

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER

Volume 9 • No. 2 • April - June 2015

ISSN 1978 - 3744

Published every 3 month

- Trust Board :** Vice President of “Dharmais” Cancer Hospital
Board of Direction : HRD and Education Director
Medical and Treatment Director
General and Operational Director
Finance Director
- President :** Dr. dr. M. Soemanadi, Sp. OG
Finance : dr. Sariasih Arumdati, MARS
Secretary : dr. Kardinah, Sp. Rad
Artistic : dr. Edy Soeratman, Sp.P
Production Manager : dr. Zakifman Jack, Sp.PD, KHOM
Chief Editor : dr. Nasdaldy, Sp. OG
Editor-in-Chief : dr. Chairil Anwar, Sp.An (Anesthesiologist)
Editor : dr. Bambang Dwipoyono, Sp. OG (Gynecologist)
1. Dr. dr. Fielda Djuita, Sp.Rad (K) Onk Rad (Radiation Oncologist)
2. dr. Kardinah, Sp. Rad (Diagnostic Radiology)
3. Dr. dr. Dody Ranuhardy, Sp.PD, KHOM (Medical Oncologist)
4. dr. Ajoedi, Sp.B, KBD (Digestive Surgery)
5. dr. Edi Setiawan Tehuteru, Sp.A (K), MHA (Pediatric Oncologist)
- Editorial Coordinator :** dr. Edy Soeratman, Sp.P (Pulmonologist)
Peer-Reviewer : 1. Prof. dr. Sjamsu Hidajat, SpB KBD
2. Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB , SpOT
3. Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK (K)
4. Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
5. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
6. Prof. dr. Djajadiman Gatot, SpA (K)
7. Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc, Ph.D
8. Prof. Dr. Maksun Radji, M.Biomed., Apt
9. Prof. dr. Hasbullah Thabrany, MPH, Dr.PH
10. Prof. dr. Rainy Umbas, SpU (K), PhD
11. Prof. Dr. Endang Hanani, M.Si
12. Prof. Dr. dr. Moh Hasan Machfoed, SpS (K), M.S
13. Prof. Dr. dr. Nasrin Kodim, MPH
14. Prof. Dr. dr. Agus Purwadianto, SH, MSi, SpF (K)
15. Dr. dr. Aru Sudoyo, SpPD KHOM
16. dr. Elisna Syahrudin, PhD, SpP(K)
17. Dr. dr. Sutoto, M.Kes
18. dr. Nuryati Chairani Siregar, MS, Ph.D, SpPA (K)
19. dr. Triono Soendoro, PhD
20. Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
21. Dr. dr. Noorwati S, SpPD KHOM
22. Dr. dr. Jacob Pandelaki, SpRad (K)
23. Dr. dr. Sri Sukmaniah, M.Sc, SpGK
24. Dr. dr. Slamet Iman Santoso, SpKJ, MARS
25. Dr. dr. Fielda Djuita, SpRad (K) Onk Rad
26. Dr. Monty P. Satiadarma, MS/AT, MCP/MFCC, DCH
27. dr. Ario Djatmiko, SpB Onk (K),
28. dr. Siti Annisa Nuhoni, SpRM (K)
29. dr. Marlinda A. Yudharto, SpTHT-KL (K)
30. dr. Joedo Prihartono, MPH
31. Dr. Bens Pardamean

Accredited No.: 623/AU2/P2MI-LIPI/03/2015

Secretariat:

Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (Pusat Kanker Nasional)
Ruang Indonesian Journal of Cancer Gedung Litbang Lt. 3
Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Tel. (021)5681570 (ext. 2372) Fax. (021)56958965
E-mail: journal.cancer@gmail.com
Website: www.indonesianjournalofcancer.org

Published by:



Pedoman bagi Penulis

Ruang Lingkup

Majalah ilmiah *Indonesian Journal of Cancer* memuat publikasi naskah ilmiah yang dapat memenuhi tujuan penerbitan jurnal ini, yaitu menyebarkan teori, konsep, konsensus, petunjuk praktis untuk praktek sehari-hari, serta kemajuan di bidang onkologi kepada dokter yang berkecimpung di bidang onkologi di seluruh Indonesia. Tulisan hekdaknya memberi informasi baru, menarik minat dan dapat memperluas wawasan praktisi onkologi, serta member alternatif pemecahan masalah, diagnosis, terapi, dan pencegahan.

Bentuk Naskah

Naskah disusun menggunakan bahasa Indoensia, diketik spasi ganda dengan garis tepi minimum 2,5 cm. Panjang naskah tidak melebihi 10 halaman yang dicetak pada kertas A4 (21 x 30 cm). Kirimkan 2 (dua) kopi naskah beserta CD-nya atau melalui e-mail.

Naskah dikirim ke:

RS. Kanker Dharmais, Ruang Instalasi Gizi, Lt. 1
Jl. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Telp.: 021 581570-71 Ext. 2115 atau 021 5695 8965
Fax.: 021 5695 8965
E-mail: info@indonesianjournalofcancer.org

Judul dan Nama Pengarang

Judul ditulis lengkap dan jelas, tanpa singkatan. Nama pengarang (atau pengarang-pengarang) ditulis lengkap disertai gelar akademiknya, institusi tempat pengarang bekerja, dan alamat pengarang serta nomor telepon, faksimili, atau e-mail untuk memudahkan korespondensi.

Abstrak

Naskah tinjauan pustaka dan artikel asli hendaknya disertai abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris, ditulis pada halaman pertama di bawah nama dan institusi. Panjang abstrak 100-150 kata untuk naskah panjang atau 50-100 kata untuk naskah pendek.

Tabel dan Gambar

Tabel harus singkat dan jelas. Judul table hendaknya ditulis di atasnya dan catatan di bawahnya. Jelaskan semua singkatan yang dipergunakan. Gambar hendaknya jelas dan lebih disukai bila telah siap untuk dicetak. Judul gambar ditulis di bawahnya.

Asal rujukan table atau gambar dituliskan di bawahnya. Tabel dan gambar hendaknya dibuat dengan program Power Point, Free Hand, atau Photoshop, (menggunakan format jpeg).

Daftar Pustaka

Rujukan di dalam nas (teks) harus disusun menurut angka sesuai dengan urutan pemanipilannya di dalam nas, dan ditulis menurut sistem Vancouver. Untuk singkatan nama majalah ikutilah *List of Journal Indexed in Index Medicus*. Tuliskan sebua nama pengarang bila kurang dari tujuh. Bila tujuh atau lebih, tuliskan hanya 3 pengarang pertama dan tambahkan dkk. Tuliskan judul artikel dan halaman awal-akhir. Akurasi data dan kepastakaan menjadi tanggung jawab pengarang.

Jurnal

1. *Naskah dalam majalah/jurnal*
Gracey M. The contaminated small-bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:234-43.

2. *Organisasi sebagai pengarang utama*
Direktorat Jenderal PPM & PLP, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengobatan malaria. *Medika* 1993; 34:23-8.
3. *Tanpa nama pengarang*
Imaging of sinusitis [editorial]. *Ped Infect J* 1999; 18:1019-20.
4. *Suplemen*
Solomkim JS, Hemsell DL, Sweet R, dkk. Evaluation of new infective drugs for the treatment of intrabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1992, 15 Suppl 1:S33-42.

Buku dan Monograf

1. *Penulis pribadi*
Banister BA, Begg NT, Gillespie SH. *Infectious Disease*. Edisi pertama. Oxford: Blackwell Science; 1996.
2. *Penulis sebagai penyunting*
Galvani DW, Cawley JC, Penyunting. *Cytokine therapy*. New York: Press Syndicate of University of Cambridge; 1992.
3. *Organisasi sebagai penulis dan penerbit*
World Bank. *World development report 1993; investing in health*. New York: World Bank; 1993.
4. *Bab dalam buku*
Loveday C. *Virology of AIDS*. Dalam: Mindel A, Miller R, penyunting. *AIDS, a pocket book of diagnosis and management*. Edisi kedua. London: Arnold Holder Headline Group; 1996. H. 19-41.
5. *Attention: konferensi*
Kimura J, Shibasaki H, penyunting. *Recent advanced in clinical neurophysiology*. Presiding dari the 10th International 15-19 Oktober 1995.
6. *Naskah konferensi*
Begston S, Solheim BG, *Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics*. Dalam : Lun KC, Degoultet P, Piemme TE, Reinhoff o, penyunting *MEDINFO 92*. Presiding the 7th World Congress on Medical Informatics: Sep 6-10, 1992; Genewa, Swiss. Amsterdam: North Holland; 1993. H. 1561-5.
7. *Laporan ilmiah*
Akutsu T. *Total heart replacement device*. Bethesda: National Institute of Health, Nation Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No: NHH-NHL1-69-2185-4.
8. *Disertasi*
Suyitno RH. *Pengamatan vaksinasi dalam hubungannya dengan berbagai tingkat gizi [disertasi]*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 1983.

Publikasi lain

1. *Naskah dalam Koran*
Bellamy C. Gizi bayi adalah investasi masa depan. *Kompas* 26 Januari 2000; hal 8 kolom 7-8.
2. *Naskah dari audiovisual*
AIDS epidemic: the physician's role [rekaman video]. Cleveland: Academy of Medicine of Cleveland, 1987.
3. *Naskah belum dipublikasi (sedang dicetak)*
Connellv KK. *Febrile neutrdpenia*. *J Infect Dis*. In press.
4. *Naskah Jurnal dalam bentuk elektronik*
Morse SS. *Factors in the emergence of infectious disease*. *Emerg Infect Dis* [serial online] Jan-Mar 1995 [cited 5 Jan 1996] 1910: [24 screen]. Didapat dari URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
5. *Monograf dalam format elektronik*
CDI. *LiniGiiil dermatology illustrated* [monograph pada enROM]. Reeves JRT, Maibach H, CMEAMultimedia Lnnip, produser, edisi ke-2. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.
6. *Naskah dari file computer*
Hemodynamics III: the ups and down of hemodynamics [program computer]. Versi 2.2. Orlando (FL); Computerized Educational System; 1993.

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER



Volume 9 • No. 2 • April - June 2015

Published every 3 month

Daftar Isi

- 49 – 58 Analisis Drug Related Problems pada Pasien Kanker Padat Stadium Lanjut yang Menjalani Terapi Paliatif di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”
(*EMA NILLAFITA PUTRI KUSUMA, RETNOSARI ANDRAJATI, RIZKA ANDALUSIA*)
- 59 – 64 Pregnancy Associated Breast Cancer di Rumah Sakit Ongkologi Surabaya 2006 –2014
(*JACOBUS OCTOVIANUS, SAVITRI KUNTARI, ARIO DJATMIKO*)
- 65 – 70 Ekspresi CTR1 dan ATP7B sebagai Prediktor Respons Kemoterapi Neoadjuvan Cisplatin pada Kanker Serviks IIB
(*PUTU AGUS SUARTA, BRAHMANA ASKANDAR, JULIATI HOOD*)
- 71 – 81 Perbandingan Uji Diagnostik Mesothelin Serum dengan CA-125 pada Kanker Ovarium Tipe Epitel
(*ERI PERDANA USHAN, BRAHMANA ASKANDAR T, BUDIONO*)
- 83– 89 Hubungan antara Ekspresi Hsp 27 dan Hsp 70 Dengan Derajat Diferensiasi dan Angka Ketahanan Hidup Dua Tahun pada Penderita Kanker Endometrium Tipe I Pasca-Pembedahan di RSUD Dr. Soetomo
(*INDRA YULIATI, BRAHMANA ASKANDAR, DYAH FAUZIAH*)
- 89 – 95 A Modified Buttockectomy as a Limb Salvage Procedure in Ischium Osteosarcoma: A Case Report
(*ACHMAD FAUZI KAMAL, YOSHI PRATAMA DJAJA, EVELINA KODRAT, THARIQAH SALAMAH*)

Perbandingan Uji Diagnostik Mesothelin Serum dengan CA-125 pada Kanker Ovarium Tipe Epitel

ERI PERDANA USHAN, BRAHMANA ASKANDAR T, BUDIONO

Divisi Onkologi Ginekologi Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Diterima: 24 Februari 2015; Direview: 25 Februari 2015; Disetujui: 15 April 2015

ABSTRACT

This study was conducted to determine and compare the sensitivity, specificity, PPA and NPV of Mesothelin tumor marker, CA-125, combination of Mesothelin and CA-125 as a tumor marker in patients with epithelial ovarian carcinoma.

This is a cross sectional diagnostic test on 30 subjects with malignant dan 30 sunjects with benign ovarian tumors that meet the inclusion and exclusion of research criteria in Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty Airlangga University/Dr. Soetomo, Surabaya. Blood sample were taken prior to surgery to examine tumor markers (Mesothelin and CA-125) and ultrasound to evaluate tumor mass, and then histopathology of surgery specimen. Statistical data calculated using SPSS.

There is a significant increase of Mesothelin serum level and can be used as a tumor marker (alone or in combination with other methods as a triage tool, consider the use of new cut-off value of 1.75 nmol/L). Sensitivity, specificity, PPV, NPV of CA125 is 70%, 33.3%, 51.2% and 52.6%. Sensitivity, specificity, PPV, NPV of Mesothelin-1 is 50%, 80%, 71.4% and 61.5%. Sensitivity, specificity, PPV, NPV of Mesothelin-2 is 36.7%, 93.4%, 84.6% and 59.6%. Sensitivity, specificit , PPV, NPV combination of CA-125 + Mesothelin-1 is 33.3%, 86.7%, 71.4%, 56.5% and 60%. Sensitivity, specificity, PPV, NPV combination of CA-125 + Mesothelin-2 is 23.3%, 93.3%, 77.8%, and 54.9%. Sensitivity, specificity, PPV, NPV of RMI is 83.3%, 36.7%, 56.8%, and 68.8%.

CA-125 (as a single tumor marker) has the highest sensitivity and proved as a simple and effective method for the early detection at general population. Mesothelin-2 (either as a single tumor marker or in combination) is more appropriate for the diagnosis tools (triage, determining the risk of malignant from benign ovarian masses) are better than the current and can be considered to replace CA-125.

Keywords: tumor marker, CA-125, Mesothelin, combine tumor marker

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui dan membandingkan sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV antara penanda tumor Mesothelin, CA-125, dan kombinasi Mesothelin dan CA-125 sebagai penanda tumor pada penderita keganasan ovarium tipe epitel.

Penelitian ini merupakan uji diagnostik *cross sectional* terhadap 30 pasien tumor jinak dan 30 pasien tumor ganas tumor ovarium yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK-Unair/RSU Dr. Soetomo, Surabaya. Dilakukan pengambilan serum darah untuk memeriksa *tumor marker* (Mesothelin dan CA-125) dan pemeriksaan ultrasonografi sebelum dilakukan tindakan pembedahan. Kemudian dilakukan pemeriksaan patologi anatomi spesimen operasi. Penghitungan data statistik menggunakan SPSS.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat peningkatan kadar serum Mesothelin yang dapat digunakan sebagai pemeriksaan penanda tumor tunggal atau kombinasi sebagai alat triase dengan mempertimbangkan penggunaan nilai *cut-off* 1,75 nmol/L. Sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV CA125 adalah 70%; 33,3%; 51,2%; dan 52,6%. Sensitivitas,

KORESPONDENSI:

dr. Eri Perdana Ushan,
SpOG

Divisi Onkologi Ginekologi,
Departemen Obstetri
dan Ginekologi Fakultas
Kedokteran Universitas
Airlangga Surabaya.

Jl. Mayjend Prof. Moestopo
6-8
Surabaya

spesifisitas, PPV, dan NPV Mesothelin-1 adalah 50%; 80%; 71,4%; dan 61,5%. Sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV Mesothelin-2 adalah 36,7%; 93,4%; 84,6%; dan 59,6%. Sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV kombinasi CA-125 + Mesothelin-1 adalah 33,3%; 86,7%; 71,4%; 56,5%; dan 60%. Sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV kombinasi CA-125 + Mesothelin-2 adalah 23,3%; 93,3%; 77,8%; dan 54,9%.

CA-125 (sebagai penanda tumor tunggal) memiliki sensitivitas tertinggi sehingga merupakan metode sederhana dan efektif untuk deteksi dini pada populasi. Mesothelin-2 (baik sebagai penanda tumor tunggal maupun dalam kombinasi) lebih tepat untuk proses penegakan diagnosis (triase, penentuan risiko massa ovarium ganas dari jinak) yang lebih baik dan dapat menggantikan CA-125.

Kata Kunci: penanda tumor, CA-125, Mesothelin, kombinasi CA-125 dan Mesothelin

PENDAHULUAN

D i antara penyakit keganasan di bidang ginekologi, keganasan ovarium memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi karena sulitnya melakukan deteksi dini. Kesulitan ini terjadi karena ketidakhadiran gejala fisik yang dapat dikenali dan sensitivitas metode deteksi dini rendah. Meskipun terdapat metode deteksi dini seperti USG transvaginal, pengukuran penanda tumor CA-125, atau kombinasi dari kedua modalitas ini, angka kematian masih tetap tinggi, karena heterogenitas dari keganasan ovarium.

CA-125, suatu glikoprotein transmembran dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan oleh epitel *coelomic* (peritoneum, perikardium, dan sel-sel mesothelial pleura) dan epitel berasal Mullerian, termasuk dari *tuba fallopi*, endometrium, dan endoserviks, dilaporkan memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi antara penanda tumor untuk keganasan ovarium. Penelitian menunjukkan bahwa di antara 32 pasien dengan keganasan ovarium, 34 pasien dengan ovarium jinak tumor, dan 31 wanita sehat, CA-125 memiliki sensitivitas 84,4% dan spesifisitas 66,3% dalam memprediksi penyakit ini.¹ Serum CA-125 juga telah diusulkan untuk mencerminkan volume relatif dari tumor ovarium berdasarkan data hasil uji klinis sebelumnya, tapi hal ini belum diteliti lebih lanjut.² Meskipun banyak manfaat yang menyertai penggunaan CA-125, timbul tantangan yang membuatnya tidak efektif pada awal deteksi dini. Salah satu tantangan utama adalah penurunan sensitivitas pada stadium awal kanker ovarium.³ Hal ini ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan sekitar

50% pada stadium I keganasan epitel ovarium dan 75%-90% dari pasien dengan stadium lanjut.^{4,5}

Pengukuran *real-time PCR* pada sekelompok jaringan jinak dan ganas untuk memperkuat karakter gen yang mengalami perubahan menunjukkan dua kelompok gen, WDFC2 (HE4) dan MSLN (keluarga Mesothelin), telah dikonfirmasi akan diekspresikan secara berlebihan pada keganasan ovarium, tetapi tidak dalam jaringan normal. Gen tersebut tidak mengalami perubahan pada keseluruhan jaringan dari 19 wanita dengan massa ovarium jinak dan peningkatan serum CA-125.⁶

Mesothelin adalah *40-kDa glycosylphosphatidylinositol-linked glycoprotein*, sebuah diferensiasi antigen membran plasma yang diekspresikan pada tingkat yang cukup tinggi dalam beberapa keganasan manusia, termasuk hampir semua mesothelioma dan adenokarsinoma pankreas, juga pada sekitar 70% dari keganasan ovarium dan 50% adenokarsinoma paru-paru. Mesothelin terdeteksi di lebih dari 70% *Fine Needle Aspiration* (FNA) dari pankreas adenokarsinoma.⁷⁻¹¹ Mesothelin juga diekspresikan dalam jumlah sedikit dalam sel mesothelial normal. Gen Mesothelin mengode *69 - kDa polipeptida* yang mengandung urutan hidrofobik di ujung karboksil yang dihapus dan digantikan oleh *phosphatidylinositol*. Gen ini berisi 17 ekson pada kromosom manusia 16p13.3 dan MSLN cDNA dengan panjang 2138-bp dan *open reading frame* dari 1.884 pasangan basa.¹² Dalam jaringan normal, ekspresi Mesothelin sebagian besar ditampilkan terbatas pada sel-sel mesothelial, meskipun reaksi imun juga telah dilaporkan pada sel epitel trakea, tonsil, tuba fallopi, dan ginjal.¹³ Hough dan Huang *et al.*, mengamati bahwa Mesothelin diekspresikan dalam jumlah sangat berlebihan pada keganasan ovarium sehingga mungkin berpotensi sebagai penanda tumor untuk karsinoma ovarium atau bahkan penggunaan dalam evaluasi hasil terapi dan prognosis.¹⁴⁻¹⁶

Mesothelin memiliki banyak karakteristik menguntungkan yang membedakannya dengan penanda tumor potensial lain yang saat ini sedang dipelajari, yaitu pada stabilitas temporal yang dapat membantu diagnosis dini pada pasien risiko tinggi.¹⁷ Mesothelin juga terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebanding terhadap CA-125 untuk diagnosis keganasan ovarium. Hal ini yang menunjukkan potensi tambahan dalam fungsi kombinasi dengan CA-125 pada pemantauan dan diagnosis pasien dengan keganasan ovarium.^{18,19}

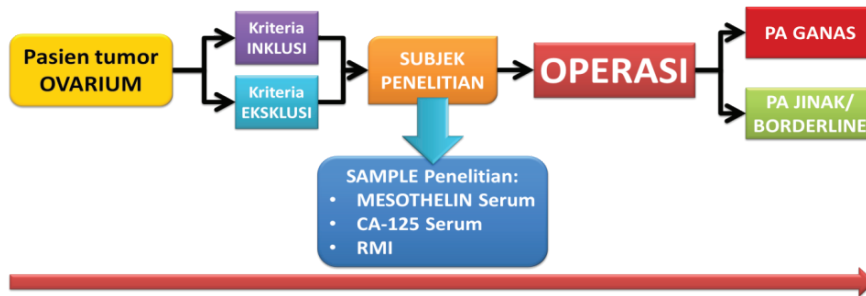
MATERI DAN METODA

Penelitian ini merupakan uji diagnostik *cross sectional* terhadap 30 pasien tumor jinak dan 30 pasien tumor ganas ovarium yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi penelitian di Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUnair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, pada April – November 2014. Dilakukan pengambilan serum darah untuk memeriksa *tumor marker* (Mesothelin serum di PRODIA dengan uji *immunoassay* MESOMARK™, Fujirebio Diagnostics, Inc dan CA-125 di RSUD Dr. Soetomo) dan pemeriksaan ultrasonografi sebelum dilakukan tindakan pembedahan. Kemudian dilakukan pemeriksaan patologi anatomi spesimen operasi. Kriteria inklusi: pasien tumor ovarium yang datang dan menjalani pembedahan di RSUD Dr. Soetomo. Kriteria eksklusi: Mesothelioma, keganasan pankreas, keganasan paru-paru, riwayat keganasan ginekologi, keganasan ovarium tipe non-epitel, keganasan ovarium karena metastase tumor non-ginekologi, keganasan tumor non-ginekologi, dan penderita tidak bersedia menjadi

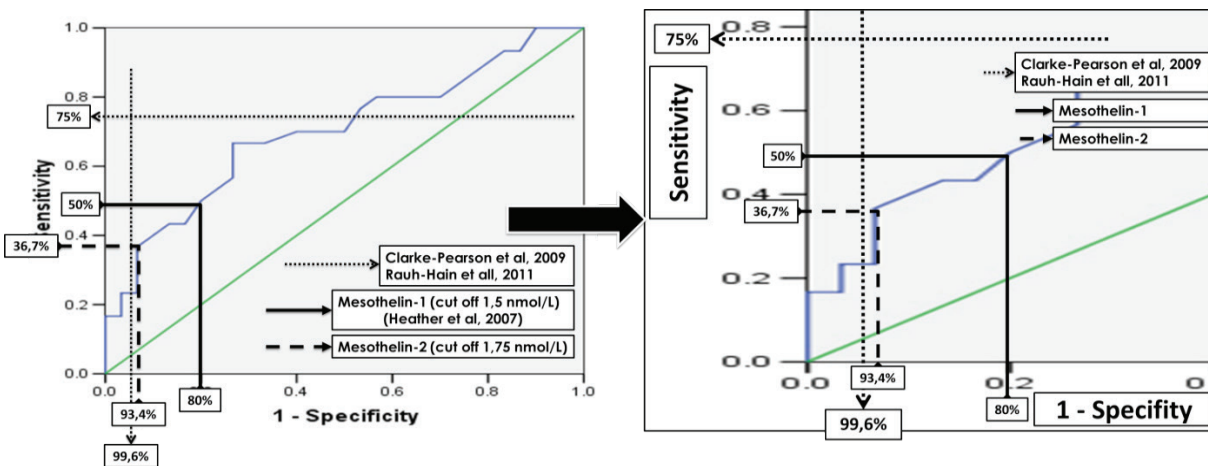
sampel penelitian. Penghitungan data statistik menggunakan SPSS untuk mengetahui dan membandingkan sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV antara penanda tumor Mesothelin, CA-125, dan kombinasi Mesothelin + CA-125.

HASIL

Tes deteksi dini untuk keganasan ovarium memerlukan sensitivitas minimal 75% dan spesifisitas lebih dari 99,6% untuk mencapai nilai prediksi positif 10% (minimum nilai prediksi positif yang ditetapkan oleh sebagian ahli epidemiologi untuk mendukung suatu tes deteksi dini).^{20,21} Peneliti menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) untuk mengukur kinerja penanda tumor dengan hasil seperti yang ditampilkan pada gambar 13. Kurva ROC menghubungkan sensitivitas dari tes diagnostik ke seluruh rentang kemungkinan untuk PPV (sama dengan uji spesifisitas dikurangi satu). Area di bawah kurva ROC menunjukkan rata-rata sensitivitas



Gambar 1: Cara kerja penelitian



Gambar 2: Kurva ROC Mesothelin pada tumor ganas ovarium tipe epitel. Tampak garis biru yang menggambarkan kurva sensitivitas-spesifisitas Mesothelin mendekati garis diagonal.

penanda tumor terhadap seluruh kurva ROC, dimana pada Mesothelin titer 1,75–3,0 nmol/L terdapat spesifisitas yang menetap (93,4%) dengan peningkatan sensitivitas maksimal hingga pada titer 1,75 nmol/L (36,7%) dan lebih mendekati standar yang ditetapkan oleh ahli epidemiologi dibandingkan *cut-off* standar (1,5 nmol/L). Oleh karena itu, peneliti akan melakukan evaluasi terhadap dua *cut-off* Mesothelin yang dalam penelitian ini kami sebut sebagai Mesothelin-1 (risiko keganasan didapatkan pada *cut-off* >1,5 nmol/L) dan Mesothelin-2 (risiko keganasan didapatkan pada *cut-off* >1,75 nmol/L).²²

Distribusi pasien dibagi berdasarkan umur kelompok pre- dan post-menopause. Kelompok tumor ganas 12 pasien (40%) datang pada umur pre-menopause dan 18 pasien (60%) pada umur post-menopause. Sedangkan pada kelompok tumor jinak sebagian besar pasien (21 pasien/70%) datang pada kelompok umur pre-menopause dengan analisis statistik perbandingan dari kedua kelompok didapatkan hasil yang bermakna ($p= 0,038$).

Distribusi pasien tanpa membagi ke dalam kelompok umur pre- dan post-menopause (tabel 1) sehingga didapatkan data *median* umur pasien tumor ganas ovarium adalah 50 tahun, termuda 16 tahun dan tertua 67 tahun. Sedangkan *median* umur pasien tumor jinak ovarium adalah 43,5 tahun dengan umur termuda 16 tahun dan tertua 67 tahun. Dengan uji *Mann-Whitney* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ($p= 0,155$).

Tabel 1: Distribusi umur pasien berdasarkan luaran histopatologi

	PA		p
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
Umur (N = 30) - pre-menopause	12 (40%)	21 (70%)	0,038
- post-menopause	18 (60%)	9 (30%)	
Umur (median, min – max, tahun)	50 (16-67)	43,5 (29-68)	0,155

Tabel 2: Distribusi pasien berdasarkan umur dan histopatologi terhadap penanda tumor

Parameter	N	CA-125 (U/ml)			Mesothelin-1 (nmol/L)			Mesothelin-2 (nmol/L)		
		≤35	>35	p	≤1,5	>1,5	p	≤1,75	>1,75	p
Umur (kelompok tumor ganas dan jinak, N = 60)										
• Pre-menopause	33	9	24	0,596	27	6	0,006	5	28	0,299
• Post-menopause	27	10	17		12	15		8	19	
Total	60	19	41		39	21		13	47	
Sub-tipe Histopatologi (kelompok tumor ganas, N = 30)										
• Serous	9	1	8		4	5		4	5	
• Mucinous	10	2	8		6	4		8	2	
• Endometrioid	5	3	2		3	2		3	2	
• Clear cell	2	1	1		1	1		1	1	
• Undifferentiated carcinoma	1	1	-		1	-		1	-	
• Mixed epithelial tumor	3	1	2		-	3		2	1	
Total	30	9	21		15	15		19	11	

Tabel 3: Distribusi pasien berdasarkan histopatologi non-mucinous dan mucinous terhadap penanda tumor

Parameter	N	CA-125 (U/ml)			Mesothelin-1 (nmol/L)			Mesothelin-2 (nmol/L)		
		≤35	>35	P	≤1,5	>1,5	p	≤1,75	>1,75	p
Sub-tipe Histopatologi (kelompok tumor ganas, Non-mucinous vs Mucinous)										
• Non- Mucinous	20	7	13	0,673	9	11	0,699	11	9	0,348
• Mucinous	10	2	8		6	4		8	2	
Total	30	9	21		15	15		19	11	

Evaluasi penanda tumor pada distribusi pasien berdasarkan umur, sub-tipe Patologi Anatomi, stadium penyakit, dan luaran tindakan operasi dapat dilihat pada tabel 2. Distribusi berdasarkan umur (pada kelompok tumor ganas dan jinak, N=60) menunjukkan distribusi yang hampir merata, dimana didapatkan 33 pasien pre-menopause dan 27 pasien post-menopause. Dengan lebih banyak didapatkan jumlah pasien pada kadar CA-125 >35 U/ml (pre-menopause 24 pasien dan post-menopause 17 pasien), analisis statistik menyatakan tidak ada perbedaan pada evaluasi kadar CA-125 (p= 0,596). Evaluasi penanda tumor Mesothelin-1 menunjukkan hasil lebih banyak pada kelompok pre-menopause dengan kadar ≤1,5 U/ml (27 pasien) dan pada kelompok post-menopause dengan kadar >1,5 U/ml (15 pasien) dengan analisis menyatakan adanya perbedaan yang bermakna (p= 0,006). Evaluasi Mesothelin-2 menunjukkan bahwa sebagian besar dengan kadar >1,75 nmol/L, baik pada kelompok pre-menopause (28 pasien) maupun kelompok post-menopause (19 pasien) walaupun secara statistik tidak bermakna (p= 0,299).

Sub-tipe histologi tumor ganas yang paling banyak adalah tipe *mucinous* (10 pasien) dan *serous* (9 pasien). Evaluasi lebih lanjut pada sub-tipe histologi *mucinous* dan *non-mucinous* terhadap penanda tumor (tabel 3) menunjukkan hasil tidak bermakna secara statistik.

Pada penelitian ini didapatkan *mean* kadar CA-125 pasien kelompok tumor ganas pre-menopause 526,35 U/ml dan post-menopause 508,94U/ml. Bila kedua kategori umur disatukan maka didapatkan *median* CA-125 515,90 U/mL dengan kadar terendah 12,9 U/mL dan kadar tertinggi 2732 U/mL. Sedangkan pada kelompok tumor jinak,usia pre-menopause dengan *mean* 211,78 U/ml dan post-menopause 101,17 U/ml. Bila kedua kategori umur disatukan maka didapatkan *mean* kadar CA-125 pasien tumor jinak ovarium adalah 178,60 U/mL dengan kadar terendah 2,32 U/mL dan kadar tertinggi 131 U/mL. Dengan uji statistik *Mann-Whitney* didapatkan harga p = 0,082 dimana tidak didapatkan perbedaan yang signifikan di antara kedua kelompok.

Mean kadar Mesothelin pasien dengan tumor ganas ovarium pre-menopause 1,44 nmol/L dan post-menopause 3,98 nmol/L. *Mean* pada pasien dengan tumor jinak kelompok pre-menopause 0,89 nmol/L dan post-menopause 1,39 nmol/L dengan analisis statistik kelompok ganas dan jinak (dibagi dengan kategori umur) didapatkan hasil tidak bermakna (p> 0,05). Evaluasi Mesothelin dengan menggabungkan kelompok umur didapatkan *mean* 2,96nmol/L dengan kadar terendah 0,4 nmol/L dan kadar tertinggi 14,4 nmol/L. Sedangkan *mean* kadar Mesothelin pasien dengan tumor jinak ovarium adalah 1,04 nmol/L dengan kadar terendah 0,15 nmol/L dan kadar tertinggi 4,2 nmol/L. Dengan analisis

Tabel 4: Distribusi kadar CA-125 dan Mesothelin pasien tumor ganas dan jinak ovarium

	PA		p
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
CA-125 - pre menopause	526,35 (28,3 – 2191,7)	211,78 (2,32 – 1331,5)	0,079
- post menopause	508,94 (12,9 – 2732)	101,17 (12,6 – 403,3)	0,190
CA-125 (pre + post, U/mL)	515,90 (12,9 – 2732)	178,60 (2,32 – 1331,5)	0,082
Mesothelin - pre menopause	1,44 (0,40 – 4,00)	0,89 (0,15 – 4,20)	0,223
- post menopause	3,98 (0,40 – 14,04)	1,39(0,61 – 3,08)	0,172
Mesothelin (pre- + post-, nmol/L)	2,96 (0,4 – 14,04)	1,04 (0,15 – 4,20)	0,007

Data disajikan dalam *Mean* (minimum – maksimum)

Tabel 5: Distribusi pasien tumor ganas dan jinak ovarium berdasarkan kadar serum CA-125

CA-125	PA		Total
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
>35 U/mL	21 (70%)	20 (66,7%)	41 (68,3%)
≤35 U/mL	9 (30%)	10 (33,3%)	19 (31.7%)

Uji *Chi-square*; harga p = 1,000 dan Asosiasi Phi = 0,036

statistik *Mann-Whitney* didapatkan harga $p = 0,007$ dimana didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok tumor ganas dan jinak ovarium (dengan mengabaikan kategori umur).

Pada tabel 5 kami mendapatkan lebih banyak pasien pada kelompok tumor ganas, yaitu 21 (70%) pasien, dengan peningkatan CA-125 dan hanya 9 pasien (30%) dengan kadar CA-125 <35 U/mL. Pada kelompok tumor jinak didapatkan 10 pasien dengan kadar CA-125 <35 U/mL dan 20 pasien dengan kadar diatas normal. Analisis statistik menunjukkan kadar pemeriksaan CA-125 sebagai penanda tumor tunggal menunjukkan hasil yang tidak bermakna untuk menentukan risiko keganasan tumor ovarium ($p = 1,000$).

Dengan menggunakan *cut-off* Mesothelin-1 pada tabel 6, didapatkan data pada kelompok tumor ganas sejumlah 15 pasien (50%) dengan kadar $<1,5$ nmol/L dan 15 pasien (50%) dengan kadar $>1,5$ nmol/L. Kelompok tumor jinak menunjukkan 24 pasien (80%) dengan kadar $<1,5$ nmol/L dan hanya terdapat 6 pasien (20%) dengan kadar $>1,5$ nmol/L. Analisis uji *Chi-square* menunjukkan hasil yang bermakna ($p = 0,030$ dan Asosiasi Phi = 0,314) untuk penggunaan *cut-off* Mesothelin-1 pada kedua kelompok.

Peneliti mencoba menggunakan *cut-off* Mesothelin-2 walaupun belum ada kepustakaan yang mendukung nilai *cut-off* ini. Tabel 7 menunjukkan kelompok tumor ganas sebanyak 11 pasien (36,7%) dengan nilai $\leq 1,75$ nmol/L dan lebih banyak dengan kadar $>1,75$ nmol/L, yaitu 19 pasien (63,3%). Pada kelompok tumor jinak didapatkan perbedaan yang mencolok, dimana hanya ada 2 pasien (6,7%) dengan nilai $<1,75$ nmol/L dan 28 pasien (93,3%) dengan nilai $>1,75$ nmol/L. Analisis uji *Chi-square* menunjukkan hasil yang bermakna ($p = 0,012$ dan Asosiasi Phi = 0,364) untuk penggunaan *cut-off* Mesothelin-2 pada kedua kelompok.

Kombinasi dari dua penanda tumor (CA-125 dan Mesothelin-1) untuk mendeteksi keganasan ovarium ditampilkan pada tabel 8. Tabel ini menunjukkan bahwa pada kelompok tumor ganas hanya didapatkan 10 pasien (33,3%) dengan peningkatan kombinasi penanda tumor, sedangkan pada kelompok tumor jinak lebih banyak, yaitu 26 pasien (86,7%) dengan penanda tumor rendah dibandingkan 4 pasien (13,3%) dengan peningkatan penanda tumor. Akan tetapi, analisis statistik menunjukkan hasil yang tidak bermakna dari kedua kombinasi penanda tumor ($p = 0,127$).

Tabel 6: Distribusi pasien tumor ganas dan jinak ovarium berdasarkan *cut-off* Mesothelin-1

Mesothelin-1	PA		Total
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
$\leq 1,5$ nmol/L	15 (50%)	24 (80%)	39
$> 1,5$ nmol/L	15 (50%)	6 (20%)	21

Uji *Chi-square*; harga $p = 0,030$ dan Asosiasi Phi = 0,314

Tabel 7: Distribusi pasien tumor ganas dan jinak ovarium berdasarkan *cut-off* Mesothelin-2

Mesothelin-2	PA		Total
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
$\leq 1,75$ nmol/L	11 (36,7%)	2 (6,7%)	13
$> 1,75$ nmol/L	19 (63,3%)	28 (93,3%)	47

Uji *Chi-square*; harga $p = 0,012$ dan Asosiasi Phi = 0,364

Tabel 8: Distribusi pasien tumor ganas dan jinak ovarium berdasarkan kombinasi kadar serum CA-125 dan Mesothelin-1

CA-125 + Mesothelin-1	PA		Total
	Tumor Ganas n = 30	Tumor Jinak n = 30	
CA-125 >35 + Mesothelin $>1,5$	10 (33,3%)	4 (13,3%)	14 (23,3%)
CA-125 ≤ 35 + Mesothelin $\leq 1,5$	20 (66,7%)	26 (86,7%)	46 (76,7%)

Uji *Chi-square*; harga $p = 0,127$ dan Asosiasi Phi = 0,236

Kombinasi CA-125 dan Mesothelin-2 pada tabel 9 menunjukkan pada kelompok tumor ganas didapatkan 18 pasien (60%) dengan peningkatan penanda tumor dan 12 pasien (40%) tanpa peningkatan penanda tumor. Pada kelompok tumor jinak didapatkan 16 pasien (53,3%) dengan peningkatan penanda tumor dan 14 pasien (46,7%) tanpa peningkatan penanda tumor. Analisis statistik menunjukkan kombinasi penanda tumor CA-125 dengan Mesothelin-2 dengan hasil tidak bermakna ($p = 0,794$).

Tabel 10 menunjukkan bahwa pemeriksaan penanda tumor tunggal CA-125 memiliki sensitivitas tertinggi (70%) dibandingkan dengan Mesothelin tunggal atau kombinasi antara CA-125 dan Mesothelin. Spesifisitas tertinggi dimiliki oleh Mesothelin, baik digunakan sebagai pemeriksaan penanda tumor tunggal atau dalam kombinasinya bila dibandingkan dengan CA-125 tunggal. Didapatkan urutan spesifisitas tertinggi Mesothelin-2 (93,4%); kombinasi CA-125 dan Mesothelin-2 (93,3%); lebih tinggi daripada penanda tumor standar yang digunakan saat ini, yaitu CA-125 (33,3%).

Positive predictive value tertinggi juga dimiliki oleh Mesothelin-2 sebagai penanda tumor tunggal (84,6%) dibandingkan CA-125 (51,2%). *Negative predictive value* tertinggi ada pada Mesothelin-1 (61,5%) dan Mesothelin-2 (59,6%) memiliki nilai yang lebih baik sebagai penanda tumor tunggal dibanding CA-125 tunggal (52,6%).

DISKUSI

Data tabel 1 menunjukkan bahwa distribusi pasien dengan mempertimbangkan faktor umur (pre- dan post-menopause) terdapat perbedaan yang bermakna, di mana keganasan lebih banyak ditemui pada kelompok umur post-menopause, yaitu 60% ($p = 0,038$). Evaluasi data tanpa mempertimbangkan kategori umur menunjukkan tidak ada perbedaan distribusi umur pada kedua kelompok ($p = 0,155$). Ini menandakan bahwa kelompok penelitian ini homogen sehingga dapat dibandingkan secara statistik. Median umur pada kelompok tumor ganas lebih muda (50 tahun) dan 20 pasien dalam stadium lanjut (66,67%). Dapat disimpulkan bahwa umur dapat digunakan untuk menentukan kelompok pasien dengan risiko keganasan ovarium lebih besar. Wanita post-menopause berisiko lebih besar untuk mengalami keganasan ovarium tipe epitel. Data ini sesuai dengan data *Surveillance Epidemiology End Results* (SEER) yang melaporkan bahwa antara 2007-2011 proporsi karsinoma ovarium lebih banyak terjadi pada umur >50 tahun (post-menopause), yaitu 69,3%. Frekuensi paling tinggi didapatkan pada umur 55 sampai 64 tahun dengan median umur 63 tahun. Cannistra melaporkan median umur di negara berkembang 60 tahun dengan risiko 1 dari 70 wanita. Risiko ini meningkat sejalan dengan makin lanjutnya umur sampai lebih dari 80 tahun dan kejadian keganasan ovarium tertinggi pada umur 60-65 tahun.

Tabel 9: Distribusi pasien tumor ganas dan jinak ovarium berdasarkan kombinasi kadar serum CA-125 dan Mesothelin-2

CA-125 + Mesothelin-2	PA		Total
	Tumor Ganas n = 30	Tumor Jinak n = 30	
CA 125 >35 + Mesothelin >1,75	18 (60%)	16 (53,3%)	34 (56,7%)
CA 125 ≤35 + Mesothelin ≤1,75	12 (40%)	14 (46,7%)	26 (43,3%)

Uji *Chi-square*; harga $p = 0,794$ dan Asosiasi $\Phi = 0,067$

Tabel 10: Perbandingan sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value, dan negative predicitivevalue CA-125, Mesothelin, dan kombinasi Mesothelin+ CA-125

Penanda tumor	p	Uji Diagnostik				Uji Kappa		
		Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV	Akurasi	p	Kappa
CA-125 >35	1,000	70	33,3	51,2	52,6	51,7	0,781	0,033
Mesothelin								
>1,5 (Mesothelin-1)	0,030	50,0	80,0	71,4	61,5	65,0	0,015	0,300
>1,75 (Mesothelin-2)	0,012	36,7	93,4	84,6	59,6	65,0	0,005	0,300
CA-125 >35 + Mesothelin-1	0,127	33,3	86,7	71,4	56,5	60,0	0,067	0,200
CA-125 >35 + Mesothelin-2	0,794	23,3	93,3	77,8	54,9	65,0	0,071	0,167

Pada tabel 2 dilakukan evaluasi penanda tumor (CA-125, Mesothelin-1, Mesothelin-2). Distribusi pasien dibagi berdasarkan parameter umur (pre- dan post-menopause, histopatologi, stadium penyakit dan luaran tindakan operasi). Dapat disimpulkan bahwa:

- Sebagian besar pasien (tumor ganas dan jinak) pada umur pre-menopause dan post-menopause bersamaan didapatkan peningkatan kadar CA-125 yang menurut peneliti bermakna secara klinis (19 vs 41 pasien), walaupun secara statistik tidak berbeda ($p=0,596$). Dengan mempertimbangkan bahwa keganasan ovarium tipe epitel lebih banyak pada kelompok wanita post-menopause (dari penelitian sebelumnya), kadar CA-125 yang juga tinggi pada kelompok pre-menopause menunjukkan suatu kondisi bias kadar CA-125, dimana terdapat kondisi lain yang dapat juga meningkatkan CA-125.^{15,23,24} Hal ini sesuai dengan pendapat Skates *et al* yang menyatakan perlunya mempertimbangkan aplikasi batas *cut-off* 35 U/ml dengan mengikutsertakan faktor-faktor atau sub-kelompok lain.²⁵

Sub-tipe patologi anatomi tumor ganas yang paling banyak adalah tipe *mucinous* dan *serous* sesuai yang dilaporkan oleh Karst *et al*.^{26,27}

Saat ini, kadar CA-125 merupakan satu-satunya penanda tumor yang telah terbukti mampu mendeteksi keganasan ovarium sebelum *onset* gejala klinis dan secara luas digunakan dalam praktik. CA-125 dilaporkan memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi di antara penanda tumor keganasan ovarium. Nakae *et al* menunjukkan bahwa di antara 32 pasien dengan keganasan ovarium, 34 pasien dengan ovarium jinak tumor, dan 31 wanita sehat, CA-125 memiliki sensitivitas 84,4% dan spesifisitas 66,3% dalam memprediksi penyakit ini. Meskipun banyak manfaat yang menyertai penggunaan CA-125, banyak tantangan yang membuatnya tidak efektif pada tahap deteksi dini.^{1,17}

Pada penelitian ini, didapatkan *mean* CA-125 pada kelompok tumor ganas 515,90U/mL dan kelompok tumor jinak 178,60 U/mL yang tidak berbeda ($p=0,082$). Uji *Chi-square* menunjukkan hasil yang tidak bermakna ($p=1,000$) sehingga pada penelitian ini CA-125 sebagai penanda tumor tunggal tidak mampu mendeteksi luaran keganasan ovarium pada kelompok penelitian. Akan tetapi, CA-125 memiliki sensitivitas penanda tumor tertinggi (70%) sebagai pemeriksaan penanda tumor tunggal dibandingkan modalitas lain. Ini menunjukkan bahwa

pemeriksaan kadar CA-125 sebagai penanda tumor tunggal lebih baik dalam deteksi dini keganasan ovarium daripada triase (dibanding Mesothelin atau kombinasi).

Mean CA-125 yang tidak berbeda pada kedua kelompok penelitian ini mungkin dapat dijelaskan pada penelitian oleh Skates *et al*, dimana *mean* kadar CA-125 dan batas (*cut-off points*) CA-125 yang dipakai saat ini adalah 35 U/mL. Pada wanita yang menjalani deteksi dini tumor ganas ovarium perlu dipertimbangkan kembali dengan cara ikut melibatkan faktor-faktor, antara lain kelompok pre-menopause, post-menopause, dan sub-kelompok tertentu. Skates *et al* mendapatkan perbedaan yang bermakna kadar CA-125 pada kelompok wanita post-menopause dibandingkan dengan wanita pre-menopause sebagai kelompok kontrol. Pada kelompok post-menopause, kadar CA-125 lebih tinggi dengan batas 52 U/mL dibandingkan wanita pre-menopause yang memiliki kadar CA-125 dengan batas 35 U/mL. Begitu juga bila dibandingkan dengan wanita pre-menopause yang menggunakan kontrasepsi oral dimana batas kadar CA-125 adalah 40 U/mL.²⁵ Kadar CA-125 yang tidak bermakna didapatkan oleh Bast *et al*, dimana 99% wanita sehat memiliki kadar serum CA-125 dibawah 35 U/mL, sedangkan 82% wanita dengan tumor ganas ovarium tipe epitel memiliki kadar serum CA-125 diatas 35 U/mL. Pada 90% kasus tumor ganas ovarium, kadar serum CA-125 berhubungan dengan volume tumor, bukan luas penyakit. Sebagai contoh, kadar serum CA-125 pasien tumor ganas ovarium stadium IA dengan tumor berukuran 15 cm akan lebih tinggi bila dibandingkan dengan tumor ganas stadium IIB yang hanya berukuran 5 cm.^{25,28}

Pemeriksaan mesothelin sebagai penanda tumor tunggal pada penelitian ini dengan mempertimbangkan faktor umur (pre- dan post-menopause), akan didapatkan hasil yang tidak bermakna ($p=0,223$ dan $p=0,172$, $p>0,05$). Akan tetapi, jika faktor umur diabaikan maka didapatkan data *mean* 2,96 nmol/L pada kelompok tumor ganas dan 1,04 nmol/L pada kelompok tumor jinak dengan perbedaan yang bermakna ($p=0,007$) dan dalam kadar yang berbeda (Uji *Chi-square* $p=0,030$ dan Asosiasi Phi = 0,314). Berdasarkan data ini disimpulkan bahwa pemeriksaan Mesothelin pada penelitian ini didapatkan peningkatan pada pre-operasi dan dapat digunakan sebagai pemeriksaan penanda tumor tunggal walaupun dengan nilai kesepakatan yang lemah (mesothelin lebih baik daripada CA-125 sebagai penanda tumor tunggal, dengan mengabaikan faktor umur).

Huang *et al* melaporkan hasil evaluasi pada 122 pasien dengan keganasan ovarium tipe epitel dibandingkan dengan 20 pasien dengan tumor jinak *cystadenoma* ovarium dan 24 pasien tanpa kelainan ginekologi. *Median* pra-operasi CA-125 (keganasan 596,6 U/mL vs *cystadenoma* 16,0 U/mL vs normal 6,2 U/mL, $p < 0,001$) dan Mesothelin (Mesomark™ - Fujirebio, dengan keganasan $23,40 \pm 0,68$ vs *cystadenoma* $4,98 \pm 0,43$ vs normal $2,07 \pm 0,27$), $p < 0,001$) didapatkan lebih tinggi pada kelompok pasien keganasan ovarium berkorelasi dengan parameter klinis-patologis dibandingkan pada pasien dengan *cystadenoma* atau populasi normal.¹⁵ Berdasarkan hasil penelitian ini dan laporan dari Huang *et al* dapat disimpulkan bahwa pada pemeriksaan kadar Mesothelin pra-operasi akan meningkat pada keganasan ovarium dan merupakan faktor prognostik independen untuk pasien dengan karsinoma ovarium tipe epitel (digunakan untuk triase).^{15,16}

Data menggunakan kombinasi penanda tumor CA-125 dan Mesothelin secara statistik menunjukkan hasil yang tidak bermakna untuk mendeteksi keganasan ($p = 0,127$), dengan sensitivitas terendah (CA-125 + Mesothelin-1 33,3%; CA-125 + Mesothelin-2 23,3%) dibandingkan dengan pemeriksaan penanda tumor tunggal CA-125 atau Mesothelin. Tetapi, spesifisitasnya tertinggi sehingga kombinasi penanda tumor ini lebih tepat digunakan sebagai alat penegakan diagnosis keganasan daripada alat deteksi dini pada populasi.

Dari penelusuran hanya terdapat satu penelitian yang mengevaluasi penggunaan penanda tumor CA-125, Mesothelin, dan *Composite Marker* (CM = kombinasi CA-125+Mesothelin) untuk mendeteksi keganasan epitel ovarium dengan hasil yang berbeda. McIntosh *et al* melaporkan dari evaluasi terhadap 52 kasus keganasan epitel ovarium, 43 kontrol dengan tumor jinak ovarium dan 220 pasien sehat, CM memiliki sensitivitas terbaik. Spesifisitasnya sama dengan CA-125 sehingga CM dapat mengungguli CA-125 saja dalam program deteksi dini dan penegakan diagnosis.¹⁹

Clarke menyarankan agar alat tes deteksi dini memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi yang berguna secara klinis. Diperkirakan tes deteksi dini keganasan ovarium memerlukan sensitivitas minimal 75% dan spesifisitas lebih dari 99,6% untuk mencapai nilai prediksi positif 10% (minimum nilai prediksi positif yang ditetapkan oleh sebagian ahli epidemiologi untuk mendukung suatu tes deteksi dini).²⁰ Dari tabel 10 didapatkan urutan data tertinggi:

- Sensitivitas : CA-125, Mesothelin-1 (70% vs 50%)
- Spesifisitas : Mesothelin-2, CA-125 + Mesothelin-2, CA-125 + Mesothelin 1 (93,4% vs 93,3% vs 86,7%)
- PPV : Mesothelin-2, CA-125 + Mesothelin-2, (84,6% vs 77,8%)
- NPV : RMI, Mesothelin-1 (68,6 vs 61,5)

Dari tabel 10 disimpulkan bahwa:

- Penanda tumor CA-125 memiliki sensitivitas tertinggi (sebagai penanda tumor tunggal, 70%) dibandingkan dengan mesothelin, yang menunjukkan bahwa pemeriksaan CA-125 merupakan penanda tumor standar upaya deteksi dini.¹⁹
- Terdapat peningkatan bermakna penanda tumor mesothelin pada pasien tumor ganas ovarium, namun memiliki sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan CA-125.¹⁹ Hasil ini sesuai dengan penelitian Abdel-Azeez *et al* yang melaporkan bahwa mesothelin serum dengan *cut-off* 1,4 nmol/L memiliki sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan CA-125 untuk mendeteksi keganasan ovarium.²⁹
- Penggunaan kombinasi CA-125 +mesothelin tidak memperbaiki luaran sensitivitas, bahkan jauh lebih rendah dibandingkan penanda tumor tunggal CA-125 atau mesothelin.²⁹ Kombinasi CA-125 dan mesothelin akan meningkatkan spesifisitas, walaupun tidak sebaik luaran spesifisitas mesothelin-2 (sebagai penanda tumor tunggal) yang juga memiliki luaran PPV, NPV, dan akurasi yang lebih baik. Hal ini berarti bahwa mesothelin (baik sebagai penanda tumor tunggal maupun dalam kombinasi) tidak dapat digunakan untuk proses deteksi dini, tetapi lebih tepat untuk proses penegakan diagnosis (triase, penentuan risiko massa ovarium ganas dari jinak) yang lebih baik dibandingkan dengan CA-125.
- Penelitian ini mendapatkan bahwa nilai *cut-off* mesothelin 1,75 nmol/L kombinasi memiliki spesifisitas, PPV, dan NPV yang lebih baik daripada *cut-off* standar 1,5 nmol/L (yang didapatkan dengan observasi pada sekelompok populasi umum bersifat eksperimental) sehingga peneliti merasa perlu untuk mempertimbangkan tentang nilai *cut-off* yang digunakan.

KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan kadar serum mesothelin pre-operasi dan dapat digunakan sebagai pemeriksaan penanda tumor sebagai alat triase. CA-125 memiliki sensitivitas tertinggi (penanda tumor tunggal untuk upaya deteksi dini) dibandingkan dengan mesothelin. Mesothelin-2 tunggal memiliki sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV yang lebih baik dibandingkan kombinasi Mesothelin + CA-125. Mesothelin tunggal (mesothelin-1 dan -2) memiliki sensitivitas lebih rendah dibandingkan CA-125 tunggal, tetapi memiliki kombinasi spesifisitas, PPV, dan NPV yang lebih baik (tumor marker tunggal dengan kemampuan diagnosis keganasan yang lebih baik). Kombinasi mesothelin + CA-125 memiliki sensitivitas jauh lebih rendah dibandingkan CA-125 tunggal, tetapi memiliki spesifisitas, PPV, dan NPV lebih baik (*Composite Marker* dengan kemampuan diagnosis keganasan yang lebih baik). Mesothelin dapat digunakan untuk menggantikan CA-125 sebagai alat triase dengan mempertimbangkan penggunaan nilai *cut-off* 1,75 nmol/L.

DAFTAR PUSTAKA

- Nakae M, Iwamoto I, Fujino T, Maehata Y, Togami S, Yoshinaga M, et al. Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2006;32(3):309-14.
- Skates SJ, Jacobs IJ, Knapp RC. Tumor markers in screening for ovarian cancer. *Methods In Molecular Medicine* 2001;39:61-73.
- Helzlsouer KJ. Prospective Study of Serum CA-125 Levels as Markers of Ovarian Cancer. *JAMA* 1993;269(9):1123.
- Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85(21):1748-51.
- Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clinical Chemistry* 1998;44(7):1379-80.
- Kojima T, Oh-eda M, Hattori K, Taniguchi Y, Tamura M, Ochi N, et al. Molecular cloning and expression of megakaryocyte potentiating factor cDNA. *The Journal of Biological Chemistry* 1995;270(37):21984-90.
- Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(1):136-40.
- Glass JP, Parasher G, Arias-Pulido H, Donohue R, Prossnitz ER, Cerilli LA. Mesothelin and GPR30 staining among a spectrum of pancreatic epithelial neoplasms. *International Journal of Surgical Pathology* 2011;19(5):588-96.
- Iacobuzio-Donahue CA, Ashfaq R, Maitra A, Adsay NV, Shen-Ong GL, Berg K, et al. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. *Cancer Research* 2003;63(24):8614-22.
- Ho M, Bera TK, Willingham MC, Onda M, Hassan R, FitzGerald D, et al. Mesothelin expression in human lung cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007;13(5):1571-5.
- Yasumitsu A, Tabata C, Tabata R, Hirayama N, Murakami A, Yamada S, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010;5(4):479-83.
- Wang K, Bodempudi V, Liu Z, Borrego-Diaz E, Yamoutpoor F, Meyer A, et al. Inhibition of mesothelin as a novel strategy for targeting cancer cells. *Plos One* 2012;7(4):e33214.
- Chang MC, Chen CA, Chen PJ, Chiang YC, Chen YL, Mao TL, et al. Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways. *The Biochemical Journal* 2012;442(2):293-302.
- Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, Montz FJ, Im DD, Rosenshein NB, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Research* 2000;60(22):6281-7.
- Huang CY, Cheng WF, Lee CN, Su YN, Chien SC, Tzeng YL, et al. Serum mesothelin in epithelial ovarian carcinoma: a new screening marker and prognostic factor. *Anticancer Research* 2006;26(6C):4721-8.
- Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006;12(2):447-53.
- Rein BJ, Gupta S, Dada R, Safi J, Michener C, Agarwal A. Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. *J Oncol.* 2011;2011:475983.
- Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Research* 2003;63(13):3695-700.
- McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, et al. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2004;95(1):9-15.
- Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009;361(2):170-7.

21. Rauh-Hain JA, Krivak TC, Del Carmen MG, Olawaiye AB. Ovarian cancer screening and early detection in the general population. *Reviews in Obstetrics & Gynecology* 2011;4(1):15-21.
22. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, Tran L, Hellstrom I, Hellstrom KE, et al. MESOMARK: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clinical Chemistry* 2007;53(4):666-72.
23. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevelde P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 1995;86(2):259-64.
24. Malati T. Tumour markers: An overview. *IJCB* 2007;22(2):17-31.
25. Skates SJ, Mai P, Horick NK, Piedmonte M, Drescher CW, Isaacs C, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prevention Research* 2011;4(9):1401-8.
26. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371(9609):303-14.
27. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol*. 2010;2010:932371.
28. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2009;9(6):555-66.
29. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, Refai AN. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *APJCP* 2010;11(1):111-6.

A	
ACHMAD FAUZI KAMAL	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95
ARIO DJATMIKO	IJOC 9 ; 2 ; 59 – 64
B	
BRAHMANA ASKANDAR	IJOC 9 ; 2 ; 65 – 70
	IJOC 9 ; 2 ; 71 – 81
	IJOC 9 ; 2 ; 83 – 88
BUDIONO	IJOC 9 ; 2 ; 71 – 81
D	
DYAH FAUZIAH	IJOC 9 ; 2 ; 83 – 88
E	
EMA NILLAFITA PUTRI KUSUMA	IJOC 9 ; 2 ; 49 – 58
ERI PERDANA USHAN	IJOC 9 ; 2 ; 71 – 81
EVELINA KODRAT	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95
I	
INDRA YULIATI	IJOC 9 ; 2 ; 83 – 88
J	
JACOBUS OCTOVIANUS	IJOC 9 ; 2 ; 59 – 64
JULIATI HOOD	IJOC 9 ; 2 ; 65 – 70
P	
PUTU AGUS SUARTA	IJOC 9 ; 2 ; 65 – 70
R	
RETNOSARI ANDRAJATI	IJOC 9 ; 2 ; 49 – 58
RIZKA ANDALUSIA	IJOC 9 ; 2 ; 49 – 58
S	
SAVITRI KUNTARI	IJOC 9 ; 2 ; 59 – 64
T	
THARIQAH SALAMAH	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95
Y	
YOSHI PRATAMA DJAJA	IJOC 9 ; 2 ; 89 – 95

Ucapan Terimakasih Mitra Bestari

Redaksi Indonesian Journal of Cancer menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada para Mitra Bestari atas Kontribusinya pada penerbitan Indonesian Journal of Cancer Volume 9, edisi no. 2 tahun 2015.

Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFKD
Departemen Farmakologi FKUI/RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpO
Departemen Orthopedi dan Traumatologi FKUI-RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
Departemen Obstetri & Ginekologi, Divisi Ginekologi-Onkologi FKUI-RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
Departemen Bedah Divisi Bedah Onkologi FK-UNPAD/
RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung