

Hubungan Kadar Serum Cancer Antigen-125 dengan Stadium Kanker Ovarium Tipe Epitel

Correlation between Serum Levels of Cancer Antigen-125 and Stages of Epithelial Type Ovarian Cancer

Della Ayu Lestari¹, Eva Rachmi¹, Andika Adi Saputra Achmad^{2,3,*}

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

²Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

³RSUD Abdoel Wahab Sjahranie, Samarinda, Indonesia

*Email Korespondensi: andika.adi.s@gmail.com

Abstrak

Kanker ovarium memiliki prognosis terburuk dari seluruh keganasan ginekologi pada wanita. Kesintasan lima tahun kanker ovarium hanya 30%–50% di Indonesia. Tipe histologis paling umum pada insidensi kanker ovarium adalah kanker ovarium tipe epitel (90%). Kanker ovarium masih menjadi salah satu kanker ginekologi paling mematikan karena belum ada teknik yang efektif untuk memprediksi stadium kanker ovarium. Akurasi CA-125 sebagai salah satu penanda tumor dalam menentukan stadium kanker ovarium masih menjadi perdebatan. Penelitian ini menganalisis hubungan antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda, yang dilakukan pada bulan Agustus hingga Desember 2023. Penelitian ini berupa observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Teknik pengambilan sampel melalui *purposive sampling*, dengan data sekunder berupa rekam medis. Sampel berjumlah 30 pasien. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *one way ANOVA*. Hubungan antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel secara keseluruhan adalah tidak bermakna ($p = 0,052$). Uji lanjut didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel, khususnya pada stadium I dan stadium III ($p = 0,027$).

Kata Kunci: Kadar Serum CA-125, Kanker Ovarium Tipe Epitel, Stadium

Abstract

Ovarian cancer has the worst prognosis of all gynecologic malignancies in women. The five-year survival rate for ovarian cancer is only 30%–50% in Indonesia. The most common histological type in ovarian cancer incidence is epithelial ovarian cancer (90%). Ovarian cancer is still one of the deadliest gynecological cancers because there is no effective technique for predicting the stage of ovarian cancer.

The accuracy of CA-125 as a tumor marker in determining the stage of ovarian cancer is still being argued. This study analyzes the relationship between serum CA-125 levels and the stage of epithelial type ovarian cancer at Abdoel Wahab Sjahranie Hospital Samarinda, which was conducted from August to December 2023. This research is an analytical observational with a cross-sectional approach. The sampling technique was purposive sampling, with secondary data in the form of medical records, sample totaled 30 patient. Bivariate analysis was carried out using the one way ANOVA test. The relationship between serum CA-125 levels and the stage of epithelial ovarian cancer was not significant overall ($p = 0.052$). Further tests revealed a significant difference between serum CA-125 levels and the stage of epithelial type ovarian cancer, especially at stage I and stage III ($p = 0.027$).

Keywords: Serum CA-125 Levels, Epithelial Type of Ovarian Cancer, Stage

Diterima: 12 Desember 2023

Disetujui: 19 Maret 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i3.2237>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Lestari, D. A., Rachmi, E., Achmad, A. A. S., 2024. Hubungan Kadar Serum Cancer Antigen-125 dengan Stadium Kanker Ovarium Tipe Epitel. *J. Sains Kes.*, 6(3). 378-384. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i3.2237>

1 Pendahuluan

Kanker ovarium sebagai salah satu kanker ginekologi tersering pada wanita menunjukkan prevalensi yang semakin meningkat. Peningkatan kasus di Asia Tenggara adalah sebesar 56,37% pada tahun 2020 (31.169 kasus) dibanding tahun 2012 (19,932 kasus). Sementara itu, di Indonesia juga terjadi peningkatan kasus pada tahun 2020 dibanding tahun 2012, yaitu sebesar 31,5% [1,2]. Kanker ovarium memiliki prognosis terburuk dari seluruh keganasan ginekologi pada wanita, dengan angka kesintasan lima tahun tergolong rendah, yaitu hanya 30%–50% di Indonesia [3,4]. Kesintasan lima tahun di negara lain, seperti Amerika Serikat dan Prancis juga masuk dalam rentang tersebut, yaitu sebesar 46% dan kurang dari 35% [5,6]. Pada tahun 2020, jumlah kematian kanker ovarium di dunia mencapai 207.252 kasus dan di Asia Tenggara 20.012 kasus. Kejadian di Indonesia pada tahun 2020

juga menunjukkan kecenderungan yang sama, dengan prevalensi 14.896 kasus dan jumlah kematian 9.581 kasus, serta kesintasan lima tahun sebesar 37,5% [2,7]. Tipe histologis paling umum pada insidensi kanker ovarium adalah kanker ovarium tipe epitel (90%). Sedangkan, subtipe yang umum terjadi adalah karsinoma serosa derajat tinggi (*high-grade serous carcinoma*) [8,9].

Prognosis dari pasien kanker ovarium dihubungkan oleh beberapa faktor, terutama stadium klinis. Stadium klinis turut menentukan tatalaksana selanjutnya [10]. Kesintasan lima tahun yang jauh lebih tinggi akan dicapai dengan semakin dininya kanker ovarium terdiagnosis. Hal ini berkaitan dengan efektivitas pengobatan yang lebih baik pada stadium awal [11,12]. Walaupun terdapat kemajuan dalam teknologi skrining, prosedur bedah, dan kemoterapi [13], kanker ovarium tetap menjadi salah satu kanker ginekologi

paling mematikan [2,13,14]. Hal ini karena kecenderungannya bersifat asimtomatik atau sering tidak ditemukan gejala yang jelas sehingga baru dapat terdiagnosis pada stadium lanjut [15,16].

Penetapan stadium kanker ovarium tipe epitel diupayakan melalui beberapa metode, yaitu Ultrasonografi (USG), *Computed Tomography* (CT), *Positron Emission Tomography* (PET) scan, dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), serta pemeriksaan histopatologis dan penanda tumor [17–19]. *Transvaginal sonography* (TVS) atau USG transvaginal merupakan lini pertama untuk diagnosis massa panggul yang konvensional [20]. Namun, banyak kanker ovarium agresif yang bermetastasis memiliki hasil yang normal pada pemindaian ultrasonografi oleh ahli ultrasonograf ginekologi level II berpengalaman. Hal ini terjadi karena kanker ovarium belum mencapai ukuran yang dapat dideteksi oleh TVS [21]. Selanjutnya, pemeriksaan biopsi adalah pemeriksaan penunjang yang penting untuk diagnosis stadium kanker ovarium. Akan tetapi, biopsi dapat memperburuk prognosis karena luka pada bagian tumor yang dibiopsi dapat mempercepat pertumbuhan kanker [22]. Sehubungan dengan itu, belum ada teknik yang efektif untuk memprediksi stadium kanker ovarium saat diagnosis [23]. Meskipun demikian, metode penetapan stadium yang tersedia saat ini diharapkan akan membantu dalam membangun strategi yang lebih baik [24], yakni lebih mudah, hemat biaya, serta mencapai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi [20,25].

Saat ini, masih sangat dibutuhkan penelitian prospektif yang mengevaluasi penanda tumor prediktif untuk stadium kanker ovarium [26]. Dari banyaknya penanda tumor protein serum pada kanker ovarium [27], yang kini dianggap paling menjanjikan adalah *cancer antigen-125* (CA-125) [14]. Kadar serum CA-125 adalah penanda tumor yang paling umum digunakan dan sebagai penanda tumor *gold standart* untuk mendiagnosis kanker ovarium [28,29]. Walaupun memiliki banyak keterbatasan, CA-125 adalah penanda kanker ovarium yang paling diakui dan menggunakan sumber yang relatif noninvasif seperti serum [30].

Penelitian terhadap perbandingan kadar serum CA-125 pada berbagai stadium kanker ovarium menunjukkan peningkatan pada 50% pasien dengan stadium I, 90% pada stadium II, 92% pada stadium III, dan 94% pada stadium IV. Di samping itu, kadar CA-125 meningkat pada sekitar 80% kanker ovarium tipe epitel, tetapi hanya 50%–60% pada stadium awal [31]. Dalam kaitannya dengan stadium klinis, hasil kadar serum CA-125 pada stadium awal masih kontroversial karena beberapa variabel perlu dipertimbangkan [32]. Kadar serum CA-125 dapat meningkat di masa menstruasi atau pada kondisi endometriosis, peritonitis, sirosis, tuberkulosis, radang panggul, dan lainnya [33,34]. Oleh karena itu, seberapa akurat CA-125 sebagai penanda dalam menentukan stadium dan bagaimana menggunakannya secara optimal masih diperdebatkan [35].

Kanker ovarium sebagai salah satu kasus serius berupa keganasan membutuhkan pelayanan dokter spesialis maupun subspesialis. RSUD Abdoel Wahab Sjahranie merupakan rumah sakit rujukan nasional atau tipe A yang umumnya menjadi pusat rujukan dari kasus-kasus serius, khususnya wilayah Kota Samarinda dan sekitarnya di Provinsi Kalimantan Timur. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie, Samarinda, Kalimantan Timur.

2 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, yang dilaksanakan di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda. Penelitian dilakukan pada bulan Agustus – Desember 2023 dan pengambilan data dilakukan pada bulan Oktober – November 2023. Penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dalam pengambilan sampel dan didapatkan 30 pasien yang sesuai kriteria penelitian. Data diperoleh dari data sekunder, yaitu rekam medis pasien kanker ovarium tipe epitel di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda. Data ini diolah melalui empat tahapan, yakni *editing*, *coding*, *entri*, dan *cleaning* data. Kemudian, data diolah menggunakan *Software Microsoft Excel 2019*,

dan IBM SPSS Statistics 25. Penyajian data ditampilkan dalam bentuk tabel dan narasi. Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan analisis bivariat untuk menguji hipotesis dari variabel stadium kanker ovarium tipe epitel dan kadar serum CA-125. Analisis bivariat ini menggunakan kriteria objektif untuk variabel stadium kanker ovarium pada 4 kelompok, yaitu stadium I, stadium II, stadium III, dan stadium IV. Sementara itu, kadar CA-125 dipaparkan dengan data numerik. Hipotesis diuji dengan *one way* ANOVA. Uji lanjut berupa uji *post hoc* untuk mengidentifikasi perbedaan antarkelompok.

3 Hasil dan Pembahasan

Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel, dengan $p = 0,052$ ($p \geq 0,05$).

Tabel 1 Hasil Uji Komparasi *One Way* ANOVA

No	Stadium Kanker Ovarium Tipe Epitel	Kadar Serum CA-125 (U/mL)		Total		p value
		Mean	± SD	n	%	
1.	Stadium I	157,563	99,703	7	23,33	0,052
2.	Stadium II	2199,570	1542,686	4	13,33	
3.	Stadium III	1316,137*	1380,582	15	50	
4.	Stadium IV	1696	2279,511	4	13,33	
Total				30	100	

* : berbeda bermakna dengan stadium I (berdasarkan uji *post hoc*)

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda menurut uji *one way* ANOVA, dengan p value keseluruhan 0,052. Hasil penelitian ini sejalan dengan [36] yang menyatakan hubungan tidak bermakna secara keseluruhan antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel, dengan p value antarstadium masing-masing adalah 0,08; 0,113; dan 0,847 [36]. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian di RSUP Dr. Sardjito [32] dan penelitian di Meksiko [37], yang menunjukkan hubungan bermakna antara kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel secara keseluruhan [32,37].

Analisis lanjut melalui uji *post hoc* menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kadar serum CA-125 pada stadium I dengan kadar serum CA-125 pada stadium III, yaitu terjadi peningkatan kadar serum CA-125 pada stadium III dibanding stadium I (p value = 0,027). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di RSUP Sanglah Denpasar, dengan p value = 0,001 [38].

Berdasarkan hasil penelitian, tidak adanya hubungan kadar serum CA-125 dengan stadium kanker ovarium tipe epitel secara keseluruhan mungkin disebabkan oleh keberadaan faktor lain misalnya status premenopause dan IMT berlebih. Oleh karena itu, kadar serum CA-125 mungkin sangat meningkat pada stadium awal. Selain itu, faktor lainnya seperti tingginya konsumsi kafeina, merokok, riwayat histerektomi, penurunan berat badan, peningkatan usia, serta kondisi osteoporosis, osteoarthritis, dan hiperkolesterolemia memungkinkan pasien memiliki kadar serum CA-125 lebih rendah pada stadium lanjut [14,39–41]. Kadar serum CA-125 juga mungkin dipengaruhi oleh subtipe histologis kanker ovarium tipe epitel. Penelitian [42] melaporkan bahwa kadar serum CA-125 pada kasus kanker ovarium meningkat 85% pada subtipe *serous*, 65% pada *endometrioid*, dan 40% pada *clear cell*, tetapi hanya meningkat 12% pada *mucinous* [42].

Pada hasil penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar serum CA-125 pada stadium I dengan kadar serum CA-125 pada stadium III karena sesuai dengan teori yang ada. Stadium kanker ovarium menggambarkan penyebaran tumor yang terjadi dan akan menentukan prognosis pasien kanker ovarium tipe epitel [43]. Tumor pada stadium I terbatas pada ovarium atau *tuba fallopi*, sedangkan pada stadium III telah menyebar ke peritoneum di luar pelvis dan/atau metastasis ke limfonodi retroperitoneal [44]. Mekanisme CA-125 dalam memengaruhi prognosis mungkin berhubungan dengan promosi metastasis sel kanker ke lokasi lain. Banyak molekul lain yang dapat berinteraksi dengan MUC16. Ini termasuk *mesothelin*, *siglec-9*, *E-* dan *P-selectin*, serta *Galectin-1* dan 3 [14,45]. Dalam hal ini, perkembangan dan regresi kanker ovarium tipe epitel (stadium) dikaitkan dengan peningkatan dan penurunan kadar serum CA-125 [45].

Sementara itu, perbedaan kadar serum CA-125 antara stadium lainnya yang tidak bermakna dalam penelitian ini belum dapat dijelaskan oleh peneliti, serta sejauh ini tidak diperoleh penelitian yang mendukung. Selain itu, standar deviasi dari kadar serum CA-125 pada penelitian ini tampak sangat besar. Hal ini menunjukkan kadar serum CA-125 pada suatu stadium memiliki variasi yang terbilang besar, terutama pada stadium III dan IV yang memiliki standar deviasi melebihi nilai rata-ratanya. Standar deviasi yang besar menunjukkan bahwa variasi data tinggi, yang berarti konsistensi kadar CA-125 pada stadium III dan IV rendah. Oleh karena itu, variasi kadar serum CA-125 pada tiap stadium kanker ovarium tipe epitel perlu dieksplorasi lebih lanjut.

Pemeriksaan kadar serum CA-125 adalah penanda tumor prediktif pada kanker ovarium yang bergantung pada sifat atau stadium penyakit. Kombinasi antara pemeriksaan kadar serum CA-125 dengan pemeriksaan penanda tumor lainnya dapat memberikan manfaat yang lebih baik dalam pemeriksaan, terutama sebagai pemantauan proses penyakit. Dengan demikian, pemilihan kombinasi penanda tumor yang tepat dapat meningkatkan akurasi penetapan keparahan (stadium) kanker ovarium [46].

4 Kesimpulan

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar serum CA-125 memiliki perbedaan bermakna pada stadium I dan stadium III kanker ovarium tipe epitel, tetapi secara keseluruhan tidak terdapat hubungan yang bermakna.

5 Pernyataan

5.1 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

5.2 Kontribusi Penulis

Penulis 1: sebagai penulis utama dalam penelitian ini, baik penulisan, pengambilan data, pengolahan data, dan pelaporan data.

Penulis 2: sebagai peninjau dan pemberi masukan, terutama dalam hal penulisan, metodologi, dan proses penelitian hingga pelaporan.

Penulis 3: sebagai peninjau dan pemberi masukan, terutama mengenai teori dalam penelitian ini serta mendukung proses pelengkapan data yang diperlukan.

5.3 Etik

Nomor SK Etik: 239/KEPK-AWS/X/2023 dari RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda

5.4 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan, finansial, atau lainnya.

6 Daftar Pustaka

- [1] Zhang Y, Luo G, Li M, Guo P, Xiao Y, Ji H, et al. Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-14.
- [2] Globocan. The Global Cancer Observatory: All Cancer [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>
- [3] Harsono AB. Kanker Ovarium: "The Silent Killer." *Indones J Obstet Gynecol Sci*. 2020;3(1):1-6.
- [4] Reza H, Andriani NA, Suwanti SA. Karakteristik Klinis Dan Histopatologi Kanker Ovarium Epitelial Yang Menjalani Operasi Di RSUD Dr. Sardjito. 2022;13(4):397-402.
- [5] Tanha K, Mottaghi A, Nojomi M, Moradi M, Rajabzadeh R, Lotfi S, et al. Investigation on factors associated with ovarian cancer: an umbrella review of systematic review and meta-analyses. *J Ovarian Res* [Internet]. 2021;14(1):1-17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00911-z>
- [6] Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):41-9.
- [7] Globocan. The Global Cancer Observatory: Indonesia [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
- [8] Ruiz MP, Morales-Ramirez PB, Dziadek OL, Algren SD. Epithelial ovarian cancer and type of peritoneal insult: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;205:170-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.494>
- [9] Gaitskell K, Green J, Pirie K, Barnes I, Hermon C, Reeves GK, et al. Histological subtypes of

- ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer*. 2018;142(2):281–9.
- [10] Lahmuddin T, Maulani H, Musa Z, Saleh I. Korelasi Antara Overekspresi p53 Dengan Derajat Histopatologi Dan Stadium Klinis Karsinoma Ovarium. 2015;2(3):267–75.
- [11] Assidi M. High N-Cadherin Protein Expression in Ovarian Cancer Predicts Poor Survival and Triggers Cell Invasion. *Front Oncol*. 2022;12(April):1–10.
- [12] Menon U, Karpinskyj C, Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):909–27.
- [13] Ali AT. Towards prevention of ovarian cancer. *Curr Cancer Drug Targets [Internet]*. 2018;(18):522–37. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ccdt/2018/00000018/00000006/art00004>
- [14] Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. Ca125 and ovarian cancer: A comprehensive review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):1–29.
- [15] Gea IT, Loho MF, Wagey FW. Gambaran jenis kanker ovarium di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-Clinic*. 2016;4:2–6.
- [16] Batool A, Rathore Z, Jahangir F, Javeed S, Nasir S, Chughtai AS. Histopathological Spectrum of Ovarian Neoplasms: A Single-Center Study. *Cureus*. 2022;14(November 2020).
- [17] Doroudi M, Kramer BS, Pinsky PF. The bimanual ovarian palpation examination in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: Performance and complications. *J Med Screen*. 2017 Dec;24(4):220–2.
- [18] Openshaw MR, McVeigh TP. Non-invasive Technology Advances in Cancer—A Review of the Advances in the Liquid Biopsy for Endometrial and Ovarian Cancers. *Front Digit Heal*. 2020;2(December):1–15.
- [19] Suastari NMP. Pemeriksaan Radiologi untuk Deteksi Kanker Payudara. *Cermin Dunia Kedokt [Internet]*. 2018;45(4):226–9. Available from: <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/837/593%0Ahttp://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/837>
- [20] Bast RC, Lu Z, Han CY, Lu KH, Anderson KS, Drescher CW, et al. Biomarkers and strategies for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(12):2504–12.
- [21] Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]*. 2020;65:32–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010>
- [22] Sabaruddin H, Ferry A. Korelasi Tumor Marker Cancer Antigen(CA-125) terhadap kadar Hemoglobin, Leukosit, dan Platelet Limfosit Ratio pada Pasien Kanker Ovarium di RSUD ULIN Banjarmasin. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2018;7(1):93–106.
- [23] Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):61–85.
- [24] Merritt MA, De Pari M, Vitonis AF, Titus LJ, Cramer DW, Terry KL. Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1406–17.
- [25] Elias KM, Guo J, Bast RC. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):903–14.
- [26] Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672–705.
- [27] Mukama T, Fortner RT, Katzke V, Hynes LC, Petrera A, Hauck SM, et al. Prospective evaluation of 92 serum protein biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(9):1301–9.
- [28] Wijaya R, Murti K, Hafy Z. Hubungan Kadar CA-125 dengan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium pada Penderita yang Dirawat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2013-2016. *Maj Kedokt Sriwij [Internet]*. 2017;49(4):197–204. Available from: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/8526>
- [29] Aditiyono AA, Harsono AB, Susanto H. Ca 125 Dan Risk of Malignancy Index (RMI)2 Sebagai Prediktor Keganasan Tumor Ovarium Tipe Epitel. *Mandala Heal*. 2018;11(1):18.
- [30] Bonifácio VDB. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1219(18):355–63.
- [31] Pradjatmo H. Impact of preoperative serum levels of CA 125 on epithelial ovarian cancer survival. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(4):1881–6.
- [32] Morales-Vásquez F, Pedernera E, Reynaga-Obregón J, López-Basave HN, Gómora MJ, Carlón E, et al. High levels of pretreatment CA125 are associated to improved survival in high grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res [Internet]*. 2016;9(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-016-0247-6>

- [33] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):1-9.
- [34] Xu M, Wang B, Shi Y. Borderline ovarian tumor in the pediatric and adolescent population: a clinopathologic analysis of fourteen cases. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2020;13(5):1053-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32509078><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7270684>
- [35] Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, Sundfeldt K. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013;131(1):52-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.094>
- [36] Osman N, O'Leary N, Higgins MJ, Barrett N, Wallis F, Gupta KHRK. Correlation of serum CA125 levels with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;25(18):245-7. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.16066?role=tab
- [37] Prajatmo H, Siswishanto R, Prawitasari S. Hubungan Kadar CA-125 Praoperatif terhadap Prognosis Survival Penderita Kanker Ovarium Epitelial di RSUP Dr. Sardjito. *J Kesehatan Reproduksi.* 2018;5(1):15-23.
- [38] Pamaron IBR. Perbedaan Kadar Cancer Antigen-125 dan Human Epididimis-4 Pada Kanker Ovarium Tipe Epitelial Stadium I, Stadium II, dan Stadium III. Universitas Udayana; 2016.
- [39] Gandhi T, Zubair M, Bhatt H. Cancer Antigen 125 [Internet]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562245/>
- [40] Hu X, Zhang J, Cao Y. Factors associated with serum CA125 level in women without ovarian cancer in the United States: a population-based study. *BMC Cancer* [Internet]. 2022;22(1):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09637-7>
- [41] Kim JH, Park BR, Yang WJ. Dilution effect of serum CA125 and CA19-9 over a cutoff value, according to obesity. *Int J Biol Markers.* 2015;30(1):e122-6.
- [42] Darwizar BD, Nyarumenteng G, Winarno A, Hasan R, Bandung S. CA-125 Prediktor Sitoreduksi pada Pasien Kanker Ovarium Tipe Epitel. *Indones J Obstet Gynecol Sci.* 2023;6:255-62.
- [43] Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Turner JR, editor. Philadelphia: Elsevier; 2021. 1377 p.
- [44] Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2021;23(5):961-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02545-x>
- [45] Wang Q, Feng X, Liu X, Zhu S. Prognostic Value of Elevated Pre-treatment Serum CA-125 in Epithelial Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12(April):1-10.
- [46] Nazmeen A, Maiti S, Mandal K, Roy SK, Ghosh TK, Sinha NK, et al. Better Predictive Value of Cancer Antigen125 (CA125) as Biomarker in Ovary and Breast Tumors and its Correlation with the Histopathological Type/Grade of the Disease. *Bentham Sci* [Internet]. 2017;13(8):796-804. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/82989>