

## Perbandingan antara HE4, CA-125, dan Kombinasi HE4 & CA-125 sebagai Tumor Marker pada Pasien Kanker Ovarium Tipe Epitel

**Pungky Mulawardhana, Brahmana Askandar, Soehatno**

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

### ABSTRAK

*Kanker ovarium sering didiagnosa pada stadium lanjut. Saat ini, tumor marker yang diterima secara klinis untuk kanker ovarium tipe epitel adalah CA-125. Dibutuhkan tumor marker baru yang sensitif dan spesifik untuk memperbaiki nilai diagnostik pembeda keganasan, baik untuk digunakan sendiri maupun secara kombinasi dengan CA-125. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan membandingkan sensitivitas, spesifisitas, Positive predictive value, dan Negative predictive value antara HE4, CA-125, dan kombinasi HE4 & CA-125 sebagai tumor marker pada pasien kanker ovarium tipe epitel. Dan mengetahui adanya korelasi antara kadar HE4 dengan kadar CA-125 serum pada pasien tumor ovarium. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik rancang cross-sectional, dilaksanakan di poli, ruang kandungan, dan laboratorium Patologi Klinik RSUD dr. Soetomo, dan laboratorium PRODIA. Terdapat 53 pasien dengan tumor ovarium yang dioperasi di RSUD dr. Soetomo antara bulan Februari sampai Mei 2011 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada masing-masing pasien dilakukan pemeriksaan HE4 dan CA-125 pada 1 hari sebelum operasi. Setelah hasil PA selesai, didapatkan 11 pasien yang mengalami drop out, 42 pasien lainnya kami masukkan dalam analisa penelitian dengan rincian 17 pasien kanker ovarium tipe epitel dan 25 pasien dengan tumor jinak ovarium. Peneliti berusaha mengetahui dan membandingkan sensitivitas, spesifisitas, Positive predictive value, dan Negative predictive value antara HE4, CA-125, dan kombinasi HE4 & CA-125 sebagai tumor marker pasien kanker ovarium tipe epitel. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kombinasi HE4 & CA-125 memiliki nilai diagnostik lebih tinggi dibandingkan dengan HE4 tunggal dan CA-125 tunggal sebagai tumor marker kanker ovarium tipe epitel. Terdapat korelasi antara kadar CA-125 serum dengan kadar HE4 serum pada pasien tumor ovarium, walaupun tidak ada hubungan patofisiologi antara kedua tumor marker tersebut. (MOG 2011;19:81-87)*

**Kata kunci:** HE4, CA-125, sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value, negative predictive value, kanker ovarium tipe epitel, tumor jinak ovarium

### ABSTRACT

*Ovarian cancer is often diagnosed at an advanced stage. Currently, tumor markers clinically acceptable for the type of epithelial ovarian cancer is CA-125. We need new tumor markers that are sensitive and specific for improving the diagnostic value of malignancy differentiation, either to be used alone or in combination with CA-125. The purpose of this study was to measure and compare sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value among HE4, CA-125, and combination of both HE4 & CA-125 as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma. To investigate possible correlation between HE4 serum concentration with CA-125 serum concentration in ovarian tumor patients. This research was an analysis observation study with cross-design, performed in gynecologic outpatient clinic, gynecologic ward, Clinical Pathology laboratory of dr. Soetomo General Hospital Surabaya, and PRODIA Laboratory. There are 53 ovarian tumor patients who underwent surgery in dr. Soetomo General Hospital from February until May 2011 which fulfill our inclusion and exclusion criteria, HE4 and CA-125 serum concentration were examined on the day prior to surgery. After the final Pathology results were obtained, we dropped out 11 patients, 42 patients were eligible for research analysis which comprises of 17 epithelial ovarian cancers and 25 benign ovarian tumors. Researcher were trying to measure and compare sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value among HE4, CA-125, and combination of both HE4 & CA-125 as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma. In conclusion, combination of both HE4 & CA-125 has the best diagnostic value compared with HE4-only and CA-125-only as epithelial ovarian cancer tumor markers. There seems to be a correlation between CA-125 serum concentration with HE4 serum concentration in ovarian tumor patients, although any proof of pathophysiological connection between both haven't been established yet. (MOG 2011;19:81-87)*

**Keywords:** HE4, CA-125, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, epithelial ovarian cancer, benign ovarian tumor

**Correspondence:** Pungky Mulawardhana, Brahmana Askandar, Department of Obstetric & Gynecology, Faculty of Medicine, Airlangga University, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, [pungkym@yahoo.co.uk](mailto:pungkym@yahoo.co.uk)

## PENDAHULUAN

Diperkirakan sekitar 5-10% wanita di Amerika Serikat akan menjalani operasi dengan kecurigaan tumor ovarium selama hidupnya, dan hanya sekitar 13-21% dari wanita yang telah dioperasi tersebut didiagnosa sebagai kanker ovarium, sedangkan sebagian besar dari pasien tersebut terdiagnosa sebagai tumor jinak ovarium.<sup>2</sup> Kanker ovarium menempati urutan ke 4 dari kanker ginekologi yang paling sering didapatkan di seluruh dunia, tetapi merupakan penyebab kematian nomor 1 (47% dari semua kematian akibat kanker ginekologi).<sup>9</sup> Berdasarkan perhitungan IAPI (Ikatan Ahli Patologi Indonesia), pada tahun 2010 di Rumah Sakit Dr. Sutomo Surabaya didapatkan 142 kasus baru kanker ovarium, 51 kasus neoplasma jinak ovarium, dan 100 kasus endometriosis ovarium.

Kanker ovarium sering didiagnosa pada stadium yang sudah lanjut (> 70% terdiagnosa pada stadium III dan IV dengan *5 years survival rate* 11-37%) oleh karena tidak ada keluhan, gejala, dan marker yang spesifik terutama pada stadium awal, selain itu tak ada skrining yang dapat digunakan secara efektif sehingga derajat kesembuhannya sangat rendah. 90% kanker ovarium merupakan tipe epitel, sehingga secara umum kanker ovarium dianggap sebagai tipe epitel.<sup>9</sup> Penentuan ada atau tidaknya kecurigaan keganasan sangat penting karena sarana dan tenaga ahli yang dibutuhkan sangat berbeda, pada pasien dengan kecurigaan kanker ovarium sebaiknya dioperasi di pusat onkologi dengan sarana operasi yang lengkap dan tenaga ahli di bidang ginekologi onkologi dan bedah.

Terbukti bahwa pasien kanker ovarium yang menjalani terapi di pusat onkologi memiliki risiko morbiditas rendah, dengan *5 years survival rate* yang lebih baik.<sup>2</sup> Sayangnya, analisis terkini tentang pelayanan pasien kanker ovarium menunjukkan bahwa kurang dari 50% pasien kanker ovarium di Amerika Serikat dirawat oleh, atau dengan kerjasama ahli onkologi ginekologi. Walaupun ada banyak faktor non teknis yang berperan terhadap hal ini (masalah transportasi, kurangnya tenaga ahli, asuransi), tetapi belum adanya metode yang dapat membedakan secara akurat kecurigaan keganasan atau tidak merupakan masalah yang masih belum dapat dipecahkan saat ini.<sup>3</sup>

Triage untuk pemilihan wanita yang sebaiknya mendapatkan penanganan lebih lanjut di pusat perawatan onkologi adalah sangat penting untuk mendapatkan terapi yang optimal. Adanya tes yang dapat mengidentifikasi wanita dengan risiko tinggi untuk terjadinya keganasan sangat penting untuk proses triage ini.<sup>11</sup>

Saat ini, Tumor marker yang diterima secara klinis untuk kanker ovarium tipe epitel adalah CA-125 (Cancer Antigen-125), yang ditemukan meningkat pada hampir semua kasus kanker ovarium (80%), tetapi hanya meningkat pada 50% kasus stadium I, 70% kasus stadium II, 90% pada stadium III, dan > 95% pada stadium IV. Walaupun secara keseluruhan CA-125 memiliki sensitivitas yang tinggi, tetapi diikuti juga dengan spesifisitas yang rendah, karena sering ditemukan meningkat pada berbagai macam kondisi, terutama pada kelompok premenopause (endometriosis, kehamilan, infeksi, dan mioma uteri).<sup>6</sup> Pada pasien usia kurang dari 50 tahun dengan kenaikan CA-125, < 25% diantaranya merupakan kanker ovarium, sedangkan pada pasien usia lebih dari 50 tahun, 80 % diantaranya merupakan kanker ovarium.<sup>2</sup> Dibutuhkan tumor marker baru yang selain sensitif juga spesifik untuk memperbaiki nilai diagnostik pembeda keganasan, baik untuk digunakan sendiri maupun secara kombinasi dengan CA-125.

Selama ini USG juga memiliki peran yang penting dalam membedakan antara tumor ovarium jinak dan ganas, tetapi dibutuhkan latihan dan pengalaman untuk dapat membedakan antara 2 kelainan tersebut.<sup>5</sup> Terdapat kebutuhan yang mendesak terhadap pengembangan metode deteksi dini kanker ovarium. Usaha dilakukan untuk mencari biomarker baru yang memungkinkan deteksi dini, monitoring terhadap respon terapi, dan kekambuhan pada pasien kanker ovarium yang spesifik dan sensitif.<sup>8</sup> HE4 merupakan protein yang pertama kali diidentifikasi oleh Kirchhoff saat melakukan pemeriksaan skrining cDNA pada jaringan epididymis manusia pada tahun 1991, awalnya diduga sebagai suatu protease inhibitor yang terlibat dalam maturasi sperma.<sup>10</sup> Hellstrom melakukan pemeriksaan analisa serial dari ekspresi 64 jenis gen (*cDNA microarray*) pada jaringan kanker ovarium, jaringan tumor jinak ovarium, dan jaringan ovarium normal. HE4 ditemukan memiliki selektivitas yang tinggi pada jaringan kanker ovarium, tetapi tidak ada pada jaringan tumor ovarium jinak maupun jaringan ovarium normal.<sup>6</sup> Galgano menemukan bahwa protein HE4 (*Human Epididymis 4*) diekspresikan cukup tinggi pada jaringan dan serum darah pasien kanker ovarium, sehingga peningkatan kadar HE4 dapat dideteksi dalam serum pasien kanker ovarium tersebut.<sup>4</sup> Beberapa penelitian membuktikan bahwa kombinasi antara CA-125 dan HE4 memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi sebagai tumor marker pre operatif untuk pembeda tumor jinak ovarium dengan kanker ovarium. Sedang diteliti juga mengenai peran HE4 dalam monitoring kekambuhan dan skrining kanker ovarium.<sup>8</sup>

## BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan cross-sectional. Penelitian dilakukan di Poli kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Sutomo, dan Laboratorium PRODIA, antara bulan Februari 2011 sampai dengan Mei 2011. Total sampel yang diambil adalah 39 sampel. Pada pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini, setelah diberi keterangan tentang tujuan penelitian ini diminta untuk menandatangani pernyataan bersedia mengikuti penelitian ini (penderita/keluarga). Kemudian dilakukan anamnesa dan pemeriksaan klinis serta pengambilan spesimen untuk pemeriksaan laboratorium pada H-1 atau pada hari operasi. Spesimen diambil dari vena melalui jarum spuit. Darah vena diambil sebanyak 6 cc, dibagi kedalam 2 tabung (masing-masing 3 cc). Tabung diberi nama, umur, dan register penderita. Tabung tersebut akan diproses di laboratorium, yang pertama untuk pemeriksaan CA-125 diperiksa di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Sutomo, yang kedua untuk pemeriksaan HE4 diperiksa di laboratorium PRODIA. Data penelitian ini dicatat dalam formulir pengumpulan data yang dirancang khusus. Untuk melihat perbedaan kadar HE4 dalam darah antara tumor jinak dan ganas dilakukan uji McNemar. Untuk melihat perbedaan sensitifitas dan spesifisitas tumor marker digunakan uji Khi Kuadrat. Untuk mengetahui korelasi antara HE4 dan CA-125 menggunakan uji Pearson. Untuk mempermudah penghitungan statistik diperlukan perangkat lunak SPSS. Kelayakan etik pada penelitian ini didapatkan dari komisi etik FK Unair / RSUD Dr. Soetomo

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Februari 2011 sampai bulan Mei 2011 di ruang kandungan rumah sakit dr. Soetomo Surabaya. Selama periode tersebut kami melakukan pemeriksaan CA-125 dan HE4 pada 53 pasien dengan diagnosa tumor ovarium yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 11 pasien dinyatakan drop out (sesuai hasil PA) dengan rincian 3 pasien kanker ovarium non epitel, 4 pasien neoplasia jinak ovarium non epitel, 2 pasien abses tuba ovarium, 2 pasien tumor ovarium borderline. Empat puluh dua pasien kami masukkan ke dalam penelitian ini dengan rincian 17 pasien kanker ovarium tipe epitel, 25 pasien dengan tumor jinak ovarium (16 pasien endometrioma dan 9 pasien neoplasia jinak ovarium tipe epitel). Perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 0,05 (5 %) sehingga apabila dalam uji statistik didapatkan  $p < 0,05$  diartikan bermakna dan apabila  $p > 0,05$  diartikan tidak bermakna.

Table 1. Distribusi EOC dan tumor jinak ovarium menurut hasil CA-125

CA-125	PA		Total
	Kanker	Tumor Jinak	
>35 U/mL	12	20	32
<35 U/mL	5	5	10
Total	17	25	42

Uji Mc Nemar dengan koefisien korelasi  $p = 0,004$  Kappa =  $-0,082$   
 $p = 0,482$

Pada tabel 1 kami mendapatkan bahwa dari 17 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel, 12 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA-125 serum diatas 35 U/mL, pada 5 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan. Dari 25 pasien tumor jinak ovarium, 20 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA-125 serum diatas 35 U/mL, pada 5 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan. Analisis statistik Mc Nemar menunjukkan bahwa kadar CA-125 serum memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA (yang merupakan *gold standard* diagnosa) dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,004$  ( $<0,05$ ). Analisis Kappa menunjukkan bahwa tidak ada kesepakatan hasil yang bermakna antara pemeriksaan kadar CA-125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,482$  ( $>0,05$ ).

Pada tabel 2 kami mendapatkan bahwa dari 17 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel, 13 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 serum diatas >150 pM/L, pada 4 pasiennya lain tidak didapatkan kenaikan. Dari 25 pasien tumor jinak ovarium, 5 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 serum diatas >150 pM/L, pada 20 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan. Analisis statistik Mc Nemar menunjukkan bahwa kadar HE4 serum tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 1,000$  ( $>0,05$ ). Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang bermakna antara pemeriksaan kadar HE4 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,000$  ( $<0,05$ ).

Table 2. Distribusi EOC dan tumor jinak ovarium berdasarkan hasil HE4

HE4	PA		Total
	Kanker	Tumor Jinak	
>150 pM/L	13	5	18
<150 pM/L	4	20	24
Total	17	25	42

Kami mendapatkan bahwa dari 17 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel, 10 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 serum diatas  $>150$  pM/L dan kadar CA-125 serum diatas  $35$  U/mL, 3 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 serum dan kadar CA-125 normal, 2 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA-125 serum dan kadar HE4 serum normal, pada 2 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan dari kedua tumor marker. Dari 25 pasien tumor jinak ovarium, 3 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 serum dan kadar CA-125 serum, 2 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 serum dan kadar CA-125 serum normal, 17 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA-125 serum dan kadar HE4 serum normal, pada 3 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan dari kedua tumor marker. Analisis statistik Mc Nemar menunjukkan bahwa kombinasi kadar HE4 dan CA-125 serum tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,344$  ( $>0,05$ ). Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang bermakna antara kombinasi pemeriksaan kadar HE4 dan CA-125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,001$  ( $<0,05$ ). Ini menunjukkan bahwa apabila didapatkan kenaikan kedua tumor marker maka semakin besar peluang bahwa diagnosa tersebut adalah kanker ovarium, sebaliknya pada kondisi dimana salah satu/ semua kadar serum HE4 dan CA-125 normal, kecil kemungkinan bahwa pasien tersebut menderita kanker ovarium tipe epitel.

Kami mendapatkan bahwa spesifisitas kombinasi HE4 & CA-125 (88,00%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari HE4 (80,00%), maupun CA-125 (20%). *Positive predictive value* kombinasi HE4 & CA-125 (76,92%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari HE4 (72,22%), maupun CA-125 (37,50%). Sensitivitas HE4 (76,47%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari CA-125 (70,59%), maupun kombinasi HE4 & CA-125 (58,82%). *Negative predictive value* HE4 (83,33%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari kombinasi HE4 & CA-125 (75,86%), maupun CA-125 (50,00%). Uji korelasi dari Pearson dengan menilai semua pasien sampel tumor ovarium (42 orang) mendapatkan nilai  $r = 0,453$  dan  $p = 0,003$  ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan terdapat korelasi antara kadar CA-125 serum dengan kadar HE-4 serum pada pasien tumor ovarium.

Kanker ovarium menempati urutan ke 4 dari kanker ginekologi yang paling sering didapatkan di seluruh dunia, tetapi merupakan penyebab kematian nomor 1. 90% kanker ovarium merupakan tipe epitel, sehingga secara umum kanker ovarium dianggap sebagai tipe epitel.<sup>9</sup> Penentuan ada atau tidaknya kecurigaan ke-

ganasan sangat penting karena sarana dan tenaga ahli yang dibutuhkan sangat berbeda. Terbukti bahwa pasien kanker ovarium yang menjalani terapi di pusat onkologi memiliki risiko morbiditas rendah, dengan *5 years survival rate* yang lebih baik.<sup>2</sup> Sampai saat ini masih belum ada metode yang dapat digunakan untuk membedakan secara akurat kecurigaan keganasan atau tidak.<sup>3</sup>

CA-125 adalah antigen penanda deferensiasi dari sel epitel Muller yang digunakan secara rutin sampai saat ini untuk diagnosis preoperatif dan monitoring pasien kanker ovarium tipe epitel. CA-125 walaupun memiliki sensitivitas cukup tinggi, namun memiliki spesifisitas yang rendah karena banyaknya kondisi lain yang dapat menyebabkan adanya peningkatan kadar tumor marker tersebut. Penelitian terkini menemukan bahwa protein HE4 diekspresikan cukup tinggi pada jaringan dan serum darah pasien kanker ovarium.<sup>1</sup> Walaupun sampai saat ini fungsi sesungguhnya dari protein ini masih belum diketahui, beberapa penelitian membuktikan bahwa HE4 baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi dengan CA-125 memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi sebagai tumor marker pre operatif untuk pembeda tumor jinak ovarium dengan kanker ovarium.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini kami melakukan pemeriksaan tumor marker CA-125 dan HE4 pre operatif pada pasien tumor ovarium yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan putus uji, kemudian dari hasil PA pasca operasi kami dapat melakukan analisa tentang hubungan hasil masing-masing tumor marker dengan jenis tumor ovarium tipe epitel (kanker ovarium atau tumor jinak ovarium). Kami menerapkan kriteria eksklusi (wanita hamil, kista terinfeksi, kelainan hepar, dan gagal jantung) untuk menghilangkan bias/ false positif dari adanya kenaikan CA-125, kami juga menerapkan kriteria putus uji (kanker ovarium tipe non epitel, kanker endometrium, tumor ovarium borderline, dan kanker non ginekologi) karena dari penelitian terdahulu CA-125 & HE4 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah terhadap kondisi-kondisi di dalam kriteria tersebut. Kami memasukkan endometrioma kedalam kelompok tumor jinak ovarium, hal ini dikarenakan sebagai rumah sakit rujukan kami seringkali menerima rujukan pasien dengan hasil CA-125 yang tinggi dan dicurigai sebagai kanker ovarium, kemudian pasca operasi ternyata hanya merupakan endometrioma (yang sebenarnya bisa diterapi di pusat pelayanan kesehatan perifer). Pada tahun 2010 di rumah sakit Dr. Sutomo, kami melakukan operasi terhadap 142 kasus baru kanker ovarium, 51 kasus baru neoplasma jinak ovarium, dan 100 kasus baru endometriosis ovarium/ endometrioma. Dalam pemeriksaan CA-125 ini kami menggunakan cut off  $35$  U/mL, dan untuk HE4 kami menggunakan cut off  $150$  pM/L. Ini mengacu pada

penelitian yang dilakukan oleh Moore dkk yang mendapatkan bahwa 94% wanita sehat memiliki kadar serum CA-125 dibawah 35 U/mL, dan 95% wanita sehat memiliki kadar serum HE4 dibawah 150 pM/L.<sup>11</sup>

Pada tabel 1 tentang hasil pemeriksaan CA-125, kami mendapatkan 12 dari 17 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel menunjukkan adanya kenaikan kadar CA-125 (sensitivitas sebesar 70,59%), dan kami mendapatkan 5 dari 25 pasien dengan tumor jinak ovarium menunjukkan adanya kadar CA-125 yang normal (spesifisitas sebesar 20,00%). Ini sesuai dengan teori bahwa CA-125 merupakan tumor marker yang sensitif tetapi kurang spesifik untuk mendeteksi adanya kanker ovarium tipe epitel. Didapatkan *positive predictive value* sebesar 37,50%, dan *negative predictive value* sebesar 50,00%. Rendahnya spesifisitas CA-125 pada penelitian berhubungan dengan kasus endometrioma yang kami masukkan. Dari 25 pasien tumor jinak ovarium kami mendapatkan 16 kasus endometrioma, pada 14 pasien endometrioma didapatkan peningkatan kadar CA-125 serum, dan hanya didapatkan 2 pasien dengan peningkatan kadar HE4 serum. Dari 9 pasien dengan neoplasma jinak ovarium, didapatkan 6 pasien dengan peningkatan kadar CA-125 serum, dan hanya 3 pasien dengan peningkatan kadar HE4 serum. Hal ini sesuai dengan literatur yang menunjukkan bahwa endometriosis seringkali me-nyebabkan terjadinya peningkatan kadar CA-125 serum, dan ini menunjukkan kelemahan CA-125 sebagai alat diagnostik, dimana spesifisitasnya sangat rendah oleh karena tingginya angka *false positive*. Ada 5 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel yang memiliki kadar CA-125 serum normal, 3 pasien diantaranya merupakan stadium I-II, 2 pasien lainnya merupakan stadium III, dari literatur kami dapatkan bahwa walaupun 80% kanker ovarium memiliki kadar CA-125 serum yang tinggi, kebanyakan merupakan kanker stadium lanjut (III-IV), pada kebanyakan kanker stadium dini (I-II) memiliki kadar CA-125 serum yang normal.

Analisis statistik McNemar menunjukan bahwa kadar CA-125 serum memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA (yang merupakan gold standart diagnosa) dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,004 (<0,05)$ . Analisis Kappa menunjukan bahwa tidak ada kesepakatan hasil yang bermakna antara pemeriksaan kadar CA-125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,482 (>0,05)$ . Dari penelitian ini kami menyimpulkan bahwa CA-125 memiliki kelemahan terutama dari segi spesifisitas (yang sangat penting bagi suatu alat bantu diagnostik) dan memiliki hubungan korelasi yang sangat lemah dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium tipe epitel.

Pada tabel 2 tentang hasil pemeriksaan HE4, kami mendapatkan 13 dari 17 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 (sensitivitas sebesar 76,47%), dan kami mendapatkan 20 dari 25 pasien dengan tumor jinak ovarium menunjukkan adanya kadar HE4 serum yang normal (spesifisitas sebesar 80,00%). Ini sesuai dengan teori bahwa HE4 merupakan tumor marker yang sensitif dan spesifik untuk mendeteksi adanya kanker ovarium tipe epitel. Didapatkan *positive predictive value* sebesar 72,22%, dan *negative predictive value* sebesar 83,33%. Dari 16 pasien endometrioma, hanya didapatkan 2 pasien yang menunjukkan peningkatan kadar HE4 serum. Ini sesuai dengan penelitian Huhtinen dkk bahwa HE4 baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi (dengan CA-125) memiliki kemampuan unik dalam membedakan wanita dengan kanker ovarium dari mereka yang menderita neoplasma ovarium jinak ataupun endometriosis ovarium/ endometrioma.<sup>7</sup> Pada kelompok kanker ovarium tipe epitel, kami mendapatkan 9 pasien dengan subtype endometrioid carcinoma, pada semuanya didapatkan peningkatan kadar HE4 serum, dan pada 7 kasus didapatkan peningkatan kadar CA-125 serum. Kami mendapatkan 5 pasien dengan subtype serous carcinoma, pada masing-masing 3 kasus didapatkan peningkatan kadar CA125 atau HE4 serum. Terdapat juga 3 pasien dengan mucinous carcinoma, hanya pada 1 kasus didapatkan peningkatan kadar HE4 serum, dan 2 kasus didapatkan peningkatan kadar CA-125 serum. Ini serupa dengan hasil dari penelitian Galgano dkk, dimana didapatkan peningkatan ekspresi HE4 pada 93% kasus kanker ovarium epitel tipe serous, 100% kasus tipe endometrioid, dan 50% kasus tipe clear cell. Pada beberapa tipe histologi dari kanker ovarium seperti mucinous atau germ cell, tidak didapatkan peningkatan ekspresi HE4.<sup>4</sup>

Dari penelitian terdahulu didapatkan bahwa HE4 memiliki kemampuan untuk mendeteksi adanya kanker ovarium stadium dini, sedangkan peningkatan CA-125 hanya didapatkan pada 50% kasus stadium I. Namun pada penelitian ini kami hanya mendapatkan 3 pasien dengan kanker ovarium stadium I dengan semuanya menunjukkan kadar HE4 yang rendah (didapatkan 2 pasien dengan peningkatan kadar CA-125 serum). Hal ini disebabkan karena semua pasien kanker ovarium stadium I merupakan tipe mucinous, dan sebagian besar pasien kanker ovarium merupakan stadium III-IV, sehingga diperlukan sampel yang lebih besar dari kanker ovarium stadium dini untuk dapat menilai akurasi HE4 dalam kasus tersebut.

Sebaliknya pada 11 pasien kanker ovarium tipe epitel dengan stadium III-IV, hanya didapatkan 1 pasien dengan kadar HE4 serum normal, dan 2 pasien dengan kadar CA-125 serum normal. Dari literatur didapatkan

adanya peningkatan CA-125 lebih dari 90% kasus pada stadium III-IV. Analisis statistik Mc Nemar menunjukkan bahwa kadar HE4 serum tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 1,000$  ( $>0,05$ ). Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang bermakna antara pemeriksaan kadar HE4 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,000$  ( $<0,05$ ). Dari penelitian ini kami menyimpulkan bahwa HE4 memiliki sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value* yang sangat baik dan memiliki hubungan korelasi yang sangat kuat dengan hasil PA untuk diagnosa kanker ovarium tipe epitel.

Tentang hasil pemeriksaan kombinasi HE4 & CA-125, kami mendapatkan 10 dari 17 pasien dengan kanker ovarium tipe epitel menunjukkan adanya kenaikan kadar HE4 & CA-125 (sensitivitas sebesar 58,82%), dan kami mendapatkan 22 dari 25 pasien dengan tumor jinak ovarium menunjukkan adanya kadar salah satu/ kedua tumor marker yang normal pada serum (spesifisitas sebesar 88,00%). Dalam pemeriksaan ini didapatkan adanya peningkatan spesifisitas (dibandingkan dengan pemeriksaan tumor marker tunggal) yang berguna sebagai alat diagnosa, sensitivitas yang menurun (dibandingkan dengan pemeriksaan tumor marker tunggal) disebabkan karena hanya ada 10 pasien kanker ovarium tipe epitel yang mengalami peningkatan kadar CA-125 dan HE4 serum.

Terdapat kita lihat ada 17 pasien dengan adanya kenaikan kadar CA-125 serum dan kadar HE4 serum normal, 12 diantaranya merupakan kelompok endometrioma yang terbukti seringkali menyebabkan kenaikan kadar CA-125 serum. Ada 2 pasien dengan adanya kenaikan kadar HE4 serum dan kadar CA-125 serum normal, hal ini dapat diakibatkan ada kondisi-kondisi lain yang dapat me-nyebabkan kenaikan kadar HE4 serum (seperti kanker tyroid, kanker paru atau kanker kelenjar liur). Ada 3 pasien dengan kenaikan dari kedua tumor marker, semua pasien merupakan endometrioma (dimana biasa-nya terjadi kenaikan kadar CA-125 serum), dan ada kemungkinan pasien tersebut memiliki kondisi seperti di atas yang dapat menyebabkan kenaikan HE4. Hal ini membuktikan bahwa dengan menambahkan HE4 kita dapat meningkatkan spesifisitas dan nilai diagnostik dari pemeriksaan tersebut (dibandingkan dengan pemeriksaan CA-125 tunggal oleh karena tingginya false positif).

Ini sesuai dengan teori bahwa HE4 memiliki efek komplementari untuk CA-125 sebagai tumor marker yang sensitif dan spesifik untuk mendeteksi adanya kanker ovarium tipe epitel. Didapatkan *positive*

*predictive value* sebesar 76,92%, dan *negative predictive value* sebesar 75,86%. Analisis statistik Mc Nemar menunjukkan bahwa kombinasi kadar HE4 dan CA-125 serum tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,344$  ( $>0,05$ ). Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang bermakna antara kombinasi pemeriksaan kadar HE4 dan CA-125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan  $p = 0,001$  ( $<0,05$ ). Ini menunjukkan bahwa apabila didapatkan kenaikan kedua tumor marker maka semakin besar peluang bahwa diagnosa tersebut adalah kanker ovarium, sebaliknya pada kondisi dimana salah satu/ semua kadar serum HE4 dan CA-125 normal, kecil kemungkinan bahwa pasien tersebut menderita kanker ovarium tipe epitel. Dari penelitian ini kami menyimpulkan bahwa kombinasi HE4 & CA-125 memiliki spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value* yang sangat baik (walaupun ada penurunan sensitivitas) dan memiliki hubungan korelasi yang sangat kuat dengan hasil PA untuk diagnosa kanker ovarium tipe epitel.

Kami mendapatkan bahwa spesifisitas kombinasi HE4 & CA-125 (88,00%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari HE4 (80,00%), maupun CA-125 (20%). *Positive predictive value* kombinasi HE4 & CA-125 (76,92%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari HE4 (72,22%), maupun CA-125 (37,50%). Sensitivitas HE4 (76,47%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari CA-125 (70,59%), maupun kombinasi HE4 & CA-125 (58,82%). *Negative predictive value* HE4 (83,33%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari kombinasi HE4 & CA-125 (75,86%), maupun CA-125 (50,00%). Dari penelitian Moore dkk HE4 memiliki sensitivitas tertinggi sebagai marker tunggal yaitu 72,9% terlepas dari status menopausal atau usia (pada spesifitas 95%), CA-125 hanya memiliki sensitivitas 43,3% (pada spesifisitas 95%). Kombinasi CA-125 dengan HE4 memiliki sensitivitas tertinggi yaitu 76,4% (pada spesifitas 95%) dibandingkan dengan semua marker tunggal lain atau kombinasi marker.<sup>11</sup>

Dengan penelitian ini, kami menyimpulkan kombinasi HE4 dengan CA-125 memiliki nilai diagnostik paling tinggi, dengan statistik Mc Nemar didapatkan  $p = 0,344$ ; dengan kappa  $p = 0,001$  yang menunjukkan bahwa persamaan hasil pemeriksaan HE4 dengan PA bermakna secara kuat. HE4 memiliki nilai diagnostik mendekati HE4 dengan memiliki keunggulan dalam hal sensitivitas dan *negative predictive value* yang lebih tinggi, dari analisa statistik Mc Nemar didapatkan  $p = 1,000$ ; dengan kappa  $p = 0,000$  yang menunjukkan bahwa persamaan hasil pemeriksaan kombinasi HE4 & CA-125 dengan PA bermakna. CA-125 memiliki nilai

diagnostik yang rendah (dibandingkan kedua kelompok di atas) sebagai tumor marker pre operatif pada pasien kanker ovarium tipe epitel, dan secara analisa statistik memiliki persamaan yang tidak bermakna dengan PA. Di negara berkembang dimana biaya pemeriksaan merupakan permasalahan yang penting, sebenarnya penggunaan HE4 saja sebagai tumor marker tunggal untuk menggantikan CA-125 (sebagai tumor marker standar yang digunakan saat ini) dapat dilakukan untuk mendapatkan memberikan hasil yang cukup akurat, walaupun dengan biaya yang relatif lebih mahal (dibandingkan dengan penggunaan CA-125 saja). Tetapi perlu diingat bahwa sampai saat ini masih belum banyak literatur yang meneliti tentang penggunaan HE4 sebagai marker untuk monitoring kekambuhan kanker ovarium tipe epitel, sehingga apabila pasien tersebut terbukti menderita kanker ovarium tipe epitel masih diperlukan data mengenai CA-125 untuk monitoring pasien tersebut. FDA sampai saat ini juga masih menyarankan untuk pemakaian tumor marker kombinasi HE4 & CA-125 untuk menggantikan pemakaian tunggal CA-125, mereka tidak menyarankan penggunaan tunggal HE4 untuk menggantikan CA-125 oleh karena adanya kemungkinan kanker-kanker lain (di luar ovarium), apabila hanya bergantung dengan kadar serum HE4 tanpa mengetahui kadar serum CA-125.

Uji korelasi dari Pearson dengan menilai semua pasien sampel tumor ovarium (42 orang) mendapatkan nilai  $r = 0,453$  dan  $p = 0,003$  ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan terdapat korelasi antara kadar CA-125 serum dengan kadar HE-4 serum pada pasien tumor ovarium. Uji korelasi ini menyatakan adanya hubungan sedang, pada kondisi dimana terjadi peningkatan kadar CA-125 serum, maka kadar HE4 serum juga akan ditemui meningkat, dan begitu pula sebaliknya. Korelasi ini tidak menyatakan adanya hubungan patofisiologi antara produksi CA-125 dan HE4 dalam kondisi kanker ovarium tipe epitel, dalam literatur dikatakan bahwa terjadinya hipertrofi dan hiperplasi epitel Muller akan menyebabkan terjadinya kenaikan CA-125 (baik dalam kondisi maligna ataupun tidak), sedangkan fungsi dan peran HE4 sendiri sampai saat ini masih belum diketahui, dan dasar dari penggunaan tumor marker ini adalah ditemukannya bahwa gen dari protein HE4 memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap kanker ovarium dibandingkan kanker yang lain.

## KESIMPULAN

Kombinasi HE4 & CA-125 memiliki nilai diagnostik lebih tinggi dibandingkan dengan HE4 tunggal dan CA-125 tunggal sebagai tumor marker kanker ovarium tipe epitel.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anastasi E, Giovanna GM, Valentina V, Guiseppina G, et al. HE4: a new potential early biomarker for recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol.* 2009; 10: p. 1-7.
2. Copeland LJ. Epithelial ovarian cancer. Dalam: DiSaia PJ Creasman WT 7th ed. *Clinical gynecologic oncology.* Mosby: Elsevier, Philadelphia, 2007; Bab 11.
3. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006; 98, p. 172-180.
4. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology.* 2006; 19: p.847-853.
5. Gorp TV, Cadron I, Despierre E, Daemen A, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *British Journal of Cancer.* 2011;1: p. 1-8.
6. Hellstrom I, Raycraft J, Ledbetter MH, Ledbetter JA, et al. The HE4 (WFDC2) protein is biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Research.* 2003; 63: p. 3695-3700.
7. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J. Serum HE4 concentration Differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic Cysts. 2009; *Br J Cancer* 100: p.1315-1319.
8. Jinping, L Dowdy, S Tipton, T Podratz, K et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009; 96: p.555-566.
9. Kavanagh JJ. Cancer of ovary. Dalam: Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HY, Hacker NF, et al. 3rd ed. *Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers.* Mosby: Elsevier, Philadelphia. 2006; Bab6.
10. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biology of Reproduction.* 1991; 45: p.350-357.
11. Moore RG, Amy KB, Craig MM, Steven SW, et al . The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with pelvic mass. *Gynecologic Oncology.* 2007; 180: p.402-408.