeriksaan fisik saja tidak cukup sehingga perlu dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang seperti serum petanda tumor, USG (*Transvaginal Doppler Ultrasound*), atau *CT-scan*. Salah satu petanda tumor untuk memprediksi adanya keganasan pada ovarium adalah pemeriksaan kadar serum CA 125.<sup>1,7-10</sup>

## **Bahan dan Cara**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan analitik pada penderita tumor ovarium yang dirawat di bagian Obstetri dan Ginekologi RS R.D. Kandou, RS Teling, RS Pancaran Kasih, dan RSU Kotamobagu, yang merupakan RS di wilayah Propinsi Sulawesi Utara, mulai bulan Februari 2004 sampai Mei 2004.

Kriteria inklusi: semua penderita dengan diagnosis tumor ovarium.

Kriteria eksklusi: penderita yang pernah dioperasi sebelumnya dengan tumor ovarium atau menderita keganasan ginekologik lain seperti karsinoma vulva, karsinoma serviks, karsinoma

endometrium, sarkoma uterus, koriokarsinoma.

Instrumen penelitian menggunakan instrumen dan reagen Abbott/AxSYM metode MEIA dari Laboratorium Prodia dan pemeriksaan histopatologi di bagian Patologi Anatomi FK UNSRAT Manado.

**Analisis Data**

$$r = \frac{X_+ - X_-}{S_x} \sqrt{\frac{n_+ \cdot n_-}{n(n-1)}}$$

r : koefisien korelasi.

X<sub>+</sub> : rata-rata kadar petanda tumor CA 125 yang menderita tumor ovarium ganas.

X<sub>-</sub> : rata-rata kadar petanda tumor CA 125 yang menderita tumor ovarium jinak.

S<sub>x</sub> : standar deviasi kadar serum

n<sub>+</sub> : banyaknya penderita tumor ovarium ganas

n<sub>-</sub> : banyaknya penderita tumor ovarium jinak

n : n<sub>+</sub> - n<sub>-</sub>

**Perhitungan sensitivitas dan spesifisitas**

Kadar Serum	Pemeriksaan PA		Jumlah
	+	-	
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
Jumlah	a + c	b + d	n

**Hasil dan Pembahasan**

**Tabel 1.** Distribusi Penderita menurut Umur

Umur (th)	Jinak	Ganas	Jumlah
<20	2	1	3(7,5%)
20-29	6	0	6(15%)
30-39	7	4	11(27,5%)
40-49	12	3	15(37,5%)
>=50	5	0	5(12,5%)
Jumlah	32	8	40(100%)

**Tabel 2.** Distribusi Penderita menurut Paritas

Paritas	Jinak	Ganas	Jumlah
0	7	4	11(27,5%)
1	9	1	10(25%)
2	10	3	13(32,5%)
>=3	6	0	6(15%)
Jumlah	32	8	40(100%)

**Tabel 3.** Hubungan Kadar CA 125 dengan Pemeriksaan Histopatologi

Kadar CA 125	Histopatologi		Jmlh
	Ganas	Jinak	
>35 U/ml	8	5	13
<=35 U/ml	0	27	27
Jumlah	8	32	40

**Tabel 4.** Beberapa Titik Potong kadar CA 125

Titik potong	Sensitivitas	Spesifisitas
24,16	100%	78,1%
27,93	100%	81,2%
38,90	100%	84,4%
48,30	100%	87,5%
51,44	100%	90,6%
54,31	87,5%	90,6%
65,18	75,0%	93,7%

**Tabel 5.** Distribusi Penderita Berdasarkan Kategori Kadar CA 125 dengan Titik Potong 51,44 U/ml dari Hasil Pemeriksaan Histopatologi.

Kadar CA 125	Histopatologi		Jmlh
	Ganas	Jinak	
>51,44 U/ml	8	3	11
<=51,44 U/ml	0	29	29
Jumlah	8	32	40

Pada tabel 3 didapatkan 13 penderita CA 125 >35 U/ml dan 8 penderita yang terbukti secara histopatologik merupakan keganasan ovarium dan 5 penderita tumor jinak. Sedangkan CA 125 <35 U/ml

didapatkan 27 penderita semuanya tumor jinak.

Tabel 4 menunjukkan analisis kurva ROC (*Receiver Operating Curve*) dan didapatkan beberapa titik potong (*cut off point*) sebagai alternatif

penentuan prediksi keganasan tumor ovarium. Didapatkan titik potong kadar CA 125 terbaik adalah 51,44 U/ml sebab memiliki sensitifitas dan spesifisitas tertinggi, yaitu 100% dan 90,6% serta akurasi 92,5%, NPP 72,7%, serta NPN 100%.

Dari 40 sampel yang dianalisis, didapatkan 11 penderita CA 125 >51,44 U/ml, dan 8 penderita yang terbukti secara histopatologi merupakan keganasan ovarium dan 3 penderita tumor jinak, sedangkan pada CA 125 ≤51,44 U/ml didapatkan 29 penderita semuanya tumor jinak.

### Pembahasan

Pada penelitian ini ternyata tumor ovarium terbanyak pada umur 40-49 tahun yaitu 15 (37,5%) penderita dengan 3 penderita dinyatakan keganasan, kemudian umur 30-39 tahun terdapat 11 (27,5%) penderita dengan 4 penderita dinyatakan keganasan ovarium, umur 20-29 tahun 6 penderita (15%), umur ≥ 50 tahun 5 penderita (12,5%), dan terendah umur <20 tahun 3 penderita (7,5%).

Menurut Nasution dkk, pada kelompok usia 40-44 tahun angka kejadian kanker ovarium adalah 15,7/100.000 wanita, sesudah usia 50 tahun angka ini menjadi 2 kali lebih besar yaitu 35/100.000 wanita. Angka paling tinggi yang pernah dilaporkan yaitu antara usia 75-79 tahun sekitar 54 kasus setiap 100.000 wanita<sup>5</sup>.

Menurut *The American College of Obstetricians and Gynecologist* insiden tertinggi ditemukan pada wanita yang belum pernah hamil dan paritas rendah, sedangkan pada wanita yang mempunyai anak 3 atau lebih, resiko terjadinya kanker ovarium menurun menjadi 50%.<sup>7-9</sup> Klasifikasi pasien berda-

sarkan kategori kadar CA 125 dengan nilai titik potong 35 U/ml dan hasil pemeriksaan histopatologi diperoleh hasil 13 penderita tumor ovarium yang mengalami peningkatan CA 125 > 35 U/ml, terdapat 8 penderita mengalami keganasan ovarium dan 5 penderita tidak terbukti adanya keganasan ovarium. Sedangkan CA 125 <35 U/ml terdapat 27 penderita yang semuanya tidak terbukti mengalami keganasan ovarium. Berdasarkan hasil penelitian ini diperoleh nilai sensitifitas 100% (8/8), spesifisitas 84,4%(27/32), akurasi 87,5%, Nilai Prediksi Positif 61,5% (8/13), dan Nilai Prediksi Negatif 100% (27/27).<sup>10-13</sup>

Menurut Garret *et al.*, kadar CA 125 berkorelasi dengan stadium penyakit, 90% kadar CA 125 meningkat pada stadium II, III, IV tetapi hanya 50% pada stadium I. Itulah sebabnya kanker ini dikenal sebagai penyakit yang tumbuh diam-diam namun mematikan (*silent killer*) dengan prognosis rata-rata harapan hidup lima tahun (*5 Years Survival Rate*) adalah sekitar 60-100% pada stadium IA dan IB, 60% pada stadium IC dan II, dan 10-20% pada stadium III dan IV.<sup>11</sup>

Olson mengkombinasikan CA 125 dengan CA 72-4 mendapatkan bila *cut-off value* masing-masing 33 dan 2,3 U/ml, maka pada cystadenocarcinoma jenis serosum spesifitas kedua petanda kanker adalah 64,3%, sedangkan sensitivitas masing-masing 93,3% dan 75,6%.<sup>4</sup> Bila *cut-off value* masing-masing 37 dan 2 U/ml maka kanker ovarium jenis musinosum, spesifitas kedua petanda tumor adalah 47,6%, sedangkan sensitivitasnya adalah 66,7% dan 87,4%. Ini menunjukkan bahwa CA 72-4 secara signifikan mempunyai kemampuan deteksi besar pada kanker ovarium jenis musinosum, sedangkan CA 125 efisien

terhadap cystadenocarcinoma jenis serosum.<sup>10-12</sup>

Piver mengkombinasikan TAG-72, CA-15-3 dan CA-125 dan menemukan sensitivitas untuk mendeteksi keganasan sebesar 81% dan spesifisitas 100% pada perempuan di atas umur 50 tahun. Peneliti lain dengan kombinasi yang sama dapat meningkatkan spesifisitas CA-125 menjadi 99,9% yang dikatakan positif bila kadar CA-125 >50 U/ml, CA-15-3 >30 U/ml dan TAG-72 >10 U/ml.<sup>10</sup>

Tingkat spesifisitas CA 125 bila digabungkan dengan USG meningkat sampai dengan 99,8% dan akan mencapai 100% bila digabungkan lagi dengan pemeriksaan vagina. Ultrasonografi transvaginal umumnya bermanfaat untuk mengevaluasi pasien-pasien dengan massa pelvis dengan diameter 10 cm atau kurang. Oleh karena USG Transvaginal dapat mengetahui ukuran, lokasi dan konsistensi bagian dalam dari tumor pelvis, maka alat ini menjadi pilihan untuk mendeteksi tumor rongga pelvis.<sup>13</sup>

Berdasarkan analisis kurva ROC (*Receiving Operating Curve*) diperoleh titik potong alternatif terbaik dari CA 125 adalah 51,44 U/ml sebab memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi, yaitu 100% dan 90,6%, serta akurasi 92,5%, NPP 72,7%, dan NPN 100%.

Olson menemukan spesifisitas CA 125 35 U/ml pada wanita di bawah umur 50 tahun kurang dari 25% berkaitan dengan keganasan, sedangkan pada wanita berumur di atas 50 tahun spesifisitas meningkat mencapai 80%.<sup>4</sup> Karena rendahnya spesifisitas CA 125, Garret & Berkowitz mencoba menanggulangi dengan meningkatkan nilai batas dari 35 U/ml menjadi 65

U/ml ternyata terjadi peningkatan spesifisitas 25% menjadi 60%.<sup>11</sup>

### Simpulan

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang sangat bermakna antara kadar CA 125 dengan tingkat keganasan ovarium berdasarkan pemeriksaan histopatologi dengan  $r = 0,596$ . Berdasarkan analisis kurva ROC diperoleh titik potong terbaik adalah 51,44 U/ml. Titik potong ini memiliki sensitivitas 100%, spesifisitas 90,6% dan akurasi 92,5%. Bila digunakan titik potong 35 U/ml diperoleh sensitivitas 100%, spesifisitas 84,4%, dan akurasi 87,5%. Jadi yang lebih akurat terhadap keganasan ovarium adalah CA 125 dengan titik potong 51,44 U/ml (dibulatkan 52 U/ml).

### Saran

Sebagai penunjang diagnosis setelah anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan Ultrasonografi, tumor marker CA 125 dapat digunakan sebagai prediksi keganasan tumor ovarium. Berdasarkan penelitian ini, dianjurkan kadar CA 125 >51,44 U/ml dibulatkan 52 U/ml. Walaupun tumor ovarium ukurannya kecil tetap lebih dicurigai kemungkinan keganasan maka sebelum dilakukan laparotomi VC dapat dilakukan pemeriksaan marker CA 125 untuk memperkuat kecurigaan keganasan. Jadi tumor marker CA 125 dapat dianjurkan untuk deteksi dini dan sebagai penunjang diagnosis keganasan ovarium, dengan akurasi lebih kuat bila menggunakan batas kadar CA 125  $\geq$  51,44 U/ml (dibulatkan 52 U/ml).

### Daftar Pustaka

1. Retnowardani A., Penanda Tumor dan Perannya dalam Diagnosis dan Penanganan Tumor Ganas, *Medika*, 1990; 6:478-84.
2. Septianan V., Tumor Marker CA 125 Sebagai Pendeteksi Kanker Ovarium, Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UKM, Elemen - Bandung, 2004, hal 1-11.
3. The American College of Obstetricians and Gynecologist, The Role of the Generalist Obstetrician - Gynecologist in the Early Detection of Ovarian Cancer, ACOG Committee Opinion, no 280, *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1413-1436.
4. Olson H., Symptoms of Ovarian Cancer, *Obstet Gynecol* 2001; 98: 212-17.
5. Nasution S., John S., Prediksi Keganasan Ovarium Pra-Bedah, Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Sumatra Utara - USU Medan, 2001, hal 4-9; 26-36.
6. Schildkraut JM., et al, Age at Natural Menopause and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer, *Obstet Gynecol* 2001; 98 : 85-90.
7. Berek JS., Christina Y., Kanker Ovarium, *Essensial Obstetri dan Ginekologi*, Edisi 2, Hipokrates, Jakarta, 1995, Bab 55, Hal 653-665.
8. Schutter MJ., Diagnostic Value of Pelvic Examination, Ultrasound, and Serum CA 125 in Postmenopausal Women with a Pelvic Mass, *Cancer* 1994; 74 : 1398-1406.
9. Gershenson DM., Copeland LJ., Epithelial Ovarian Cancer, In *Text Book of Gynecology*, 2<sup>nd</sup> Edition, W B Saunders Company, 2000, page 1333-1365.
10. Piver MS., Epidemiologic Perspective of Ovarian Cancer, *Sciara, Gynecologic and Obstetrics*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 2003. Chapter 27 Vol 4, Page 1-10.
11. Garret Ap., Berkowitz RR., Natural History and Detection of Ovarian Carcinoma, *Sciara, Gynecologic and Obstetrics*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 2003. Chapter 28 Vol 4, Page 1-13.
12. Renata Y., Serum Tumor Marker pada Kanker Ovarium, Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UKM, Elemen - Bandung, 2004; hal 1-15.
13. Cunningham FG et al., *Neoplastic Disease, William Obstetrics*, 21<sup>st</sup> Edition, McGraw Hill, New York, 2001, page 1452.

