

HUBUNGAN KADAR CA-125 PRAOPERATIF TERHADAP PROGNOSIS *SURVIVAL* PENDERITA KANKER OVARIUM EPITELIAL DI RSUP DR. SARDJITO

Herlina Prajatmo¹, Rukmono Siswihanto², Shinta Prawitasari³

ABSTRACT

Background: CA-125 level increases in 50% of patients with stage I, 90% of patients with stage II, 92% of patients with stage III and 94% of patients with stage IV ovarian cancer. CA-125 level were not a diagnostic tool to detect ovarian cancer, however it was useful to monitor the progressive of disease and as a prognostic marker.

Objectives: The aim of this study is to prove whether CA-125 level before surgery in ovarian cancer patients at Dr. Sardjito Hospital as well as a factor that correlates to the survival prognosis of those patients.

Method: This research used cohort retrospective study at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta.

Result and Discussion: As much as 71 ovarian cancer patients which had been included in this research with inclusion and exclusion criteria. Subjects were divided into two groups. One group was for patients with low CA-125 level (≤ 35 U/ml) as much as 18 subjects and another group was for patients with high CA-125 level (> 35 U/ml) as much as 53 subjects. The result of a bivariate analysis with an independent survival analysis (Cox's Regression) was the stage of disease ($p=0.005$, HR 4.827, CI 95% 1.623 – 14.355) and residual tumour ($p=0.029$, HR 2.605, CI 95% 1.101 – 6.161) were a survival prognosis factor. Multivariate analysis with a survival analysis (Cox's Regression) shows CA-125 level ($p=0.031$, HR 4.131, CI 95% 1.143 – 14.933) and menarche ($p=0.003$, HR 4.989, CI 95% 1.736 – 14.342) were significantly related with survival prognosis in EOC (Epithelial Ovarian Cancer) patients at Dr. Sardjito Hospital.

Conclusion: CA-125 level affects the survival rate of epithelial ovarian cancer patients in Dr. Sardjito Hospital. Besides the level of CA-125, there are other factors that affect the survival rate of epithelial ovarian cancer patients which is the stage of cancer, residual operation and age of menarche.

Keywords: CA-125 level, EOC, prognosis, survival.

ABSTRAK

Latar Belakang: Kadar CA-125 meningkat pada 50% pasien stadium I penyakit, 90% stadium II, 92% stadium III, 94% stadium IV penyakit kanker ovarium. Kadar CA-125 bukan penanda diagnostik untuk mendeteksi kanker ovarium, tetapi merupakan penanda tumor yang bermanfaat untuk memonitor perjalanan penyakit dan sebagai penanda prognostik.

Tujuan: Untuk mengetahui apakah kadar CA-125 sebelum operasi penderita kanker ovarium di RSUP Dr. Sardjito juga merupakan faktor yang berhubungan dengan prognosis *survival* penderitanya.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan kohort retrospektif.

Tempat penelitian: RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Hasil dan Pembahasan: Sebanyak 71 penderita kanker ovarium yang disertakan dalam penelitian ini sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Subyek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kadar CA-125 rendah (≤ 35 U/ml) sebanyak 18 subyek dan kelompok kadar CA-125 tinggi (> 35 U/ml) sebanyak 53 subyek. Dari

^{1,2,3} Departemen Obstetri dan Ginekologi FKMK Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

analisis bivariat dengan *survival* analisis (*Cox's Regression*) secara independen didapatkan stadium penyakit ($p=0,005$; HR 4,827; IK 95% 1,623-14,355) dan residu tumor ($p=0,029$; HR 2,605; IK 95% 1,101-6,161) merupakan faktor prognosis *survival* dari penderita EOC (*Epithelial Ovarian Cancer*). Dari analisis multivariat dengan *survival* analisis (*Cox's Regression*) didapatkan faktor yang berpengaruh terhadap *survival* penderita EOC di RSUP Dr. Sardjito baik secara statistik dan secara klinis adalah kadar CA-125 dengan ($p=0,031$; HR 4,131; IK 95% 1,143-14,933), dan menarche dengan ($p=0,003$; HR 4,989; IK 95% 1,736-14,342).

Kesimpulan: Kadar CA-125 berpengaruh terhadap *survival* penderita kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. Sardjito. Selain kadar CA-125, terdapat faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap *survival* penderita kanker ovarium epitelial yaitu stadium kanker ovarium, residu operasi, dan umur menarche.

Kata kunci: Kadar CA-125, EOC, prognosis, *survival*.

PENDAHULUAN

Kanker ovarium adalah tumor ganas ginekologi yang tidak mempunyai gejala klinis yang patognomonis dan akan berkembang secara diam-diam di dalam tubuh wanita hingga pada suatu waktu menimbulkan keluhan. Keluhan dapat berupa gangguan akibat desakan massa tumor pada organ-organ pelvis, atau akibat penyebaran kanker ke daerah rongga perut, hepar, usus, ginjal, omentum dan diafragma. Perkembangan secara diam-diam ini menyebabkan angka harapan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium cukup rendah dibandingkan kanker ginekologik lainnya.¹

Beberapa faktor yang mempengaruhi angka harapan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium adalah stadium penyakit, jenis histopatologi, terapi yang diberikan, residu tumor dan usia. Angka harapan hidup 5 tahun untuk kanker stadium I dan II adalah 95% dan untuk stadium III dan IV adalah 31%. Secara keseluruhan, angka harapan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium adalah 53%.² Angka harapan hidup ini berbeda jika dilihat menurut umur penderita. Penderita dengan usia kurang dari 50 tahun adalah sekitar 40% (secara keseluruhan), sedangkan untuk penderita dengan usia lebih dari 50 tahun adalah 15%. *The National Cancer Institutes*, menyebutkan bahwa angka harapan hidup 5 tahun penderita

kanker ovarium juga tergantung dari derajat diferensiasi sel tumor serta jenis histopatologisnya.³ Penatalaksanaan pertama dari kanker ovarium adalah pembedahan. Pembedahan dianggap optimal bila prosedur operasi dilakukan dengan residu tumor kurang dari 1 cm. Bila prosedur operasi tidak seluruhnya dilakukan maka operasi belum lengkap (*uncompleted staging*). Pada kanker ovarium stadium I C atau lebih diberikan kemoterapi ajuvan dalam bentuk kombinasi dengan maksud agar respon terapi lebih baik dan resistensi obat kecil tetapi efek samping lebih ringan. Kemoterapi kombinasi sebaiknya tidak bekerja pada siklus sel yang sama dan tidak mempunyai efek samping pada organ yang sama pula. Terapi ajuvan radiasi hanya diberikan pada kanker ovarium jenis disgerminoma dan pada wanita yang sudah tidak menginginkan anak. Pada penderita yang masih menginginkan anak maka terapi ajuvan yang diberikan adalah kemoterapi. Beberapa usaha lain dalam pengelolaan kanker ovarium telah dilakukan, tetapi hingga dekade terakhir ini masih belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Salah satu diantara penelitian yang telah dilakukan adalah dengan menggunakan CA-125 sebagai prediktor prognosis kanker ovarium.⁴ Perubahan kadar CA-125 dapat digunakan sebagai indikator yang dapat dipercaya untuk menilai respon atau progresi kanker ovarium

berdasar berbagai kriteria, akan tetapi CA-125 belum jelas diketahui perannya untuk diagnosis dan prognosis. Peran CA-125 sebagai metode skrining dan *follow up* rutin masih merupakan topik yang terus diteliti.⁵

CA-125 adalah protein yang didapat dalam darah pada berbagai keadaan termasuk pada kanker ovarium. Tes ini tidak cukup sensitif mendiagnosis stadium awal penyakit. Walaupun lebih dari 85% penderita kanker ovarium stadium lanjut terjadi kenaikan kadar CA-125 (>35 U/ml), ternyata hanya 50% yang mengalami kenaikan pada stadium awal penyakit. Selain itu peningkatan kadar CA-125 lebih dari 35 U/ml didapati pada 6% populasi tanpa menderita kanker ovarium.⁶ Meskipun pemeriksaan CA-125 tidak spesifik untuk mendiagnosis kanker ovarium namun potensial digunakan untuk menilai, memonitor, dan mengevaluasi respon terapi pada kanker ovarium. Penurunan kadar CA-125 secara serial menunjukkan adanya respon positif terhadap terapi dan sebaliknya.⁷ Kanker ovarium epitelial tipe serosa mengekspresikan CA-125 lebih tinggi secara bermakna dibanding tipe kanker ovarium epitelial lainnya. Angka harapan hidup 5 tahun yang lebih pendek secara bermakna didapatkan pada penderita kanker ovarium stadium III dan IV tanpa ekspresi CA-125 dibandingkan dengan yang ada ekspresi CA-125.⁸

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melihat hubungan kadar CA-125 praoperatif dengan prognosis *survival* kanker ovarium.

METODE

Penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan penelitian kohort retrospektif, untuk memperoleh cara dalam memprediksi *survival* penderita kanker ovarium di RSUP Dr. Sardjito dan mengetahui faktor-faktor lain yang mempengaruhi prognosis *survival* penderita kanker ovarium di RSUP Dr. Sardjito. Penelitian dilakukan dengan

mengambil data dari rekam medik sejak tahun 2007 sampai dengan 2011, kemudian *follow up* penderita diikuti sampai akhir tahun 2013. Subyek penelitian sebanyak 71 pasien dengan kriteria inklusi: penderita kanker ovarium yang sebelum operasi diperiksa kadar CA-125 darah, dilakukan operasi di RSUP Dr. Sardjito, mendapat kemoterapi di RSUP Dr. Sardjito, dan jenis kanker ovarium yang diperiksa adalah jenis tumor epitelial. Kriteria eksklusi adalah: penderita kanker ovarium tetapi didapat keganasan yang lain, tidak mendapat terapi lanjutan kemoterapi, dan alamat yang tidak lengkap atau tidak terjangkau komunikasi.

Variabel bebas penelitian adalah kadar CA-125 serum darah praoperatif. Variabel tergantung adalah kemampuan hidup (*survival*) penderita. Adapun variabel luar meliputi umur penderita, jumlah paritas, Body Mass Index (BMI), stadium kanker ovarium, jenis histopatologi, derajat diferensiasi, residu operasi, status menopause, menarche, dan jumlah kemoterapi.

Analisis univariat, bivariat dan multivariat digunakan dalam penelitian ini. *Uji chi-square* digunakan untuk mengetahui hubungan CA-125 dengan variabel luar. *Log rank test* digunakan untuk mengetahui hubungan CA-125 dengan *survival* penderita. Analisis bivariat dan multivariat dengan *survival* analisis (*Cox's regression*) digunakan untuk mengetahui hubungan semua variabel terhadap variabel tergantung (*survival*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan subyek penelitian sebanyak 71 subyek yang dibagi 2 kelompok yaitu kelompok kadar CA-125 tinggi sebanyak 53 subyek dan kelompok kadar CA-125 rendah sebanyak 18 subyek. Kelompok umur penderita kanker ovarium epitelial (EOC) di RSUP Dr. Sardjito pada kelompok umur >40 tahun sebanyak 71,8%, hal ini sesuai dengan epidemiologi kanker ovarium. Proporsi paritas kelompok nulipara dengan multipara hampir

sama yaitu berturut-turut 49,3% dan 50,7%. Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pasien yang belum menopause yaitu sebanyak 50,7%. Untuk yang kelompok menarche lebih banyak didapatkan pada kelompok < 15 tahun yaitu sebanyak 48 orang (67,6%). Stadium penderita EOC didapatkan 56,3% dalam keadaan stadium lanjut (stadium III dan IV), sedangkan penderita dalam stadium

awal (stadium I dan II) didapatkan sebanyak 43,7%. Jenis histopatologi yang paling banyak didapat pada penelitian ini adalah jenis serosum atau musinosum sebanyak 76,1%, dibandingkan dengan jenis endometrioid atau *clear cell* ca yaitu sebanyak 23,9%. Residu operasi yang optimal ditemukan pada 41 pasien (57,7%) dan yang tidak optimal sebanyak 30 pasien (42,3%).

Tabel 1. Analisis Bivariat dengan Uji *Chi-Square* hubungan antara variabel bebas (kadar CA-125) dengan variabel luar

Variabel	Kadar CA-125				OR	95 % CI	p
	≤ 35		> 35				
	n	%	n	%			
Umur penderita:							
• ≤ 40 tahun	6	8,5	14	19,7	1,393	0,439-4,419	0,573
• > 40 tahun	12	6,9	39	4,9			
Umur menarche:							
• < 15 tahun	11	15,5	37	52,1	0,680	0,223-2,071	0,496
• ≥ 15 tahun	7	9,9	16	22,5			
Paritas:							
• < 2	7	9,9	28	39,4	0,568	0,191-1,691	0,307
• ≥ 2	11	15,5	25	35,2			
BMI:							
• < normal (25kg/m ²)	14	19,7	39	54,9	1,256	0,354-4,465	0,724
• ≥ normal (25kg/m ²)	4	5,6	14	19,7			
Stadium penyakit:							
• Awal (I atau II)	8	11,3	23	32,4	1,043	0,356-3,063	0,938
• Lanjut (III atau IV)	10	14,1	30	42,3			
Jenis Histopatologi:							
• Serosum atau Musinosum	13	18,3	41	57,7	0,761	0,226-2,566	0,659
• Endometrioid atau <i>Clear Cell Ca</i>	5	7,0	12	16,9			
Derajat diferensiasi:							
• Baik	9	12,7	27	38,0	0,963	0,330-2,806	0,945
• Sedang atau buruk	9	12,7	26	6,6			
Residu operasi:							
• Optimal	9	12,7	32	45,1	0,656	0,224-1,924	0,441
• Tidak optimal	9	12,7	21	29,6			
Status menopause:							
• Belum menopause	13	18,3	23	32,4	3,391	1,057-10,880	0,035*
• Menopause	5	7,0	30	42,3			
Jumlah kemoterapi:							
• 0-2	3	4,2	12	16,9	0,683	0,169-2,762	0,592
• ≥3	15	21,1	41	57,7			

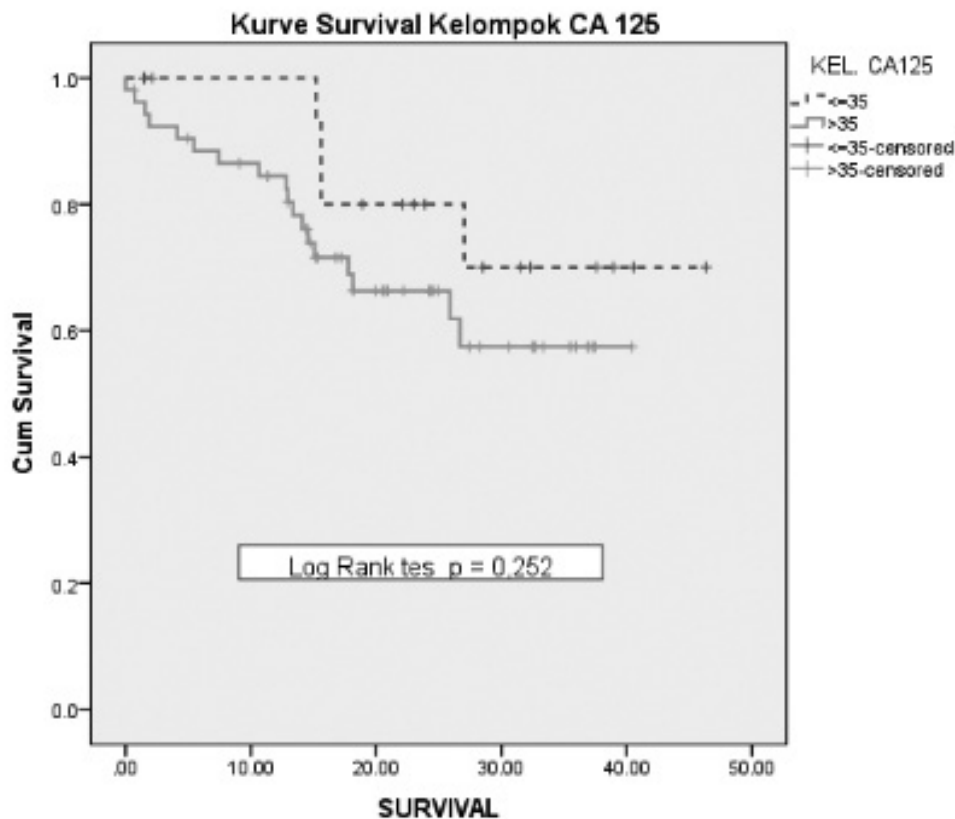
Keterangan: *bermakna ($p < 0,05$)

Dari hasil bivariat (tabel 1) variabel bebas dengan variabel terikat, didapatkan bahwa kelompok umur, kelompok menarche, kelompok paritas, kelompok status gizi (BMI), kelompok stadium penyakit, kelompok jenis histopatologi, kelompok derajat diferensiasi, kelompok residu operasi, dan jumlah kemoterapi secara

statistik dan secara klinis tidak ada hubungan yang bermakna dengan kelompok kadar CA-125 dimana $p > 0,05$ maupun $OR < 2$ dan $> 0,5$. Kelompok menopause terdapat hubungan secara statistik maupun secara klinis bermakna dengan kadar CA-125 dimana $p < 0,05$ dan $OR > 2$.

Tabel 2. Analisis bivariat dengan *Log Rank Test* untuk hubungan variabel bebas (CA-125) dengan variabel tergantung (*survival* penderita) pada penderita kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. Sardjito

Variabel	Case procesing summary				Log rank test	
	Event	%	Censor	%	X ²	p
Kadar CA 125						
• ≤35 U/ml	4	22,2	14	77,8	1,315	0,252
• >35 U/ml	18	34,0	35	66,0		



Gambar I. Kurva Kaplan-Meier *survival* penderita kanker ovarium epitelial berdasarkan kelompok kadar CA-125 (≤35 U/ml dan >35 U/ml)

Survival penderita EOC di RSUP Dr. Sardjito berdasarkan kelompok kadar CA-125 (kelompok ≤ 35 U/ml dan kelompok >35 U/ml) secara statistik tidak berbeda bermakna dimana dengan *Log Rank Test* $p = 0,252$ (Tabel 2 dan gambar 1).

Tabel 3. Analisis bivariat dan multivariat dengan *survival* analisis (Cox's regression)

Variabel	Analisis Bivariat		Analisis Multivariat	
	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>
CA 125				
• ≤ 35 U/ml	Ref. 1,868	0,260	Ref. 4,131	0,031*
• >35 U/ml	(0,630-5,538)		(1,143-14,933)	
Kelompok umur				
• ≤ 40 tahun	Ref. 1,938	0,216	Ref. 1,986	0,281
• > 40 tahun	(0,671-5,864)		(0,570-6,919)	
Menarche				
• < 15 tahun	Ref. 2,643	0,023*	Ref. 4,989	0,003*
• ≥ 15 tahun	(1,142-6,117)		(1,736-14,342)	
Paritas				
• < 2	Ref. 1,839	0,170	Ref 3,015	0,058
• ≥ 2	(0,771-4,384)		(0,962-9,442)	
Menopause				
• Belum menopause	Ref 0,870	0,744	Ref 0,615	0,341
• Menopause	(0,377-2,009)		(0,226-1,673)	
BMI				
• < 25 kg/m ²	Ref. 0,656	0,446	Ref. 0,579	0,368
• ≥ 25 kg/m ²	(0,222-1,939)		(0,176-1,904)	
Stadium penyakit				
• Awal (I atau II)	Ref. 4,827	0,005*	Ref. 4,567	0,065
• Lanjut (III atau IV)	(1,623-14,355)		(0,910-22,929)	
Jenis Histopatologi				
• Serosum atau musinosum	Ref 1,293 (0,527-	0,575	Ref. 0,600 (0,183-	0,400
• Endometrioid atau <i>Clear cell Ca</i>	3,175)		11,971)	
Derajat diferensiasi				
• Baik	Ref 2,214	0,083	Ref. 1,297	0,674
• Sedang atau buruk	(0,902-5,435)		(0,386-4,355)	
Residu tumor				
• Optimal	Ref 2,605	0,029*	Ref. 0,818	0,731
• Tidak optimal	(1,101-6,161)		(0,259-2,590)	
Jumlah kemoterapi				
• 0 - 2	Ref 1,011	0,985	Ref. 1,958	0,319
• ≥ 3	(0,340-3,002)		(0,522-7,321)	

Keterangan: *bermakna ($p < 0,05$)

Hasil analisis bivariat dengan *Cox's Regression* hubungan *survival* penderita EOC di RSUP Dr. Sardjito dengan kelompok-kelompok variabel luar didapat kelompok stadium penyakit, kelompok residu operasi, kelompok menarache berbeda bermakna dengan nilai p berturut-turut $p=0,005$, $p=0,029$, $p=0,023$. Kelompok variabel-variabel lain tidak berbeda bermakna dengan $p > 0,05$. Hasil analisis multivariat (*Cox's Regression*) pada tabel 3 didapatkan faktor atau variabel kelompok yang berpengaruh terhadap *survival* penderita EOC di RSUP Dr. Sardjito baik secara statistik dan secara klinis adalah kadar CA-125 dengan $p=0,031$ dan $HR=4,131$, menarache dengan $p=0,003$ dan $HR=4,989$. Faktor-faktor paritas dan stadium penyakit secara klinis berpengaruh bermakna dengan berturut-turut $HR=3,015$ ($p=0,058$) dan $HR 4,567$ ($p=0,065$).

Dari data penelitian ini didapatkan bahwa menarache, stadium penyakit, dan residu tumor secara independen merupakan faktor prognosis *survival* dari penderita EOC berturut-turut dengan $p=0,023$, $p=0,005$, $p=0,029$. Pada analisis multivariat (*adjusted* terhadap variabel lain) hanya status menarache yang bermakna sebagai faktor prognosis *survival* dengan $p=0,003$ (Tabel 6). Sejauh penelusuran literatur yang dilakukan tidak ada laporan yang menyebutkan bahwa menarache berhubungan dengan prognosis *survival* penderita EOC. Umur saat menarache biasanya berhubungan dengan risiko patogenesis terjadinya kanker ovarium. Tetapi di penelitian ini didapatkan menarache sebagai faktor prognosis *survival*, dimana usia menarache ≥ 15 tahun risiko kematian meningkat 4,989 kali lebih tinggi dibanding penderita yang usia menarache < 15 tahun. Pada penelitian ini didapatkan kadar CA-125 secara independen bukan merupakan faktor prognosis *survival*, tetapi pada analisis multivariat (*adjusted* analisis terhadap variabel lain) kadar CA-125 merupakan faktor prognosis *survival* penderita kanker ovarium dengan $HR 4,131$ dan

$p=0,031$ (Tabel 6). Kadar CA-125 pada penelitian ini diklasifikasikan menjadi 2 grup dengan *cut off point* 35 U/ml. Dengan demikian penderita EOC dengan kadar CA-125 > 35 U/ml risiko kematian 4,131 kali lebih besar dibanding penderita EOC dengan kadar CA-125 ≤ 35 U/ml.

Penelitian lain juga mendapatkan bahwa kadar CA-125 merupakan faktor prognosis *survival* untuk penderita EOC stadium I.⁹⁹ Review dari 15 penelitian menunjukkan bahwa kadar CA-125 meningkat pada 50% pasien dengan stadium I penyakit, 90% pada stadium II, 92% pada stadium III, dan 94% pada stadium IV penyakit.¹⁰ Dilaporkan juga bahwa terdapat korelasi positif antara peningkatan kadar serum CA-125 dan tingkat ekspresi CA-125 pada jaringan kanker ovarium epitelial. Pada kanker ovarium epitelial tipe serosum ekspresi CA-125 lebih positif bermakna dibanding tipe-tipe yang lain. CA-125 mungkin juga berperan dalam mengurangi sensitivitas sel-sel kanker terhadap terapi obat. Over ekspresi CA-125 telah ditunjukkan melindungi sel-sel dari efek obat-obat *genotoxic* seperti Cisplatin¹¹. Akan tetapi peneliti lain mendapatkan bahwa *survival* penderita kanker ovarium stadium III dan IV dengan tanpa ekspresi CA-125 dalam jaringan tumornya *survival*nya lebih pendek bermakna dibanding dengan pasien kanker ovarium stadium III dan IV dengan ekspresi CA-125 didalam jaringan tumornya.⁸ Stadium klinis selalu disebutkan sebagai faktor prognosis kanker yang paling penting. Kemampuan hidup 5 tahun relatif penderita kanker ovarium semua stadium adalah 53%, untuk stadium III dan IV adalah 31%, dan stadium I dan II adalah 95%.² Pada penelitian ini didapatkan bahwa stadium klinis secara independen merupakan faktor prognosis *survival* yang bermakna pada penderita EOC dengan $HR 4,827$ dan $p=0,005$, sedangkan pada *adjusted* analisis (multivariat analisis) stadium penyakit secara statistik tidak bermakna dengan $p=0,065$, akan tetapi secara klinis bermakna dengan

HR 4,567, hal ini disebabkan karena kekuatan penelitian yang kurang (Tabel 6).

Residu tumor dalam penelitian ini secara independen merupakan faktor prognosis *survival* penderita EOC dengan *HR* 2,605 dan $p=0,029$, akan tetapi pada *adjusted* analisis bukan merupakan faktor prognosis *survival* dengan *HR* 0,818 dan $p=0,731$. Hal ini mungkin masih bisa terjadi karena *HR* masih berada dalam kisaran *CI* (Tabel 6). Para peneliti menyebutkan bahwa residu tumor merupakan faktor prognosis *survival* pada pasien EOC stadium IV¹². Menurut Elstrand *et al.*, melaporkan bahwa diantara pasien-pasien EOC stadium IV yang dilakukan 1 kali operasi residual tumor merupakan faktor prognosis yang penting untuk *survival* secara keseluruhan (*overall survival*).¹³

Pada penelitian ini EOC sebagian besar terjadi pada usia >40 tahun sebanyak 71,8% dan 28,2% pada usia ≤40 tahun, penelitian lain melaporkan bahwa kanker ovarium 3-17% terjadi pada usia <40 tahun.¹⁴ Implikasi umur pada kanker ovarium umumnya tidak pasti. Walaupun kebanyakan studi menunjukkan bahwa wanita usia muda dengan kanker ovarium mempunyai *outcome* yang lebih baik dibandingkan wanita usia lebih tua karena mereka mempunyai stadium yang lebih rendah dan derajat diferensiasi tumor yang baik. Faktor paritas pada penelitian ini didapatkan bahwa penderita EOC dengan paritas lebih dari satu anak secara independen mempunyai risiko *survival* yang lebih rendah dibanding penderita dengan satu anak atau tanpa anak dengan *HR* 1,839 dan $p=0,170$, dan pada *adjusted* analisis didapatkan *HR* 3,015 dengan $p=0,058$. Walaupun secara statistik tidak bermakna tetapi secara klinis bermakna, hal ini karena kekuatan penelitian yang kurang. Sejauh penelusuran literatur, peneliti tidak mendapatkan pengaruh paritas terhadap *survival* penderita EOC.

Pada penelitian ini jumlah kemoterapi tidak berpengaruh terhadap prognosis *survival* baik secara independen maupun *adjusted* analisis dimana p berturut-turut $p=0,985$ dan $p=0,319$. Ini mungkin berkaitan dengan kadar CA-125 yang tetap persisten meningkat setelah kemoterapi sehingga prognosis penderita buruk.¹⁵ Faktor-faktor lain yang diteliti pada penelitian ini, seperti status menopause, BMI (status gizi), tipe histopatologi, dan derajat diferensiasi tidak berpengaruh terhadap *survival* penderita EOC.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa kadar CA-125 yang tinggi berhubungan dengan *survival* yang rendah pada penderita kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. Sardjito. Selain kadar CA-125, terdapat faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap *survival* penderita kanker ovarium epitelial yaitu stadium kanker ovarium, residu operasi, dan menarche.

Pemeriksaan kadar CA-125 perlu dilakukan terhadap penderita tumor ovarium karena kadar CA-125 mempunyai nilai untuk memprediksi prognosis (*survival*) penderita. Disarankan dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih banyak untuk dapat membuktikan faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap prognosis *survival* penderita kanker ovarium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Berek JS, Fu YS, Hacker NF. 2002. Ovarian Cancer in *Novak's Gynecology 13th Ed*, Williams & Wilkins, Pennsylvania; 1245-1320.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo P. 1998. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 48: 6-30.
3. Sloan J, Schwartz A, Qureshi F, Jacques S, Malone J, Munkarah A. 2003. Ovarian Cancer: Change in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades, *Am J Obstet Gynecol*; 189: 1120-7.
4. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. 2003. Survival and Prognostic Factor in Patients With Ovarian Cancer. *ACOG*; 101: 885-891.

5. Meyer T, Rustin GJ. 2000. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 82(9):1535-8.
6. Urban, N. 2003. Specific keynote: Ovarian cancer risk assessment and the potential for early detection. *Gynecol. Oncol.*, 88(Suppl. 1), S75-S79.
7. American Cancer Society. How many women get ovarian cancer? Cited. 2004. February 22, available at www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI.
8. Hogdall, EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer L, Kjaerbye-Thygesen A, Gayther S, Jacobs IJ, Hogdall CK. 2007. CA 125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA 125 in ovarian tumor patients from the Danish "Malova" ovarian cancer study. *Gynecol oncol*. 104(3):508-17.
9. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevela P. 1995. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 86: 259-64.
10. Jacobs I, Bast RC. 1999. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 4:1-12.
11. Boivin M, Lane D, Piche A, Rancourt C. 2009. CA-125 (MUC 16) tumor antigen selectivity modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis. *Gynecol Oncol*. 115 (3): 407-13.
12. Munkarah AR, Hallum AV, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN. 1997. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 64:13-17.
13. Elstrand MB, Sandstad B, Oksefjell H, Davidson B, Trope CG. 2012. Prognostic significance of residual tumor in patients with epithelial ovarian carcinoma stage IV i a 20 year perspective. *ACTA Obstet Gynecol Scan*, 91:308-17.
14. Rodriguez M, Nguyen HN, Averette HE, Steren AJ, Penalver MA, Harrison T, Sevin BU. 1994. National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer*. 73: 1245-50.
15. Gocze P, Vahrson H. 1993. Ovarian cancer antigen (CA-125) and ovarian cancer (clinical follow-up and prognostic studies). *Orv Hetil Hungarian*. 134 (17): 915-8.