

ASOSIASI CA 125 DENGAN RESPON TERAPI PADA PENDERITA LIMFOMA NON-HODGKIN AGRESIF YANG MENDAPAT KEMOTERAPI CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, VINCRIStINE, PREDNISONE (CHOP)

¹Merlyna S, ¹Adi Mulyono, ²Ugroseno, ²Made Putra Sedana,

²Ami Ashariati, ²Sugianto, ²Boediwarsono, ²Soebandiri

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Airlangga Surabaya

²Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Airlangga

Email: merlina@yahoo.com

ABSTRACT

Cancer antigen (CA) 125 is a glycoprotein produced by epithelial ovarium tumors and mesothelial cells, its levels also have been shown to be elevated in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). Several papers have reported an association of high CA 125 serum levels with advanced NHL as well as relationship between high CA 125 values and poor outcome. This study aimed to determine association between CA 125 levels (> 35 U/ml) with normal CA 125 (≤ 35 U/ml) to the response of NHL patients receiving chemotherapy CHOP. An observational analytic prospective study was done in 40 patients with NHL at Dr Soetomo Hospital Surabaya. The patient were recruited from both inpatient and outpatient clinic and the initial CA 125 level had determined before the patients received chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP). Of the 40 patients who included in this study, 62.5% were male, 37.5% were female, the average age 43,45 years, the most kind of histopathology result were diffuse large cell, cleaved or non cleaved cell (47.5%). There was a significant association between CA 125 levels with therapy response groups (responsive and unresponsive), with significancy 0.001 (OR 23.22; CI 95%), and with therapy response groups (CR, PR, NC, PD) with significancy 0.013. The group with normal CA 125 levels (≤ 35 U/ml), had better response, it was around 95% responsive (CR = 35%, PR = 60%) and 5% unresponsive (NC = 5%, PD = 0%) than the group who had high CA 125 levels (> 35 U/ml), it was only 45% responsive (CR = 15%, PR = 30% and 55% unresponsive (NC = 50%, PD = 5%). As a conclusion, levels of CA 125 (> 35 U/ml) perhaps could be a negative prognostic factor to predict the CHOP chemotherapy response in NHL patients.

Keywords: Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, CA 125

PENDAHULUAN

Limfoma Non-Hodgkin (LNH) merupakan suatu keganasan primer jaringan limfoid yang bersifat sebagai tumor padat. Tumor ini mempunyai banyak gambaran dan perbedaan dari sel-sel yang normal dan mempunyai rentang yang luas dari karakteristik biologis dan imunologis.¹⁻³ Di Indonesia sendiri LNH bersama-sama dengan penyakit Hodgkin dan Leukemia menduduki urutan

ke-6 penyakit tersering.³ Data di beberapa rumah sakit Indonesia menunjukkan prevalensi penderita LNH sebesar 0,53% di RS Gatot Subroto Jakarta (1978) sedangkan di RSUD Dr Soetomo Surabaya (1988) prevalensinya adalah 7,7%.⁴

Keberhasilan terapi LNH sampai saat ini belum memuaskan terutama pada penderita LNH agresif (*intermediate grade dan high grade*). Namun demikian kemoterapi kombinasi telah merubah

status penyakit ini, yang sebelumnya merupakan penyakit yang fatal menjadi salah satu penyakit yang dapat diobati dengan *complete respon rate* antara 60%-80%serta *predicted 5-years survival rate* lebih dari 55 %.⁵

Selama ini kadar CA 125 serum telah digunakan sebagai standar emas (*gold standart*) untuk monitor terhadap respon terapi dan *follow-up* penderita karsinoma ovarium.⁶⁻⁸ *Cancer Antigen* (CA) 125 merupakan glikoprotein dengan berat molekul lebih kurang 220-kda yang di ekspresikan oleh sel karsinoma ovarium dalam sel normal jaringan yang berasal dari *coelmic epithelium*.⁹ Sejak tahun 1995, banyak penelitian melaporkan bahwa kadar CA 125 serum meningkat pada 34 – 72% penderita LNH.¹⁰⁻¹⁵ Kadar CA 125 dapat digunakan sebagai data tambahan untuk menentukan stadium penyakit.^{16,17} Adanya korelasi antara peningkatan CA 125 serum dengan adanya efusi pleura dan keterlibatan abdomen telah terbukti kuat pada hampir seluruh penelitian tentang CA 125 pada LNH.^{8,12,16,18,19} Kadar CA 125 serum pada saat diagnosis, sebelum kemoterapi, telah dilaporkan dapat dipakai sebagai faktor prognostik.^{8,12,13,20} Namun masih ada perbedaan pendapat mengenai produksi dari CA 125. Sebagian besar peneliti menyimpulkan bahwa LNH tidak memproduksi CA 125, tetapi ada beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa LNH memproduksi CA 125.

Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone adalah sebuah regimen kemoterapi dengan intensitas tinggi yang merupakan pilihan pertama untuk penanganan penderita LNH agresif. Pada individu normal, laki laki maupun perempuan, kadar CA 125 serum < 35 U/ml.²¹ Pada penderita LNH dengan CA 125 tinggi menunjukkan suatu *advance disease*, oleh karena itu respon terapi pada penderita LNH dengan CA 125 tinggi lebih rendah bila dibandingkan dengan penderita LNH yang mempunyai CA 125 normal. Terdapat hanya sedikit penelitian yang melaporkan dan menyarankan

bahwa CA 125 dapat digunakan sebagai *marker* untuk monitoring respon terapi pada penderita LNH, demikian juga asosiasi antara CA 125 dengan respon terapi terutama di RSUD Dr Soetomo Surabaya. Oleh karena itu, dilakukan penelitian yang menilai asosiasi antara kadar CA 125 serum dengan respon terapi pada penderita LNH setelah pemberian kemoterapi CHOP.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan rancangan studi observasional potong lintang analitik prospektif pada penderita LNH. Populasi penelitian diambil dari penderita yang berobat di Instalasi Rawat Jalan dan Instalasi Rawat Inap RSUD Dr Soetomo Surabaya selama tahun 2007 – 2008. Sampel penelitian diambil dengan cara non random dari populasi penelitian, dipilih melalui kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel terpenuhi sesuai rumus besar sampel.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penderita LNH baru stadium II, III dan IV menurut Ann Arbor, penderita LNH agresif (*intermediate* dan *high grade* menurut IWF), berumur 13 – 60 tahun, mendapat terapi CHOP minimal tiga siklus sebagai terapi pertama, menyetujui untuk dilibatkan dalam penelitian ini (menandatangani *informed consent*), bila penderita dalam keadaan sulit untuk berkomunikasi atau umur dibawah 17 tahun diwakili oleh keluarga terdekat. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita dengan penyakit yang menyebabkan kenaikan kadar CA 125 serum antara lain TB paru, sirosis hati, asites dan efusi pleura karena sebab lain, sedang menstruasi, hamil dan keganasan lain sehingga kadar CA 125 yang tinggi pada sampel betul disebabkan oleh penyakit LNH, penderita LNH dengan kadar Hb < 10g/dl, penderita LNH dengan kadar albumin serum < 3,0 g/dl, hipoalbumin berpengaruh terhadap respon terapi, penderita LNH dengan status kinerja > 4 menurut skoring ECOG.

Sebanyak 40 penderita dilakukan pemeriksaan CA 125 serum menggunakan *enzym-linked immunosorbent assay* (Carnolisa CA 125). Kemudian hasil kadar CA 125 dibagi dalam 2 kategori, yaitu kadar CA 125 serum normal (≤ 35 U/ml) dan kadar CA 125 serum tinggi (> 35 U/ml). Pemeriksaan kadar CA 125 ini dilakukan sebelum kemoterapi dengan menggunakan CHOP dan dinilai respon terapi 4 minggu setelah pemberian 3 siklus kemoterapi CHOP.

Penentuan respon terapi dilakukan dengan cara sebagai berikut: (1) Bila didapatkan pembesaran kelenjar perifer, dilakukan dengan mengukur besar tumor sebelum dan sesudah kemotrapi dengan menggunakan skala sentimeter; (2) Bila tidak didapatkan pembesaran kelenjar perifer, evaluasi dilakukan dengan pemeriksaan radiologis, USG atau CT-Scan, dimana pemeriksaan ulangan tergantung pada pemeriksaan pertama saat diagnosis LNH dibuat. Respon terapi dibedakan menjadi: (1) *Complete Response* (CR) yaitu bila tumor hilang sama sekali; (2) *Partial Response* (PR) yaitu bila tumor mengecil $> 50\%$ dari ukuran semula; (3) *No Change* (NC) yaitu bila ukuran tumor tetap atau mengecil $< 50\%$ atau membesar $< 25\%$ dari ukuran semula; (4) *Progressive Disease* (PD) yaitu bila ukuran tumor membesar $> 25\%$ darisemula atau timbul tumor baru. Pada penelitian ini respon terapi dibagi dalam 2 kategori, yaitudikatakan respon bila didapatkan hasil *complete response* dan *partial response* (CR + PR), dan tidak respon bila didapatkan hasil *no change* dan *progressive disease* (NC + PD).

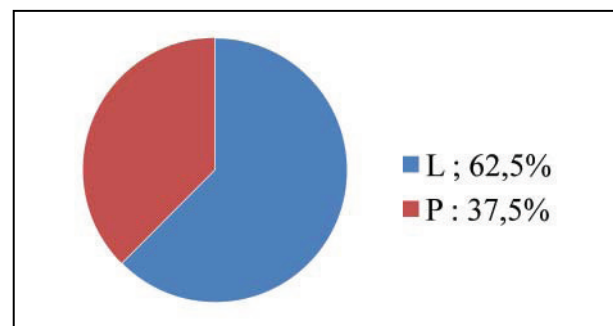
Data yang telah terkumpul, kemudian diolah dan dilakukan analisis sebagai berikut: (1) Pengolahan data secara deskriptif untuk mengetahui rerata, simpangan baku dan distribusi frekuensi; (2) Untuk mengetahui asosiasi antara kadar CA 125 serum sebelum kemoterapi dengan respon terapi setelah pemberian 3 siklus kemoterapi digunakan tes Chi Square atau bila tidak memungkinkan dengan

menggunakan uji Kolmogorv-Smirnov; (3) Untuk analisis statistik digunakan SPSS versi 11.5. Analisis statistik dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Kelemahan penelitian ini adalah banyak sekali faktor yang mempengaruhi peningkatan CA 125 dan yang mempengaruhi respon terapi sehingga kurang bisa maksimal untuk mengetahui hubungan CA 125 dengan respon terapi. Sedangkan keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel dan waktu yang sedikit serta penelitian ini dilakukan pada 3 stadium yang berbeda yaitu stadium II, III dan IV, sehingga mengurangi ketepatan hasil penelitian.

HASIL

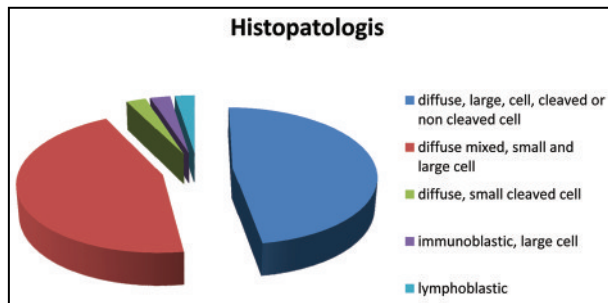
Dari 40 penderita yang ikut dalam penelitian didapatkan penderita laki-laki sebanyak 25 (62,5%) penderita dan 15 (37,5%) penderita perempuan (Gambar 1). Sebagian besar penderita berumur antara 51-60 tahun sebanyak 14 (35%) penderita, rerata umur penderita LNH pada penelitian ini 43,45 tahun dengan umur termuda 15 tahun dan umur tertua 60 tahun (sesuai dengan kriteria inklusi).



Gambar 1. Distribusi penderita berdasarkan jenis kelamin

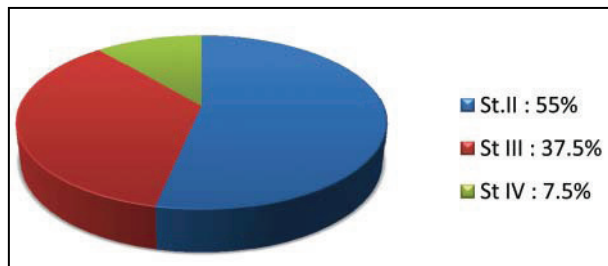
Jenis histopatologi terbanyak adalah *diffuse, large, cell, cleaved or non cleaved cell* yang didapatkan pada 19 penderita (47,5%), diikuti oleh *diffuse mixed, small and large cell* sebanyak 18 (45%) penderita. Gambaran histopatologi yang paling sedikit didapatkan pada penelitian ini adalah: *diffuse, small cleaved cell; lymphoblastic dan*

immunoblastic, large cell masing-masing 1 (2,5%) penderita (Gambar 2).



Gambar 2. Distribusi penderita berdasarkan gambaran histopatologi

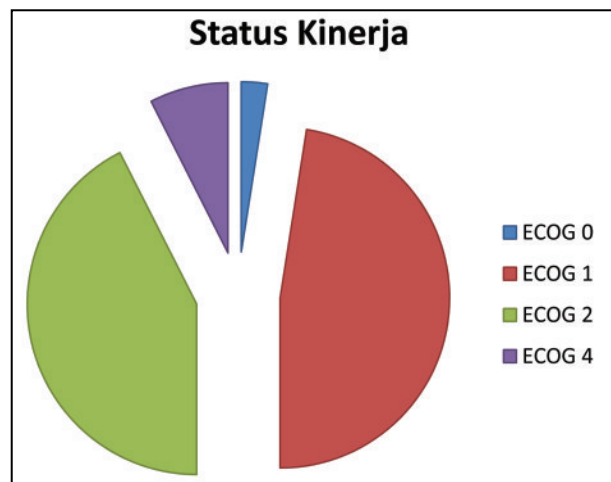
Pada penelitian ini sebagian besar penderita termasuk dalam stadium II yaitu sebanyak 22 (55%) penderita, stadium III sebanyak 15 (37,5%) penderita dan stadium IV sebanyak 3 (7,5%) penderita, menurut kriteria Ann Arbor (Gambar 3).



Gambar 3. Distribusi penderita berdasarkan stadium penyakit (*Ann Arbor*)

Status kinerja mencerminkan status fungsional seseorang, status kinerja penderita pada penelitian ini diukur berdasarkan kriteria ECOG. Dari 40 penderita, didapatkan 1 (2,5%) penderita, dengan status kinerja 0, status kinerja 1 sebanyak 19 (47,5%) penderita dan status kinerja 2 sebanyak 17(42,5%) serta status kinerja 3 sebanyak 3 (7,5%) penderita (Gambar 4).

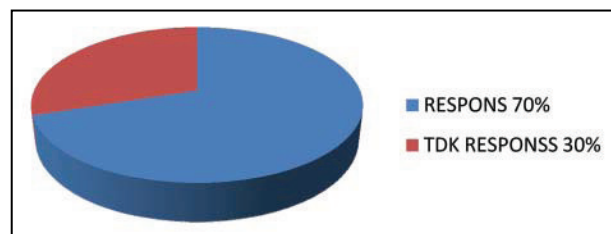
Dari 20 penderita pada kelompok dengan kadar CA 125 normal ($CA\ 125 \leq 35\ U/ml$) didapatkan nilai terendah kadar CA 125 adalah 0,2 U/ml, sedangkan nilai tertinggi adalah 28,60 U/ml



Gambar 4. Distribusi penderita berdasarkan status kinerja

dengan rerata 11,55 U/ml dan median 7,15 U/ml. Dari 20 penderita pada kelompok dengan kadar CA 125 tinggi ($CA\ 125 > 35\ U/ml$) didapatkan nilai terendahnya adalah 36,5 U/ml, sedangkan nilai tertinggi adalah 770,20 U/ml dengan rerata 152,10 U/ml dan median 81,05 U/ml. Secara keseluruhan rerata kadar CA 125 adalah 81,83 U/ml, dengan nilai terendah 0,2 U/ml: nilai tertinggi adalah 770,20 U/ml, dan median 32,55 U/ml.

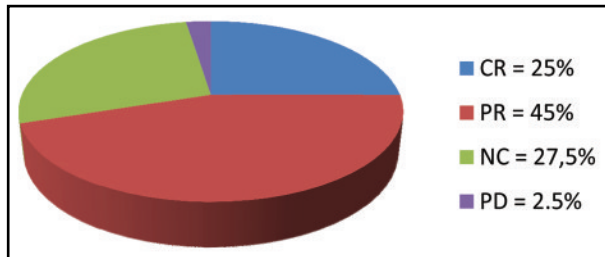
Pada penelitian ini, berdasarkan kriteria respon (CR dan PR) didapatkan 28 (70%) penderita mengalami respon terapi, sedangkan berdasarkan kriteria tidak respon (NC dan PD) didapatkan sebanyak 12 (30%) penderita (Gambar 5).



Gambar 5. Distribusi penderita berdasarkan respons terapi (respons dan tidakrespons)

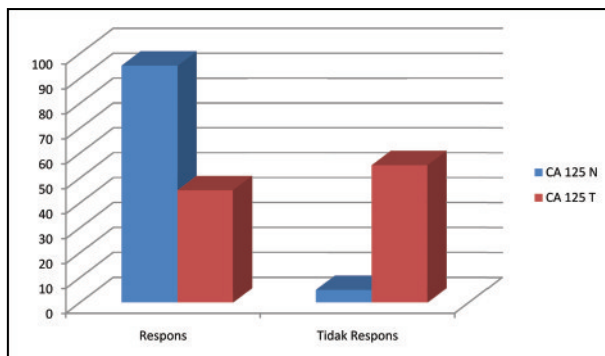
Secara rinci kelompok penderita yang mengalami CR sebanyak 10 (25%) penderita,

PR 18 (45%) penderita NC 11 (27,5%) penderita sedangkan PD 1 (2,5 %) penderita (Gambar 6).



Gambar 6. Distribusi penderita berdasarkan respons terapi (CR,PR,NC,PD)

Hubungan antara kelompok CA 125 normal atau tinggi dengan kelompok yang respon terapi atau tidak respon pada penelitian ini didapatkan sebagai berikut: (1) Pada kelompok CA 125 tinggi didapatkan 9 (45%) penderita mengalami respon terhadap terapi, sedangkan 11 (55%) penderita tidak respon terhadap terapi; (2) Pada kelompok CA 125 normal didapatkan 19 (95%) penderita dengan respon terhadap terapi, sedangkan 1 penderita (5%) dengan tidak respon terhadap terapi (Gambar 7).



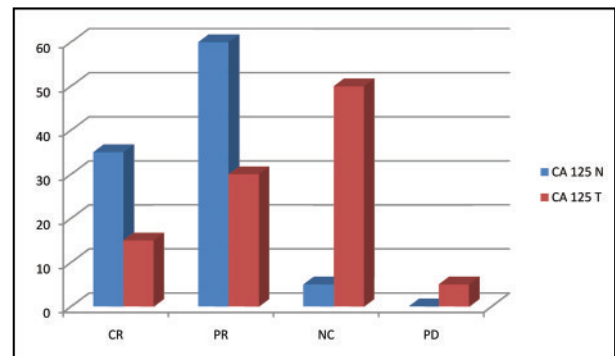
Gambar 7. Asosiasi CA 125 dengan respons terapi (respons dan tidak respons)

Kesimpulan hasil uji Chi Square didapatkan adanya asosiasi yang bermakna antara kadar CA 125 dengan adanya respon terapi (respon dan tidak respon) dengan nilai kemaknaannya adalah 0,001 (CI 95%). Odds Ratio pada penelitian ini sebesar 23,22 artinya pada penderita dengan kadar CA

125 tinggi mempunyai resiko 23,22 kali untuk mendapatkan hasil tidak respon terapi.

Hubungan anitara CA 125 dengan respon terapi CR, PR, NC, dan PD adalah sebagai berikut: (1) Pada penderita dengan kelompok CA 125 tinggi didapatkan 3 (15%) penderita mengalami CR, 6 (30%)penderita mengalami NC, dan 1 (5%)penderita mengalami PD; (2) Pada kelompok CA 125 normal didapatkan 7 (35%) penderita mengalami CR, 12 (60%) penderita didapatkan dengan PR, penderita yang mengalami NC sebanyak 1 (5%) penderita, sedangkan PD adalah 0 atau tidak ada satu pun penderita yang mengalami PD pada kelompok penderita dengan CA 125 normal (Gambar 8).

Kesimpulan hasil uji Kolmogorov-Smirnov terdapat asosiasi yang bermakna antara kadar CA 125 dengan respon terapi PD, NC, PR dan CR dengan nilai kemaknaannya adalah 0,013.



Gambar 8. Asosiasi CA 125 dengan respons terapi (CR, PR, NC, PD)

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan rasio laki-laki dan perempuan sebesar 1,6 : 1. Adanya dominasi laki-laki juga didapatkan pada beberapa penelitian sebelumnya, seperti penelitian yang dilakukan oleh Sidik pada tahun 1985 – 1990 terhadap 249 penderita, didapatkan rasio laki-laki terhadap perempuan sebesar 1,5 : 1.⁴ Hasil yang

sama didapatkan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan di divisi Hematologi–Onkologi RSUD Dr Soetomo Surabaya, antara lain penelitian oleh Gunawan²² pada tahun 2002 dengan rasio laki-laki dibanding perempuan sebesar 2,4 : 1, Ali²³ sebesar 1,6 : 1, dan Tjempakasari²⁴ sebesar 1,3 : 1. Penyebab pasti mengenai hal ini belum diketahui secara jelas, diduga adanya paparan terhadap faktor lingkungan seperti infeksi, bahan kimia yang bersifat karsinogenetik dan obat-obatan yang lebih sering terjadi pada laki-laki sebagai salah satu penyebabnya.^{25,26} Selain itu cara pengambilan sampel yang tidak acak juga mempengaruhi distribusi jenis kelamin terhadap hasil penelitian ini.

Rerata umur penderita pada umur 51 – 60 tahun. Hasil ini berbeda sedikit dibanding dengan hasil penelitian Gunawan²² tahun 2002, LNH lebih sering menyerang pada usia diatas 40 tahun dengan umur rerata $49,7 \pm 15,2$ tahun. Serta penelitian Greer, dkk²⁵ tahun 2004 yang mendapatkan umur rerata saat diagnosis penderita LNH adalah 45 – 55 tahun dan kemudian insidens penyakit ini meningkat dengan bertambahnya umur. Perbedaan hasil pada penelitian ini disebabkan adanya perbedaan cara pengelompokkan umur dan adanya batasan usia pada pengambilan sampel.

Penelitian ini dilakukan pada penderita LNH agresif yang pada kriteria IWF termasuk dalam *intermediate grade* dan *high grade*. Ditinjau dari tingkat keganasan histopatologi, sebagian besar penderita termasuk dalam *intermediate grade* (67,5%), khususnya pada *diffuse, large cell, cleaved non cleaved cell* sebesar 47,5% (Gambar 2). Pada penelitian Gunawan tahun 2002, dari 138 penderita LNH yang dievaluasi, didapatkan penderita dengan gambaran histopatologi *intermediate grade* sebesar 54%, *high grade* 37% dan *low grade* 7%. Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian oleh Tjempakasari,²⁴ dari 16 penderita LNH yang di evaluasi sebagian besar (63%) termasuk dalam

high grade, kemudian diikuti *intermediate grade* sebesar 31% dan *low grade* 6%. Belum diketahui penyebab terjadinya perbedaan ini. Diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk memastikan distribusi berdasarkan gambaran histopatologi pada penderita LNH yang berobat atau dirawat di RSUD Dr Soetomo, Surabaya.

Pada penelitian ini 55% penderita datang dalam stadium awal penyakit stadium II, 37,5% penderita dengan stadium III, 7,5% penderita dengan stadium IV menurut kriteria Ann Arbor. Hasil ini berbeda jika dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan di luar negeri seperti Zidan, dkk.⁸ yang mendapatkan 61% datang dengan stadium lanjut. Adanya perbedaan ini disebabkan karena dalam menentukan stadium penyakit, penelitian di luar negeri menggunakan saran diagnostik yang lebih baik, CT Scan maupun MRI, dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan disini yang menggunakan foto toraks dan USG abdomen sebagai pemeriksaan rutin untuk menentukan stadium.²²

Penilaian status kinerja merupakan evaluasi terhadap kemampuan fungsional seorang penderita. Karakteristik ini berhubungan dengan parameter lainnya seperti umur, *B symptoms*, kadar albumin, anemia, status gizi dan penyakit lain.²⁷ Pada penelitian ini, didapatkan status kinerja 1 merupakan kinerja terbanyak 47,5%, disusul kinerja 2 sebesar 42,5% menurut kriteria ECOG. Sedangkan status kinerja 0 adalah 2,5% dan status kinerja 3 adalah 7,5%. Hasil ini berbeda bila dibandingkan dengan hasil beberapa penelitian di luar negeri. Zidan, dkk.⁸ melakukan evaluasi pada 24 penderita LNH agresif dan mendapatkan 63% penderita mempunyai status kinerja 0 – 1. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bairey, dkk.¹³ dari 106 penderita LNH didapatkan 67% penderita mempunyai status kinerja 0 – 1. Adanya perbedaan hasil ini disebabkan karena status ekonomi, pola hidup, status gizi dan kebugaran penderita diluar negeri yang lebih baik

bila dibandingkan dengan penderita yang ada pada penelitian ini yang sebagian besar merupakan masyarakat miskin.

Dari 40 sampel penderita, dibagi menjadi 2 kelompok menurut kadar CA 125 serum. Pada kelompok dengan kadar CA 125 tinggi didapatkan rentang nilai 36,5 – 770,20 U/ml, median 81,05 U/ml, dengan rerata 152,10 U/ml. Sedangkan pada kelompok CA 125 normal didapatkan rentang nilai 0,2 – 28,60 U/ml, median 7,15 U/ml, dengan rerata 11,55 U/ml. Secara keseluruhan rentang nilai 0,2 – 770,20 U/ml, median 32,55 U/ml, dengan rerata 81,83 U/ml. Sebagai perbandingan dengan peneliti lainnya, Zacharos²⁰ mendapatkan hasil dari penelitiannya kadar CA 125 pada kelompok CA 125 normal didapatkan rentang 1 – 30 U/ml, pada kelompok CA 125 tinggi didapatkan rentang 39 – 963 U/ml, secara keseluruhannya mempunyai rentang 1 – 963 U/ml. Dari data ini menunjukkan adanya gambaran distribusi kadar CA 125 yang tidak terlalu jauh berbeda antara peneliti lainnya.

Salah satu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui asosiasi antara kadar CA 125 serum dengan respon terapi pada penderita LNH agresif yang mendapatkan kemoterapi CHOP selama 3 siklus. Dari 40 penderita yang diteliti, pada kelompok dengan CA 125 tinggi didapatkan hasil 45% penderita mengalami respon terapi dan 55% penderita tidak respon terapi. Sedangkan pada kelompok penderita dengan CA 125 normal hasilnya adalah 95% penderita mengalami respon terapi dan 5% penderita mengalami tidak respon terapi. Hal ini menunjukkan adanya suatu perbedaan yang nyata bahwa pada kelompok dengan CA 125 normal lebih banyak penderita yang respon terhadap terapi, dibandingkan dengan kelompok penderita dengan kadar CA 125 tinggi. Hal ini juga terbukti pada uji statistik chi square didapatkan hasil adanya asosiasi yang bermakna antara kadar CA 125 dengan respon terapi, dengan angka kemaknaan 0,001 (CI

95%). Odds ratio pada penelitian ini sebesar 23,22 artinya pada penderita dengan kadar CA 125 tinggi mempunyai resiko 23,22 kali untuk mendapatkan hasil tidak respon terhadap terapi.

Dari hasil observasi di atas didapatkan 95% penderita dengan CA 125 normal yang mendapat kemoterapi CHOP memberikan respon yang baik terhadap terapi, yang menunjukkan bahwa regimen kemoterapi CHOP masih merupakan regimen yang baik untuk kemoterapi pada penderita LNH dengan CA 125 normal. Tetapi hasil ini masih merupakan gambaran kasar karena respon terhadap terapi diatas merupakan gabungan dari CR dan PR. Sedangkan pada kelompok penderita dengan CA 125 tinggi didapatkan angka yang lebih rendah yaitu 45% penderita respon terhadap terapi. Hal ini juga masih merupakan gambaran kasar oleh karena kelompok respon terapi diatas juga gabungan dari CR dan PR. Namun demikian hal ini perlu diperhatikan oleh karena pada LNH dengan CA 125 tinggi perlu dipikirkan pemberian regimen kemoterapi tambahan selain CHOP untuk meningkatkan respon terapi.

Adanya asosiasi antara kadar CA 125 serum dengan respon terapi mendukung kesimpulan dari penelitian sebelumnya bahwa pengukuran CA 125 dapat digunakan untuk memperkirakan hasil respon terapi.^{8,15,16} Bahkan pengukuran serial CA 125 dapat digunakan untuk monitor respon terapi, menilai aktifitas tumor dan estimasi prognosis, serta sebagai prediktif survival. Namun dalam penelitian ini tidak dilakukan pengukuran ulang kadar CA 125 setelah kemoterapi 3 siklus, karena terbatasnya waktu dan biaya. Pengukuran ulang ini dapat digunakan untuk membandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kadar CA 125 serum dapat digunakan untuk monitoring respon terapi dan menilai aktifitas penyakit yaitu penurunan kadar CA 125 serum kembali ke normal pada kelompok yang mengalami CR.^{8,13,20} Oleh karena itu diperlukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar

dan waktu yang lebih lama, serta pengukuran kadar CA 125 serial untuk mendukung kesimpulan peneliti sebelumnya.

Penelitian ini juga mencari asosiasi antara kadar CA 125 serum dengan respon terapi berdasarkan 4 kelompok yaitu CR, PR, NC dan PD. Dari 40 sampel yang diteliti didapatkan hasil sebagai berikut: (1) Pada penderita dengan kelompok CA 125 tinggi didapatkan hasil respon terapi 3 (15%) penderita mengalami CR, 6 (30%) penderita mengalami PR, 10 (50%) penderita mengalami NC, dan 1 (5%) penderita mengalami PD. (2) Pada kelompok CA 125 normal didapatkan 7 (35%) penderita mengalami CR, 12 (60%) penderita didapatkan dengan PR, penderita yang mengalami NC 1 (5%), sedangkan penderita yang mengalami PD adalah 0 atau tidak ada satupun penderita yang mengalami PD pada kelompok penderita dengan CA 125 normal. Data diatas menggambarkan bahwa pada kelompok CA 125 normal penderita yang mengalami CR hanya sebesar 40%, yang menunjukkan terbatasnya waktu untuk menilai hasil respon terapi dimana hanya dilakukan kemoterapi sebanyak 3 siklus. Walaupun begitu, pada kelompok ini tidak didapatkan penderita yang mengalami NC/PD.

Hasil uji statistik dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan hasil asosiasi yang bermakna antara kadar CA 125 serum dengan respon terapi berupa CR, PR, NC dan PD dengan angka kemaknaan 0,013. Hal tersebut selaras dengan hasil uji statistik pada pembagian kelompok respon terapi yang menggunakan 2 kelompok respon terapi (respon, tidak respon) dimana didapatkan juga hasil yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun kelompok respon terapi diperluas namun dalam uji statistik masih tetap menunjukkan adanya asosiasi yang bermakna antara asosiasi kadar CA 125 serum dengan respon terapi.

KESIMPULAN

Terdapat asosiasi yang bermakna antara kadar CA 125 serum dengan respon terapi (respon, tidak respon) demikian juga (CR, PR, NC, PD) pada penderita LNH yang mendapat kemoterapi CHOP selama 3 siklus.

DAFTAR RUJUKAN

1. Vose JM, Chiu BCH, Cheson BD, Dancy J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutic for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematology* 2002;1:241-62.
2. Hennesey BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin's Lymphoma: an update. *Lancet Oncol* 2004;5:341-53.
3. Reksodipuro AH, Irawan C. Limfoma Non-Hodgkins (LNH). Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.p.727-34.
4. Boediwarsono. Beberapa aspek klinis epidemiologik Limfoma Maligna di Unit Pelayanan Fungsional Penyakit Dalam RSU Dr Soetomo Surabaya. *Majalah Ilmu Penyakit Dalam* 1992;18 (1):10-24.
5. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: who has "high risk" disease? *Blood* 1994;83(5):1165-73.
6. Sjovall K, Nillsson B, Eihorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and non malignant disease. *Gynecology Oncology* 2002;85:175-8.
7. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am F Phy* 2003;68:1075-82.
8. Zidan J, Hussein Q, Basher W, Zohar S. Serum CA 125: a tumor marker for monitoring

- response to treatment and follow up in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist* 2004;9:417-21.
9. Hussain SF, Camilleri P. Elevation of tumor marker CA-125 in serum and body fluids: interpret with caution. *Indian J Med Res* 2007;125:10-2.
 10. Fehm T, Beck E, Valerius T, Gramatzki M, Jager W. CA 125 elevation in patients with malignant lymphoma. *Tumor Biol* 1998;19:283-9.
 11. Kutluk T, Varan A. Serum CA 125 levels in children with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pediatric Hematology and Oncology* 1999;16:311-9.
 12. Benboubker L, Valat C, Linnasieeer C, Cartron G, Delain M, Bout M, et al. A new serologic index for low grade Non-Hodgkin's Lymphoma based on initial CA 125 and LDH serum levels. *Annals of Oncology* 2000;11:1485-91.
 13. Bairey O, Blickstein D, Stark P, Prokocimer M, Nativ HM, Kirgner I, et al. Serum CA 125 as a prognostic factor in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2003;44(10):1733-8.
 14. Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M. CA 125 levels in patient with Non-Hodgkin's Lymphoma and other hematologic malignancies. *Clin Lab Haem* 2005;27:51-5.
 15. Bonnet C, Beguin Y, Fassote MF, Saidel L, Lucyckx F, Fillet G. Limited usefulness of CA 125 measurement in the management of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Author Journal Compilation* 2007;78:399-404.
 16. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, Astori C, Brusamolino E, Corso A, et al. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patient with Non-Hodgkin's Lymphoma correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer* 1998;82:576-82.
 17. Ozguroglu M, Turna H, Demir G, Doventas A, Demirelly F, Mandel NM, et al. Usefulness of epithelial tumor marker CA 125 in Non-Hodgkin's Lymphoma. *AM J Clin Oncol* 1999;22(6):615-21.
 18. Battle M, Ribera JM, Oriol A, Pastor C, Mate JL, Aviles FF, et al. Usefulness of tumor markers CA 125 and CA 15.3 at diagnosis and during follow-up in Non-Hodgkin's Lymphoma: study of 200 patient. *Leukemia and Lymphoma* 2005;46(10):1471-6.
 19. Wei G, Yuping Z, Jun W, Bing Y, Qiaohua Z. CA 125 expression in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2006;47(7):1322-6.
 20. Zacharos ID, Efstathiou SP, Petreli E, Georgiu G, Tsioulos DI, Mastorantonakis SE, et al. The prognostic significance of CA 125 in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;47:263-5.
 21. Daoud E, Bodor G, Weaver C, Ladenson JH, Scoot MG. CA 125 concentration in malignant and non malignant disease. *Clin Chem* 1991;37(11):1968-73.
 22. Gunawan A. Karakteristik penderita Limfoma Non-Hodgkin yang mendapat terapi CHOP dan COP di RSUD Dr Soetomo Surabaya, Penelitian Karya Akhir, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Airlangga Surabaya. 2002. (Tesis)
 23. Ali M. Asosiasi lactate dehydrogenase dengan respon terapi pada penderita Limfoma Non-Hodgkin yang mendapat kemoterapi CHOP, penelitian karya akhir, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Airlangga Surabaya. 2005. (Tesis)
 24. Tjempakasari A. Asosiasi antara ekspresi CD20 dengan keganasan histopatologi (menurut IWF) pada penderita Limfoma Non-Hodgkin, penelitian karya akhir, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Airlangga

- Surabaya. 2006. (Tesis)
25. Greer JP, Macon WR, Mc Curly T. Non-Hodgkin's Lymphoma in adult. In: Greer JP, Rodger GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology* 11thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.2364-410.
 26. Armitage J. Staging Non-Hodgkin's Lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2004;55: 368-76.
 27. Nicolaidis C, Dimau S, Pavlidis N. Prognostic factors in aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist* 1998;3:189-97.