

## Analisis Biaya dan Manfaat Pemeriksaan CA 15-3 dalam Diagnostik dan Pemantauan Kanker Payudara di Era BPJS

I Gede Budhi Setiawan\*, Putu Anda Tusta Adiputra

Divisi Bedah Onkologi, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar.

\*Penulis korespondensi: [dhiwans@hotmail.com](mailto:dhiwans@hotmail.com).

### ABSTRAK

**Tujuan:** Untuk menganalisa penggunaan sistem pembiayaan berdasarkan tarif INA-CBGs dalam penentuan rencana diagnosis, terapi dan monitoring agar pasien mendapat pelayanan terbaik dengan biaya seminimal mungkin. Salah satu yang perlu dipertimbangkan adalah peran pemeriksaan penanda tumor CA 15-3. **Metode:** Dilakukan telaah artikel untuk mengetahui peran dan manfaat penanda tumor CA 15-3, dibandingkan dengan biaya yang diperlukan untuk pemeriksaan pasien berdasarkan penelitian terbaru saat ini, guideine, pedoman nasional pelayanan kedokteran dan aturan tarif INA-CBGs. **Hasil:** Studi mengenai CA 15-3 memiliki hasil yang bervariasi sebagai pemeriksaan untuk menunjang diagnosis, penentuan *staging*, monitoring respon terapi, dan prognosis pasien. Berdasarkan *guideline* saat ini, CA 15-3 bukan merupakan penanda tumor yang utama pada kanker payudara dan hasil pemeriksaan CA 15-3 saja tidak dapat digunakan sebagai pedoman diagnosis, monitoring terapi, dan penentu pilihan terapi pada pasien. Biaya pemeriksaan CA 15-3 sebesar 285.000 rupiah cukup terjangkau untuk dilakukan, namun tetap merugikan bila hasil pemeriksaan tidak mempengaruhi diagnosis, monitoring, prognosis, dan pilihan terapi pasien. **Simpulan:** Bukti yang ada saat ini menunjukkan bahwa tidak diperlukan pemeriksaan CA 15-3 pada kanker payudara mengingat diagnosis, monitoring, prognosis dan terapi tidak dipengaruhi oleh hasil CA 15-3 yang diperoleh.

**Kata kunci:** CA 15-3, kanker payudara, INA-CBGs, penanda tumor.

**DOI:** <https://doi.org/10.24843/JBN.2023.v07.i01.p04>

### ABSTRACT

**Aim:** To analyze the use of a financing system based on the INA-CBGs in determining the diagnosis, therapy and monitoring plans so that patients receive the best service at the minimum possible cost. One thing to consider is the role of examining the tumor marker CA 15-3. **Methods:** An article review was conducted to determine the role and benefits of the tumor marker CA 15-3, compared to the costs required for patient examinations based on the latest current research, guidelines, national guidelines for medical services and INA-CBGs fare rules. **Results:** Studies on CA 15-3 have varied results as an examination to support the diagnosis, determine the stage, monitor response to therapy, and patient prognosis. Based on current guidelines, CA 15-3 is not the main tumor marker in mammary cancer and the results of CA 15-3 alone cannot be used as a guideline for the diagnosis, monitoring of therapy, and determining the choice of therapy in patients. The CA 15-3 examination fee of 285,000 rupiahs is quite affordable, but it is still detrimental if the examination results do not affect the patient's diagnosis, monitoring, prognosis, and treatment choices. **Conclusion:** Current evidence indicates that there is no need for CA 15-3 testing in breast cancer since diagnosis, monitoring, prognosis and therapy are not affected by the CA 15-3 results obtained.

**Keywords:** CA 15-3, breast cancer, INA-CBGs, tumor markers.

## PENDAHULUAN

Pada pasien dengan kanker payudara penanda tumor menjadi hal penting yang digunakan sebagai salah satu cara *non-invasive* dalam hal mengevaluasi respon terapi, rekurensi, dan prognosis dari kanker payudara. Salah satu diantaranya adalah marker *Cancer Antigen 15-3* (CA 15-3). CA 15-3 adalah glikoprotein yang dapat ditemukan pada beberapa tempat diantaranya payudara, paru, pankreas, ovarium, dan kolorektal.<sup>1</sup> CA 15-3 merupakan suatu musin yang pada sel yang mengalami keganasan yang akan diekspresikan secara berlebihan, dimana akan meningkat lebih dari 30U/mL pada keadaan keganasan, seperti pada kanker payudara.<sup>2</sup>

CA 15-3 adalah pemeriksaan yang memungkinkan deteksi sirkulasi antigen MUC-1 dalam darah tepi. Menurut Rekomendasi *American Society Of Clinical Oncology* (ASCO) tahun 2007, CA 15-3 mendukung relevansi prognostik penanda sirkulasi ini pada kanker payudara stadium awal. Meskipun ada kemungkinan bahwa penanda tumor serum CA 15-3 memiliki nilai prognostik, perannya dalam pengelolaan kanker payudara stadium awal tidak jelas dan belum diketahui secara pasti.<sup>3</sup>

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa peningkatan CA 15-3 secara primer dan/atau setelah mendapatkan terapi adjuvant dapat memprediksi kekambuhan rata-rata 5 hingga 6 bulan sebelum gejala atau tes lain.<sup>3</sup> Pemeriksaan CA 15-3 tidak disarankan untuk pemeriksaan awal pada kanker payudara, karena CA 15-3 dinilai kurang sensitif pada tahap awal kanker payudara. Nilai CA 15-3 akan meningkat sesuai derajat klinis kanker payudara, nilai akan semakin meningkat apabila ada metastasis sehingga penggunaan CA 15-3 serum digunakan untuk mengetahui apakah ada kemungkinan terjadi metastasis atau tidak.<sup>4</sup> Dari beberapa data diatas maka

penulis tertarik untuk membahas lebih lanjut tentang manfaat pemeriksaan CA 15-3 dalam diagnostik dan pemantauan kanker payudara.

## Fungsi Diagnostik dan Pemantauan CA 15-3

Penelitian yang dilakukan oleh Fejzic, dkk tahun 2015, adanya peningkatan kadar CA 15-3 serum pada penderita kanker payudara dengan metastasis jauh.<sup>2</sup> Pada penelitian Geng, dkk tahun 2014 menyebutkan bahwa ada peningkatan kadar CA 15-3 serum pada hampir dari setengah pasien dengan metastasis tunggal kanker payudara dari total 136 pasien. CA 15-3 merupakan glikoprotein yang ada pada permukaan sel tumor, glikoprotein ini memiliki potensi sebagai alat diagnosis, prognosis, monitor terapi, dan predictor kekambuhan setelah operasi dan kemoterapi.<sup>5</sup>

*The European Group on Tumor Markers* (EGTM) merekomendasikan penentuan kadar serum CA 15-3 selama tindak lanjut pasien kanker payudara yang dirawat. EGTM mendefinisikan peningkatan yang signifikan dalam konsentrasi penanda tumor jika nilainya meningkat setidaknya 25% dibandingkan dengan nilai referensi. Sebuah komparatif studi CEA dan CA 15-3 menunjukkan bahwa CA 15-3 adalah penanda yang lebih sensitif daripada CEA. Frekuensi kedua penanda paling besar pada pasien dengan lesi metastatik di hati. Peningkatan level penanda CEA dan CA 15-3 dapat dideteksi rata-rata 3-8 bulan sebelum diagnosis klinis kanker payudara yang telah mengalami metastasis secara definitif. Tes untuk penentuan antigen tumor dalam serum telah terbukti menjadi alat yang berguna untuk memantau pengobatan respon pada pasien kanker payudara.<sup>2</sup>

Prof. DR. A Georgopoulos dari Universitas Vienna mengevaluasi nilai sensitifitas CA 15-3 adalah 94,5% dan spesifitasnya 95,2%. Sedangkan pada penelitian Dr. Shuan Zahou, MD dari *Shandong Tumor Hospital* &

*Institute* menunjukkan bahwa CA 15-3 berguna sebagai pemeriksaan dini untuk pasien risiko tinggi sebaik mammogram.<sup>6</sup> Pada penelitian Wojtacki J, dkk, pada 77 pasien dengan tumor payudara non-malignant dan 83 pasien dengan kanker payudara primer sebelum pengobatan apapun. Sensitivitas dan spesifisitas CA 15-3 adalah masing-masing 19,3% dan 94,8%. Nilai prediksi positif dan negatif adalah 80,0% dan 52,1%. Nilai rata-rata CA 15-3 secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan tumor payudara jinak dibandingkan dengan kelompok kanker payudara. Sehingga kadar serum CA 15-3 pada pasien kanker payudara dalam hubungannya dengan stadium klinis diperoleh hasil persentase hasil positif yang lebih tinggi diamati pada pasien dengan kanker yang lebih lanjut. Stadium I-0%, Stadium II-10,6%, Stadium III-29,6 %, dan Stadium IV-100,0%.<sup>7</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Meliha MU, dkk, dilakukan studi komparatif antara CA 15-3 dan CEA dan pada penelitian ini diperoleh hasil perbandingan Sensitivitas CA 15-3 dan tingkat CEA adalah 82,1% dan 88,3%, sedangkan spesifisitasnya adalah 47,3% dan 46,2%.<sup>8</sup>

Dari keseluruhan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa CA 15-3 berguna sebagai penanda tumor untuk diagnosis dini metastasis, dan peningkatannya dikaitkan dengan parameter klinikopatologis yang buruk pada pasien kanker payudara. Pemeriksaan CA 15-3 dianggap sebagai cara yang murah dan dapat diakses untuk memprediksi prognosis kanker payudara dan dapat bermanfaat juga sebagai alat diagnostik pada kanker payudara terutama yang sudah mengalami metastasis.

### **Posisi Ca 15-3 pada guideline internasional (NCCN) dan Nasional**

Pada *Guidelines American Society of Clinical Oncology (ASCO)* tahun 2007, Terdapat beberapa hasil rekomendasinya, diantaranya:<sup>3</sup>

1. Pemeriksaan CA 15-3 sebagai skrining, diagnostik, atau pemeriksaan staging tidak direkomendasikan.
2. Pemeriksaan CA 15-3 untuk memantau kekambuhan pasien setelah terapi kanker payudara primer tidak direkomendasikan
3. Sedangkan untuk kontribusi pada keputusan mengenai terapi pada kanker payudara metastatik, CA 15-3 dapat digunakan bersama dengan pencitraan diagnostik, riwayat, dan pemeriksaan fisik.
4. Data saat ini tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan CA 15-3 saja untuk memantau respons terhadap pengobatan.
5. Perlu diperhatikan, pada 4 sampai 6 minggu pertama terapi baru dapat terjadi kenaikan palsu CA 15-3.

Pada *Guidelines American Society of Clinical Oncology (ASCO)* tahun 2013 yang membahas mengenai *follow-up* dan tatalaksana setelah tatalaksana awal pada kanker payudara menyebutkan bahwa penanda tumor (CEA, CA 15-3, dan CA 27-29) tidak direkomendasikan untuk tindak lanjut kanker payudara rutin dan lebih direkomendasikan pada di pasien tanpa gejala tanpa temuan spesifik pada pemeriksaan (**Gambar 1**).<sup>9</sup>

<b>NOT RECOMMENDED</b>	
Routine blood tests	CBC testing is not recommended for routine breast cancer surveillance. Automated chemistry studies are not recommended for routine breast cancer surveillance.
Imaging studies	Chest x-rays are not recommended for routine breast cancer surveillance. Bone scans are not recommended for routine breast cancer surveillance. Ultrasound of the liver is not recommended for routine breast cancer surveillance. CT scanning is not recommended for routine breast cancer surveillance. FDG-PET scanning is not recommended for routine breast cancer surveillance. Breast MRI is not recommended for routine breast cancer surveillance.
Breast cancer tumor marker testing	The use of CA 15-3 or CA 27.29 is not recommended for routine surveillance of patients with breast cancer after primary therapy. CEA testing is not recommended for routine surveillance of patients with breast cancer after primary therapy.

**Use of CBCs, chemistry panels, bone scans, chest radiographs, liver ultrasounds, computed tomography scans, [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose–positron emission tomography scanning, magnetic resonance imaging, or tumor markers (carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 27.29) is not recommended for routine breast cancer follow-up in an otherwise asymptomatic patient with no specific findings on clinical examination**

**Gambar 1.** ASCO guideline 2013.<sup>3</sup>

Pada *guidelines American Society Of Clinical Oncology* (ASCO) tahun 2015, terdapat pembahasan mengenai biomarker yang terbukti memiliki fungsi klinis dalam panduan untuk mengambil keputusan dalam terapi sistemik untuk kanker payudara metastasis.<sup>10</sup>

Pada *guideline* ini dikatakan bahwa Antigen karsinoembrionik (CEA), antigen kanker (CA) 15-3, dan CA 27-29 dapat digunakan sebagai penilaian tambahan untuk berkontribusi pada keputusan mengenai terapi untuk kanker payudara metastatik. Data yang didapat tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan CEA, CA 15-3, dan CA 27-29

saja untuk memantau respons terhadap pengobatan dan dianggap kurangnya bukti untuk penggunaan secara klinis.<sup>10</sup>

Rekomendasi ASCO ini menyatakan bahwa penggunaan CEA, CA 15-3, dan CA 27-29 digunakan dan didasarkan hanya pada pengalaman klinis dan tidak adanya studi yang dirancang untuk benar-benar mengevaluasi utilitas klinis dari penanda (**Gambar 2**). Karena itu, itu juga masuk akal bagi dokter untuk tidak menggunakan penanda ini sebagai penilaian tambahan (*informal consensus, evidence quality insufficient, strength of recommendation: moderate*).<sup>10</sup>

THE BOTTOM LINE (CONTINUED)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CEA, CA 15-3, and CA 27-29 may be used as adjunctive assessments to contribute to decisions regarding therapy for metastatic breast cancer. Data are insufficient to recommend use of CEA, CA 15-3, and CA 27-29 alone for monitoring response to treatment. The recommendation for use is based on clinical experience and Panel informal consensus in the absence of studies designed to evaluate the clinical utility of the markers. As such, it is also reasonable for clinicians to not use these markers as adjunctive assessments. (Type: <b>informal consensus. Evidence quality: insufficient. Strength of recommendation: moderate.</b>)</li> </ul> <p>ASCO believes that cancer clinical trials are vital to inform medical decisions and improve cancer care and that all patients should have the opportunity to participate.</p>

**Gambar 2.** ASCO Guidelines 2015.<sup>10</sup>

Pada *Guideline National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2020 CA 15-3 disebutkan sebagai salah Prinsip dalam fungsinya sebagai monitoring progresi dari

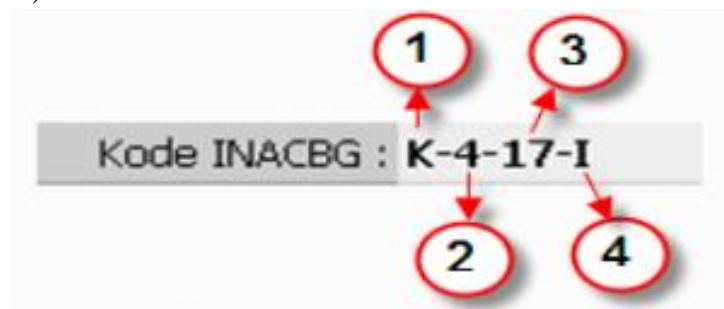
metastasis dalam kanker payudara. Pada *guidelines* ini disebutkan bahwa peningkatan dari tumor marker dapat menjadi salah satu tanda terjadi peningkatan atau progresi dari penyakit yang diderita meskipun peningkatan salah satu tumor marker yang dalam hal ini CA 15-3 tidak dapat dinilai secara terpisah dengan tumor marker lain, pemeriksaan penunjang lain, anamnesis, dan pemeriksaan fisik yang lainnya.<sup>11</sup>

Pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Kanker

Payudara Tahun 2018 disebutkan juga bahwa CA 15-3 sebagai petanda tumor kanker payudara yang sampai saat ini masih dalam penelitian untuk mengevaluasi kegunaan dalam mendeteksi kekambuhan pada penderita yang simtomatik.<sup>12</sup>

### Sistem Koding BPJS (InaCBGs) Untuk Klaim Ca Mammae, adakah peran Ca 15-3

Sistem koding untuk kasus ca mammae menggunakan struktur INA-CBGs pada **Gambar 3**.



**Gambar 3.** Koding BPJS. Keterangan: 1. Digit ke-1 merupakan CMG (*Casemix Main Groups*); 2. Digit ke-2 merupakan tipe kasus; 3. Digit ke-3 merupakan spesifik CBG kasus; 4. Digit ke-4 berupa angka romawi merupakan *severity level*.

Untuk CMG, kanker payudara termasuk dalam kasus Myeloproliferative system & neoplasms Groups, sehingga menggunakan kode CMG C. Untuk Digit Ke-2 diambil dari tabel ini (**Gambar 4**).

Kode ke-3 adalah kode CBGs yang terdiri dari angka numerik 01 sampai 99. Hal ini dapat dilihat pada PMK 64 tergantung dengan jenis tindakan. Kode ke-4 adalah kode tingkat keparahan).

1. “0” Untuk Rawat jalan
2. “I - Ringan” untuk rawat inap dengan tingkat keparahan 1 (tanpa komplikasi maupun komorbiditi)
3. “II - Sedang” Untuk rawat inap dengan tingkat keparahan 2 (dengan komplikasi ringan dan komorbiditi)

4. “III - Berat” Untuk rawat inap dengan tingkat keparahan 3 (dengan komplikasi mayor dan komorbiditi)

Sistem koding untuk kasus pasien yang datang kontrol ulang dengan diagnosis yang sama seperti kunjungan sebelumnya dan terapi (rehabilitasi medik, kemoterapi, radioterapi) di rawat jalan dapat menggunakan kode “Z” sebagai diagnosis utama dan kondisi penyakitnya sebagai diagnosis sekunder. Contoh: Kondisi utama: Kemoterapi, Kondisi lain: Kanker payudara. Pasien datang ke RS untuk dilakukan kemoterapi karena kanker payudara. Diberi kode kemoterapi (Z51.1) sebagai diagnosis utama dan *Ca Mammae* (C50.9) sebagai diagnosis sekunder (**Gambar 5**).

TIPE KASUS	GROUP
a. Prosedur Rawat Inap	Group-1
b. Prosedur Besar Rawat Jalan	Group-2
c. Prosedur Signifikan Rawat Jalan	Group-3
d. Rawat Inap Bukan Prosedur	Group-4
e. Rawat Jalan Bukan Prosedur	Group-5
f. Rawat Inap Kebidanan	Group-6
g. Rawat Jalan kebidanan	Group-7
h. Rawat Inap Neonatal	Group-8
i. Rawat Jalan Neonatal	Group-9
j. Error	Group-0

Gambar 4. Kode digit ke-2 koding BPJS.

The screenshot shows a medical billing interface. At the top, there are two rows of diagnosis codes: 'Chemotherapy session for neoplasm' with code Z51.1 (primary) and 'Malignant neoplasm of breast, unspecified' with code C50.9 (secondary). Below this is a 'Tindakan' (Procedure) section with a 'Tambah' (Add) button. A 'Proses CBG Grouper' button is visible. The main section is titled 'Hasil Grouper' and contains the following information:

Operator/Waktu	Grouper Administrator / 4 April 2014 07:44	
Tipe Pasien	Rawat Inap	
Kode INACBG	C-4-13-1	
Deskripsi	KEMOTERAPI RINGAN	
Tipe CBG	Group - 4	
Tarif	Rp 3.687.682,00	
Kode Sub Acute/ Chronic	None	Tariff :Rp. 0,00

Gambar 5. Contoh bentuk klaim INA-CBGs.

Contoh lain bentuk pengklaiman INA-CBGs. Kondisi utama: *Palliative Care*  
Kondisi lain : *Ca Mammae* Pasien datang ke RS untuk dilakukan *palliative care* karena *Ca Mammae*. Diberi kode kemoterapi (Z51.5) sebagai diagnosis utama dan *Ca. Mammae* (C50.9) sebagai diagnosis sekunder.

Pemeriksaan CA 15-3 tidak akan meningkatkan INA-CBGs karena merupakan pemeriksaan laboratorium dan hanya menunjang diagnosis saja. Hal ini menyebabkan pemeriksaan ini tidak akan meningkatkan besar INA-CBGs. Pemeriksaan ini penting untuk pengklaiman obat.

### Analisis Biaya dan Manfaat Pemeriksaan CA 15-3

Dari segi biaya, tidak ada manfaat karena tidak menambah tarif INA-CBGs karena termasuk ke dalam paket keperawatan. CA 15-3 berguna untuk menegakkan diagnostik dan pada BPJS hanya berguna untuk memperkuat pengklaiman obat kemoterapi. Walaupun untuk pengklaiman obat kemoterapi, cukup dengan data IHK HER-2. Di formularium nasional, untuk kemoterapi kanker payudara hanya membutuhkan data ER, PR, dan HER-2 saja. CA 15-3 ini hanya berguna untuk diagnostik dan perkembangan penyakit saja. Selain itu, CA 15-3 tidak dapat dikode pada

ICD-9. Mengingat harga pemeriksaan CA 15-3 sebesar Rp 285.000,- maka perlu dipertimbangkan penggunaannya dalam kasus kanker payudara terutama dalam INA-CBGs.

### SIMPULAN

Studi mengenai CA 15-3 memiliki hasil yang bervariasi sebagai pemeriksaan untuk menunjang diagnosis, penentuan staging, pemantauan respon terapi, dan prognosis pasien, sehingga saat ini bukan merupakan penanda tumor utama yang dipilih baik untuk diagnosis, memilih terapi dan pemantauan pasien kanker payudara menurut berbagai guidelines. Peran CA 15-3 yang belum pasti pada alur pelayanan kanker payudara di berbagai guidelines menunjukkan bahwa pemeriksaan CA 15-3 dapat tidak dilakukan untuk menghemat biaya pelayanan pasien kanker payudara.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada keluarga dan para pembimbing penelitian.

### PERNYATAAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Valić A, Milas I, Mayer L, dkk. Prognostic significance of CA 15-3 tumor marker in breast cancer patients. *Libr Oncol*. 2017;45:1-8.
2. Fejzić H. Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients. *Acta Med Acad*. 2015;44:39-46.
3. Harris L, Fritsche H, Mennel R, dkk. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5287-312.
4. Rahmi F, Rikarni, Harminarti N. Hubungan Kadar Cancer Antigen 15-3 Serum dengan Metastasis Kanker Payudara. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 2021;1:371-8.
5. Geng B, Liang MM, Ye XB, dkk. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:232-6.
6. Efendi AA, Hamdani W, Labeda I. Pengaruh Kemoterapi terhadap Kadar CA 15-3 and CEA dalam Darah Penderita Kanker Payudara Stadium Lanjut. *JST Kesehatan*. 2012;1:272-80.
7. Wojtacki J, Dziejulska-Bokiniec A, Skokowski J, dkk. Evaluation of CA 15-3 tumor marker in the diagnosis of breast cancer. A pilot study. *Neoplasma*. 1994;41:213-6.
8. Uygur MM, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:100402.
9. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, dkk. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:961-5.
10. Van Poznak C, Harris LN, Somerfield MR. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract*. 2015;11:514-6.
11. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, dkk. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:452-78.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.