

Laporan Penelitian**Hubungan kadar CA 125 dengan karakteristik klinis
*Diffuse Large B Cell Lymphoma*****Agung Dinasti*, Igor Hutabarat*, Thaufiq Boesoerie*,
Bethy S. Hernowo**, Rovina Ruslami*****

*Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher,

** Departemen/KSM Patologi Anatomi,

*** Departemen Ilmu Kedokteran Dasar/Divisi Farmakologi dan Terapi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran /Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin
Bandung**ABSTRAK**

Latar belakang: Kadar serum CA 125 telah diketahui mengalami peningkatan pada kasus limfoma non Hodgkin. Kegunaannya dalam menentukan prognosis, tingkat keparahan penyakit, dan *follow up* pasca terapi limfoma non Hodgkin telah banyak diteliti dan masih didapatkan hasil yang bervariasi. Saat ini belum diketahui mengenai kadar serum CA 125 pada kasus *diffuse large B cell lymphoma* (DLBCL) yang bermanifestasi di regio kepala dan leher. **Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar serum CA 125 dengan karakteristik klinis pada kasus DLBCL regio kepala dan leher. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang melibatkan 31 subjek penelitian dengan diagnosis DLBCL regio kepala dan leher. Dilakukan pencatatan karakteristik klinis dan penentuan kadar serum CA 125 dengan pemeriksaan Immunoasai dan kemudian dilakukan analisis statistik untuk menentukan hubungan antar variabel. **Hasil:** Didapatkan peningkatan kadar serum CA 125 pada stadium lanjut dengan $p < 0,001$. Analisis statistik terhadap kadar serum CA 125 dan Kadar *Lactic Dehydrogenase* (LDH) menunjukkan hubungan yang signifikan ($p = 0,018$) demikian juga hubungannya dengan skor *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dengan nilai $p = 0,001$. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar serum CA 125 dengan skor Prognostic International Index (IPI). **Kesimpulan:** Kadar serum CA 125 berhubungan bermakna dengan stadium klinis, kadar LDH dan Skor ECOG pada DLBCL yang bermanifestasi di regio kepala dan leher. Dengan demikian CA 125 dapat digunakan sebagai *marker* untuk memprediksi prognosis dan mendekati stadium lanjut kasus limfoma non Hodgkin.

kunci: CA 125, *Diffuse Large B cell Lymphoma*, Kepala dan leher**ABSTRACT**

Background: Serum CA 125 level has been known to increase in Non-Hodgkin Lymphoma cases. Many studies had elaborately researched the prognosis, disease severity and the follow up of Non Hodgkin Lymphoma cases using CA 125, yet the results had been varied. Up to now, serum CA 125 levels in cases of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) which manifest in the head and neck region, is still unclear. **Purpose:** To find out the correlation of serum CA 125 levels with clinical manifestations of DLBCL cases in the head and neck region. **Method:** A cross-sectional study involving 31 subjects diagnosed with DLBCL in the head and neck region. The clinical manifestations were recorded and serum CA 125 levels were obtained by Immunoassay examination. Statistical analysis was performed to determine the correlation between variables. **Results:** An increase in serum CA 125 levels at an advanced stage with $p < 0.001$. The statistical result of CA 125 serum levels and LDH levels showed a significant correlation ($p = 0.018$), as well as its significant correlation with the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, with $p = 0.001$. In this study there was no significant correlation between CA 125 serum levels and Prognostic International Index (IPI) scores. **Conclusion:** Serum CA 125 levels were significantly correlated with clinical stage, LDH level and ECOG score of DLBCL which manifested in the head and neck region. Therefore, CA 125 might be used as a marker to predict prognosis and to detect advanced disease in Non-Hodgkin Lymphoma cases.

Keywords: CA 125, Diffuse Large B cell Lymphoma, Head and Neck

Alamat korespondensi: Agung Dinasti. Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran /Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. Email: agung13015@unpad.ac.id

PENDAHULUAN

Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) merupakan subtype limfoma yang paling sering ditemukan pada regio kepala dan leher.¹ Prognosis DLBCL sangat dipengaruhi oleh stadium klinisnya, semakin awal diagnosis ditegakkan maka prognosinya semakin baik. Stadium DLBCL ditentukan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang yang seringkali tertunda akibat ketidak-tersediaan sarana dan prasarana. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar Cancer Antigen 125 (CA 125) berhubungan dengan progresivitas dan hasil akhir yang buruk pada limfoma non Hodgkin. Penelitian yang dilakukan Ashour dkk.² menyebutkan bahwa peningkatan kadar serum CA 125 dapat dijadikan sebagai suatu marka biologik yang memiliki reliabilitas yang baik untuk menentukan *staging* dan *re-staging* pada kasus limfoma. CA 125 adalah glikoprotein dengan berat molekul 220-kDa yang diproduksi oleh sel yang berasal dari epitel *celomic* traktus genitalis wanita, mukosa kolon, lambung, dan sel mesotelial membran serosa.³ CA 125 telah digunakan untuk menentukan prediksi dan prognosis pada kanker ovarium.⁴ Dari penelitian sebelumnya juga diketahui bahwa kadar serum CA 125 meningkat pada keganasan lain diantaranya keganasan pada saluran cerna dan pada limfoma.⁵ Peningkatan kadar serum CA 125 juga didapatkan pada kasus limfoma non Hodgkin terutama pada penderita dengan keterlibatan mediastinum ataupun peritoneum. Tetapi sampai saat ini belum ada penelitian yang mengungkapkan mengenai kadar serum CA 125 pada limfoma yang bermanifestasi pada regio kepala dan leher secara khusus.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar serum CA 125 dengan karakteristik klinis DLBCL pada regio kepala dan leher.

METODE

Penelitian ini dilakukan pada 31 orang pasien penderita *diffuse large B cell Lymphoma* (DLBCL) regio kepala dan leher yang ditentukan berdasarkan kriteria inklusi serta dilakukan pemeriksaan CA 125. Hasil histopatologi diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi *REAL/WHO*. Pada pasien dilakukan penentuan stadium menurut sistem Ann Arbor. Variabel IPI, kadar LDH, dan skor ECOG termasuk karakteristik klinis yang dinilai pada penelitian ini karena merupakan indikator standar yang banyak digunakan untuk menentukan prognosis pada kasus limfoma non Hodgkin.

Kadar serum CA 125 dinilai secara kuantitatif menggunakan *immunochemiluminiscent assay* dengan *ADVIA_Centaur analyzer of Siemens Medical Solutions Diagnostics* (NY, USA). CA 125 assay merupakan *two-site sandwich immunoassay* menggunakan *chemiluminometric direkt technology*, dimana digunakan dua buah antibodi tikus monoklonal yang spesifik untuk CA 125. Antibodi pertama ditujukan untuk domain antigenic M11 dan diberi label dengan acridinium ester, sedangkan antibody kedua ditujukan untuk domain antigenic CA 125 dan dilabeli dengan fluoresein. Terbentuk imunokompleks dengan CA 125 yang ditangkap menggunakan antibodi monoklonal antifluoresein tikus dan

dipasangkan pada partikel paramagnetik. Sensitivitas dan *range* dari *assay*-nya adalah 2 sampai 600 U/ml.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 31 kasus DLBCL di regio kepala dan leher yang datang ke poliklinik THT-KL RS. Hasan Sadikin, Bandung dan memenuhi kriteria inklusi.

Umur rata-rata subjek penelitian adalah 55 tahun. Subjek penelitian terdiri dari 15 pria (48,4%) dan 16 wanita (51,6%). Dua puluh tujuh (87%) subjek adalah stadium I-II. Terdapat 4 orang (13%) pada stadium III-IV. Serum CA-125 meningkat pada 6 patients (19%). Rerata kadar Serum LDH pada penelitian ini adalah 246,662 U/L. Berdasarkan skor Prognostic International Index (IPI) didapatkan bahwa sebanyak 16 (51,61%) termasuk pada kelompok skor IPI *low risk* dan hanya 1 orang yang termasuk

kedalam kelompok *high risk*. Sebanyak 90,3% subjek memiliki nilai skor ECOG <2.

Rerata kadar CA 125 pada penelitian ini adalah 32,414 (52,972). Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar CA 125 lebih tinggi pada stadium DLBCL yang lebih lanjut dibandingkan pada stadium awal dengan nilai $p < 0,001$. Kadar CA 125 pada penelitian ini diketahui memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar LDH dengan nilai $p = 0,018$. Pada penelitian ini juga didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar CA 125 dan nilai skor ECOG dengan $p = 0,001$.

DISKUSI

Penggunaan CA 125 sebagai *biomarker* untuk menentukan prognosis dan *followup* terapi pada kasus limfoma memiliki peran yang cukup menjanjikan. Beberapa penelitian telah menyebutkan bahwa CA 125 mengalami peningkatan pada kasus limfoma.^{5,6} Penelitian yang dilakukan oleh Memar

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	n = 31
Usia (tahun), rerata (SB)	55,81 (11,692)
Jenis kelamin, n(%)	
Laki-laki	15 (48,4)
Perempuan	16 (51,6)
Stadium	
I	22 (71)
II	5 (16,1)
III	2 (6,5)
IV	2 (6,5)
Serum LDH (mg/l), rerata (SB)	298,097 (246,662)
<i>International prognostic index</i> (%)	
<i>Low risk</i>	16 (51,6)
<i>Low intermediate risk</i>	8 (25,8)
<i>High intermediate risk</i>	6 (19,4)
<i>High risk</i>	1 (3,2)
Skor ECOG (%)	
<2	28 (90,3)
≥2	3 (9,7)

Tabel 2. Hubungan serum CA 125 dengan stadium tumor, serum LDH, Skor IPI, dan skor ECOG

Variabel	Jumlah pasien	Rerata CA 125 U/ml (SB)	p-value
Total pasien	31	32,414 (52,972)	
Stadium			
I	22	9,507 (6,387)	
II	5	39,020 (14,978)	< 0,001
III	2	102,150 (46,456)	
IV	2	198,150 (62,013)	
Serum LDH Usia (mg/l), rerata (SB)	31	32,414 (52,972)	
<i>International prognostic index (%)</i>			
<i>Low risk</i>	16	13,275 (13,457)	
<i>Low intermediate risk</i>	8	20,870 (40,300)	0,121
<i>High intermediate risk</i>	6	63,9167 (67,154)	
<i>High risk</i>	1	-	
Skor ECOG (%)			
<2	28	19,259 (26,663)	0,001
(≥2)	3	155,200 (86,353)	

dkk.⁷ menyebutkan bahwa peningkatan kadar serum CA 125 berhubungan dengan stadium yang lanjut, keterlibatan mediastinum, ukuran tumor yang besar, efusi, dan perluasan ektranodal dari limfoma non Hodgkin. Hal ini sesuai dengan penelitian yang kami lakukan dimana didapatkan hasil bahwa semakin lanjut stadium klinis, maka semakin tinggi kadar serum CA 125 pada penderita DLBCL di regio kepala dan leher ($p < 0,001$). Analisis terhadap hubungan kadar CA 125 dengan kadar LDH juga didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,018$. Yadaf dkk.⁸ menyebutkan bahwa peningkatan kadar LDH pada kasus limfoma non Hodgkin berhubungan dengan stadium lanjut dan prognosis yang buruk. Dengan diketahuinya hubungan antara kadar CA 125 dengan kadar LDH, maka dapat diasumsikan bahwa kadar CA 125 juga dapat digunakan sebagai *marker* biologis yang terpercaya dalam menentukan prognosis dan tingkat keparahan pada kasus DLBCL di regio kepala dan leher. Dari penelitian ini diketahui bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara skor IPI dengan kadar CA 125. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian

yang mendapatkan hasil bahwa CA 125 berhubungan dengan skor IPI.^{6,7} Walaupun demikian tidak semua peneliti sepakat dengan nilai prognostik CA 125 pada pasien dengan limfoma.⁹ Bonnet dkk.⁹ mendapatkan hasil bahwa kadar serum CA 125 memiliki kegunaan yang terbatas dalam menentukan prognosis dari limfoma. Hasil penelitian yang menarik disampaikan oleh Gutierrez dkk.⁶ yang mendapatkan data bahwa pasien dengan kadar CA 125 yang meningkat pada kategori risiko rendah menurut skor IPI masih memiliki prognosis yang buruk, sama seperti pasien pada kategori risiko tinggi. Perbedaan hasil ini kemungkinan disebabkan karena penggunaan nilai referensi CA 125 yang berbeda dan tidak mempertimbangkan variasi kadar CA 125 berdasarkan umur dan keadaan hormonal.⁹ Analisis hubungan kadar serum CA 125 dengan skor performa (ECOG) juga dilakukan pada penelitian ini. Didapatkan hasil bahwa kadar serum CA 125 berhubungan secara signifikan dengan skor ECOG. Semakin tinggi kadar serum CA 125 maka semakin buruk skor ECOG. Hal ini sesuai dengan berbagai penelitian yang menyebutkan bahwa peningkatan kadar

serum CA 125 berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit limfoma secara umum.¹⁰ Semakin lanjut stadium dan tingkat keparahan limfoma akan semakin berpengaruh terhadap skor performa penderita limfoma. Merujuk data yang didapatkan pada penelitian ini diketahui bahwa sebanyak 28 (90,3%) subjek penelitian memiliki skor ECOG <2. Keadaan ini sejalan dengan karakteristik subjek penelitian yang sebagian besar (27 subjek) berada pada stadium awal dimana pada stadium awal biasanya belum ada kendala dalam melakukan kegiatan sehari-hari.

Dari analisis data yang kami peroleh pada penelitian ini dapat diketahui bahwa kadar serum CA 125 pada kasus DLBCL di regio kepala dan leher mengalami peningkatan sejalan dengan stadium klinis, kadar LDH dan skor performa (ECOG). Hal serupa juga didapatkan pada berbagai penelitian terhadap kasus limfoma non Hodgkin yang bermanifestasi selain dari regio kepala dan leher.^{5,7,10} Dengan demikian dapat ditarik suatu kesimpulan bahwa kadar serum CA 125 pada kasus DLBCL regio kepala dan leher tidak memiliki perbedaan dengan kadar serum CA 125 pada limfoma yang bermanifestasi di regio lain.

Dari penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar serum CA 125 pada DLBCL regio kepala leher dengan stadium klinis, kadar LDH dan skor ECOG. Temuan ini menggambarkan bahwa kadar serum CA 125 dapat digunakan sebagai marker biologis untuk memprediksikan progresifitas DLBCL regio kepala dan leher. Diperlukan penelitian klinis dengan jangka waktu yang lebih panjang dan jumlah sampel yang lebih besar untuk menilai peranan CA 125 pada proses *follow up* dan dalam menentukan respons terapi DLBCL, sehingga didapatkan signifikansi CA 125 sebagai *tumor marker*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2001;92(5):519–25.
2. Ashour T, Qari M. Serum CA-125 correlates with staging, prognosis and survival of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). *Journal of Applied Hematology*. [original report]. 2010 July 1, 2010;1(1):36–42.
3. Zidan J, Hussein O, Basher W, Zohar S. Serum CA125: A Tumor Marker for Monitoring Response to Treatment and Follow-up in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist*. 2004 July 1, 2004;9(4):417–21.
4. Burki TK. CA-125 blood test in early detection of ovarian cancer. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):e269.
5. Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M. CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2005;27(1):51–5.
6. Gutiérrez A, Martínez-Serra J, Barceló B, Sampol A, Viñas L, González G, et al. Prognostic value of serum CA125 levels in diffuse large B-cell lymphoma: potential role of a new sex- and age-adjusted reference value. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2010;32(6p2):582–9.
7. Memar B, Aledavood A, Shahidsales S, Ahadi M, Farzadnia M, Raziee HR, et al. The Prognostic Role of Tumor Marker CA-125 in B-Cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Iranian journal of cancer prevention*. 2015 Jan-Feb;8(1):42–6.
8. Yadav C, Ahmad A, D'Souza B, Agarwal A, Nandini M, Ashok Prabhu K, et al. Serum Lactate Dehydrogenase in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Prognostic Indicator. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2016;31(2):240–2.

9. Bonnet C, Beguin Y, Fassotte M-F, Seidel L, Luyckx F, Fillet G. Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Haematology*. 2007;78(5):399–404.
10. Th Vlasveld L, A. M. Ermens A, A Sonnenberg A, Pauwels P. Elevated Serum CA-125 Concentrations Due to Expression by a Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 545–8 ed2000.