

Signifikansi dari korelasi uji petanda tumor CEA, CA-15.3 dengan sidik tulang pada pasien kanker payudara

Eko Purnomo, Basuki Hidayat, A Hussein S.Kartamihardja, Mita Tanumihardjo, Johan S.Masjhur
Bagian /SMF Ilmu Kedokteran Nuklir FK Universitas Padjadjaran/RSUP Dr.Hasan Sadikin, Bandung

Abstrak:

Latar belakang: Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita, 10 % dari semua wanita di dunia menderita kanker payudara dalam hidupnya (data WHO). Prevalensi kanker payudara meningkat seimbang dengan kenaikan usia, sebanyak 400 kasus baru dari 100.000 kasus setiap tahun terjadi.

Pemeriksaan darah yang disebut uji petanda tumor untuk payudara yang sering digunakan adalah CEA (carcinoembryonic antigen) dan CA 15-3.

Sidik tulang dengan menggunakan Tc-99m MDP di kedokteran nuklir digunakan untuk mendeteksi adanya metastase di tulang yang mudah dilakukan dan non invasif dengan sensitivitas yang tinggi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui signifikansi dari korelasi uji petanda tumor CEA dan CA 15-3 dengan sidik tulang, adanya metastase tulang pada pasien karsinoma payudara.

Bahan dan Metoda: Penelitian melibatkan 21 pasien wanita dengan usia antara 51-74 tahun yang positif menderita kanker payudara berdasarkan hasil PA dan sedang menjalani kemoterapi. Seluruh pasien diperiksa dengan uji petanda tumor CA 15-3 dan CEA dan pada saat yang sama dilakukan sidik tulang dengan TC-99m MDP (15 mCi) 3 jam pasca penyuntikan radiofarmaka untuk melihat adanya metastase kanker payudara pada tulang.

Uji petanda tumor CA 15-3 dinyatakan positif bila nilai >35 U/ml, sedangkan CEA positif bila nilai > 3,7 ng/ml. Sidik tulang dinyatakan positif bila didapatkan penangkapan radioaktivitas patologis (hot-spots) pada tulang.

Hasil: Dari 21 pasien yang diperiksa CA15-3; positif murni 12, positif palsu 2, negatif murni 2, negatif palsu 5, sedangkan nilai sensitivitas 70,5%, spesifisitas 50%. Untuk CEA didapatkan nilai positif murni 10, positif palsu 1, negatif murni 3, negatif palsu 7, nilai sensitivitas 58,08% serta spesifisitas 75%.

Sidik tulang pada seluruh pasien tersebut menunjukkan 16 positif atau 74,07% dari total 21 pasien yang diperiksa.

Kesimpulan: Tidak tampak korelasi yang signifikan antara sidik tulang yang mempunyai sensitivitas tinggi dengan uji petanda tumor CA15-3 dan CEA dalam melihat adanya metastase pada tulang. Dalam mendeteksi adanya metastase tulang, sidik tulang merupakan standar emas pemeriksaan.

Uji petanda tumor bermanfaat bilamana tidak terdapat fasilitas pemeriksaan sidik tulang.

Kata kunci: Sidik tulang, CA 15-3, CEA, metastasis tulang, kanker payudara.

I. Pendahuluan:

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita, 10 % dari semua wanita di dunia menderita kanker payudara dalam hidupnya (data WHO). Prevalensi kanker payudara meningkat seiring dengan kenaikan usia, sebanyak 400 kasus baru dari 100.000 kasus setiap tahun terjadi. Frekwensi sering terjadi pada wanita di negara industri. Untuk membantu deteksi sedini mungkin, badan kesehatan seperti American Cancer Society telah lama mempublikasikan dan mengembangkan metode cara deteksi dini yang dapat dilakukan baik oleh pasien sendiri atau di klinik-klinik serta pemeriksaan rutin tahunan mammography bagi wanita usia 40 tahun keatas. Metastasis kanker payudara dapat terjadi dari kekambuhan setelah pengobatan pertama, dimana kekambuhan dapat terjadi lokal, regional dan metastase jauh. Untuk mendeteksi kemungkinan adanya metastase dapat dilakukan serangkaian test seperti bone scan, foto thorax, CAT scan, MRI scan dan blood Tests.

Pemeriksaan darah uji petanda tumor untuk payudara yang sering digunakan adalah CEA (carcinoembryonic antigen) dan CA 15-3. Peningkatan nilai uji petanda tumor dalam serum pasien dengan kanker payudara bermetastasis

dapat ditemukan rata-rata 4,2 bulan sebelum metastase secara klinis terdeteksi. FDA pada bulan maret tahun 1996 menyetujui digunakannya Tru-Quant BRRIA test (biomira Diagnostics, Toronto, Canada) untuk mendeteksi secara dini kekambuhan pasien kanker payudara stadium II dan III. Tru-Quant menggunakan monoklonal antibodi CA 27.29 untuk mengukur antigen CA 15-3, yang merupakan glikoprotein pada permukaan sel tumor.

CA15-3 telah dievaluasi mempunyai kemampuan sebagai alat diagnosa, prognosa, monitor terapi dan memprediksi kekambuhan pasca operasi dan kemoterapi. Nilai CA 15-3 meningkat sesuai dengan derajat klinis kanker payudara, tertinggi bilamana ada metastasis. Tetapi pada saat wanita dalam kondisi hamil hamil tidak akan meningkat.

CEA juga merupakan glikoprotein pada permukaan sel tumor tapi tidak direkomendasikan untuk skrining, staging atau pemeriksaan rutin setelah terapi awal karena kurang spesifik.

Goldman dan Freedmann yang mendeskripsikan pertamakali antigen protein tumor carcinoembryonic pada karsinoma colon dan metastasisnya pada manusia.

Prof. DR. A Georgopoulos dari universitas Vienna mengatakan sensitifitas Ca 15-3 94,5% dan spesifisitas 95,2%. Sedangkan Dr Shuan Zhou, MD dari

Shandong Tumor Hospital & Institute mengatakan CA15-3 berguna sebagai pemeriksaan dini untuk pasien resiko tinggi sebaik mammogram.

Sidik tulang di kedokteran nuklir menggunakan Tc-99m MDP dipakai untuk mendeteksi adanya metastase di tulang dengan metode yang mudah dan non invasif dengan sensitifitas yang tinggi.

II. Material dan metode:

Pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini sebanyak 21 orang yang telah diketahui sebelumnya menderita kanker payudara positif berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi tanpa dibedakan jenis sel kanker payudaranya invasive ductal karsinoma atau invasiv lobular atau bentuk campuran keduanya dan hampir semua telah menjalani pengobatan kemoterapi lebih dari satu kali juga radiasi eksterna dibagian radiologi. Penelitian terhadap pasien-pasien dilakukan setelah inform consent dibuat. Sampel serum darah sebanyak 5 cc untuk penilaian uji petanda tumor dikumpulkan dari 21 pasien yang datang di Bagian Ilmu Kedokteran Nuklir Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pasien dianjurkan puasa 10 jam sebelumnya. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan penilaian dengan metode invitro melalui 2 tahap penghitungan immunometric chemiluminescent bertahap. Pada hari yang sama dengan

pengambilan sampel darah pasien dilakukan juga pemeriksaan sidik tulang dengan metoda pencitraan statik 3-5 jam pasca penyuntikan radiofarmaka Tc-99m methylene diphosponate(MDP) sebanyak 15 mCi (555 MBq) disuntikkan di vena mediana cubiti pada setiap pasien. Akuisisi dilakukan dengan double-head gamma camera (Sopha camera). Whole-body images dari posisi anterior dan posterior dibuat dengan kecepatan pencitraan 20 cm/menit, dalam frame berukuran matrix 256X256 sebanyak 700 Kcounts. Setiap hasil pencitraan sidik tulang yang didapatkan dibaca dan diteliti oleh ahli kedokteran nuklir yang berpengalaman untuk menentukan apakah ada dugaan kelainan fungsi tulang atau tidak.

III. Hasil :

Dari 21 pasien yang diperiksa uji petanda tumor CA 15-3 dan CEA-nya didapatkan sebanyak 14 pasien yang mempunyai nilai diatas normal yaitu 35 U/ml untuk nilai CA 15-3 -nya. Sebanyak 12 pasien yang mempunyai nilai diatas 3,7 ng/ml untuk CEA-nya.

Sidik tulang dilakukan untuk melihat adakah penangkapan radioaktivitas patologis pada tulang. Didapatkan 16 pasien positif adanya metastase pada

tulang, sedangkan 5 pasien menunjukkan sidik tulang negatif, tidak tampak adanya penangkapan radioaktivitas patologis pada tulang.

Hasil pengukuran nilai CA 15-3 pada pasien kanker payudara dengan metastase tulang dibandingkan dengan hasil sidik tulang didapatkan 2 false positive; 12 true positive; 5 false negative; 2 true negative.

Nilai Sensitivitas CA 15-3 yang dihitung dengan rumus $TP/(TP+FN) \times 100\%$; didapatkan sebesar 70,5%, sedangkan nilai Spesifisitas yang dihitung dengan rumus $TN/(TN+FP) \times 100\%$; sebesar 50%. Nilai Akurasi yang dihitung dengan rumus $(TN+TP)/(TN + TP+FP+FN) \times 100=27$.

Dari pengukuran CEA pada pasien kanker payudara dengan metastase pada tulang didapatkan 1 false positive; 10 true positive; 7 false negative; 3 true negative, dengan nilai Sensitivitas CEA sebesar 58,08%; nilai Spesifisitasnya 75%. Dan nilai Akurasi sebesar :24,3.

Hasil sidik tulang pada pasien-pasien kanker payudara tersebut diatas menunjukkan 16 pasien positif adanya hot-spots pada tulang atau 74,7% dari seluruh pasien yang diperiksa sidik tulang. Untuk kriteria hasil sidik tulang ditentukan positif bila hot-spot lebih dari 2 diberi kode 2, bila hot spot kurang atau sama dengan satu atau tidak terdapat hot-spots diberi kode 1.

Tabel 1. Penderita Karsinoma Payudara dengan metastase tulang yang diperiksa CA 15-3 ,CEA dan Sidik tulang dengan Tc-99m MDP

No	MedRec	Usia	CA 15-3(N <35 U/ml)	CEA(N <3,7 ng/ml)	Sidik Tulang
1	D 0457/01	45	14,7	1,4	Negatif
2	T0598/01	42	>250	483,6	Negatif
3	N0608/01	31	152	13,3	positif
4	R3860/01	39	30,7	1,1	Positif
5	M0711/01	45	>250	302,1	Positif
6	E0824/01	45	>250	329,3	Positif
7	E1089/01	48	>250	34,8	Positif
8	M1083/01	39	134	2,1	Positif
9	I1079/01	74	15,3	0,9	Positif
10	M1031/01	59	102	171,1	Positif
11	E4072/01	67	117	14,7	Positif
12	E1412/01	58	39,4	1,2	Positif
13	M3612/01	51	195	37,3	Positif
14	K2072/01	38	83,6	6,2	Negatif
15	T4052/01	37	43,3	71,5	Positif
16	N3822/01	50	63,9	2	Positif
17	S2242/96	63	132,4	18,04	Positif
18	L0039/00	71	23,1	2,44	Negatif
19	M9123/98	57	9,2	2,27	Positif
20	T3191/00	48	17,9	0,89	Positif
21	U3410/00	42	17,5	0,89	Negatif

Tabel 2. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas CA 15-3, CEA pada pasien kanker payudara dengan metastase tulang yang diperiksa Sidik Tulang dengan Tc-99m MDP

NO	Tumor Marker	Sensitivitas	Spesifisitas
1	CA 15-3	70,5%	50%
2	CEA	58,8%	75%

Tabel 3. Nilai uji petanda tumor CA 15-3 dibandingkan dengan sidik tulang pada pasien kanker payudara.

	CA 15-3 positif	CA 15-3 negatif
Sidik Tulang +	12	5
Sidik Tulang --	2	2

Tabel 4. Nilai uji petanda tumor CEA dibandingkan dengan sidik tulang pada pasien kanker payudara.

	CEA positif	CEA negatif
Sidik tulang +	10	7
Sidik tulang --	1	3

Tabel 5. Nilai uji petanda tumor CA 15-3 dan CEA dibandingkan sidik tulang pada pasien kanker payudara.

	CA 15-3 positif	CEA positif	CA 15-3 negatif	CEA negatif
Sidik tulang +	12	10	5	7
Sidik tulang --	2	1	2	3

Keterangan : Sidik tulang positif bila ditemukan hot-spot lebih dari 2.

Sidik tulang negatif bila tidak ditemukan hot-spot atau hanya 1.

Dengan metode SPSS (Statistical Product and Service Solution) penghitungan statistik deskriptif korelasi Pearson ditentukan korelasi signifikan bila nilai $< 0,01$. Dari perhitungan statistik tampak tidak ada korelasi yang signifikan antara pemeriksaan uji petanda tumor dengan sidik tulang, tampak dalam tabel 6. dibawah ini.

Tabel 6. Korelasi nilai uji petanda tumor dengan sidik tulang.

Correlations

		CA	CEA	SIDIK
CA	Pearson Correlation	1,000	,690**	,170
	Sig. (2-tailed)	,	,001	,460
	Sum of Squares and Cross-products	159250,43	166352,76	132,767
	Covariance	7962,521	8317,638	6,638
	N	21	21	21
CEA	Pearson Correlation	,690**	1,000	-,117
	Sig. (2-tailed)	,001	,	,613
	Sum of Squares and Cross-products	166352,76	364611,78	-138,070
	Covariance	8317,638	18230,589	-6,904
	N	21	21	21
SIDIK	Pearson Correlation	,170	-,117	1,000
	Sig. (2-tailed)	,460	,613	,
	Sum of Squares and Cross-products	132,767	-138,070	3,810
	Covariance	6,638	-6,904	,190
	N	21	21	21

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

IV. Diskusi:

Kanker payudara merupakan penyebab kematian yang sering terjadi pada wanita. Angka kematian dapat dikurangi dengan deteksi kanker payudara secara dini pada stadium awal, yang mana 80% dapat ditemukan melalui perabaan atau palpasi yang dilakukan sendiri oleh pasien. Untuk siapa saja pemeriksaan uji petanda tumor bermanfaat yaitu pada pasien post operasi untuk memonitor kemungkinan adanya kekambuhan, pada wanita-wanita yang pada pemeriksaan secara fisik meragukan adanya kanker, juga pada wanita yang ada riwayat kanker pada keluarga serta wanita yang ingin mendapat pemeriksaan optimal untuk dapat mendeteksi secara dini adanya kanker payudara. Seberapa akurat dari pemeriksaan uji petanda tumor beberapa ahli mengemukakan seperti Prof. DR. A Georgopoulos dari universitas Vienna mengatakan sensitifitas Ca 15-3 94,5% dan spesifisitas 95,2%. Sedangkan Dr Shuan Zhou, MD dari Shandong Tumor Hospital & Institute mengatakan CA15-3 berguna sebagai pemeriksaan dini untuk pasien resiko tinggi sebaik mammogram.

CA 15-3 efektif dalam memonitor metastase kanker payudara tetapi tidak begitu tinggi keberhasilannya dalam mendeteksi kanker payudara stadium

awal. Pada beberapa kondisi ternyata nilai CA 15-3 dapat meningkat juga pada pasien yang menderita hepatitis, sirosis hepar, sarkoidosis, tuberkulosis dan sistemik lupus eritematosus (SLE). Dari tabel 1 tampak 2 pasien dengan nilai CA 15-3 tinggi tetapi sidik tulang negatif. CEA sendiri walau mampu mendeteksi kambuhnya kanker payudara sebelum kekambuhan secara klinis terlihat juga dapat meningkat pada beberapa kasus kondisi bukan kanker seperti ulkus lambung, polip pada colon, pada perokok. Dari tabel 1 tampak 2 pasien dengan nilai CEA tinggi tetapi sidik tulang negatif.

Secara kuantitatif Hayes dan kawan-kawan mendapatkan sensitifitas nilai CA15-3 dan CEA tidak berbeda secara signifikan antara keduanya, walau peneliti lain menyimpulkan CA 15-3 lebih memberi keuntungan dan kontribusi dibanding CEA, tetapi tidak boleh secara mutlak sebagai pedoman keberhasilan terapi tanpa ditunjang data klinis. Sedang Lazarro dan kawan-kawan mendapatkan bahwa uji petanda tumor bernilai dalam mendeteksi adanya metastasis dan berguna dalam memonitor respon terhadap terapi yang diberikan terhadap pasien. Peneliti lain Giudici s dan kawan-kawan dari National Institute for Cancer Research, Italy menyimpulkan CA 15-3 dan CEA dapat digunakan untuk mendeteksi secara dini adanya metastasis dan monitoring keberhasilan pengobatan pasien.

Peningkatan nilai petanda tumor CA 15-3 dan CEA ternyata diketahui 6 bulan mendahului sebelum kelainan pada pemeriksaan klinis radiologis terlihat, bahkan penelitian terbaru menunjukkan nilai serum patologis dapat ditentukan lebih awal 9 bulan sebelum klinis kekambuhan penyakit diketahui. Penurunan nilai petanda tumor menunjukkan efek keberhasilan pengobatan atau melambatnya proses penyakit atau paling sedikitnya stabil.

Pada kanker stadium awal, kekambuhan lokal atau hanya single metastase, peningkatan CA 15-3 dan CEA rendah. Hal ini merupakan kelemahan dari monitoring pasien post operasi karena kurang sensitifnya CA 15-3 dalam mendeteksi mikrometastase, juga adanya tenggang waktu yang cukup lama antara peningkatan nilai petanda tumor dengan diagnosa klinis yang dapat diketahui berkisar antara 2-9 bulan. Nilai CA 15-3 yang rendah belum pasti tidak ada metastase, tampak dalam tabel 1 ada 4 pasien positif sidik tulang dengan nilai CA 15-3 rendah. Nilai yang ada tidak menentukan tingkat stadium penyakitnya. Jika Ca 15-3 di evaluasi sebelum operasi pada pasien kanker payudara primer, nilai yang didapat tidak berkorelasi dengan prognosa.

Sidik tulang sendiri merupakan pemeriksaan pelengkap yang paling sensitif untuk mendeteksi adanya metastasis pada tulang dan dapat memberi kontribusi nilai klinis yang positif sebelum kelainan tulang secara radiologis

terlihat. Dari pemeriksaan sidik tulang yang dilakukan pada 21 pasien yang diteliti tampak sidik tulang dapat menemukan metastase tulang pada hampir sebagian besar yaitu 74,07 % kasus kanker payudara. Dari penelitian ini didapatkan tidak ada korelasi yang signifikan antara pemeriksaan uji petanda tumor dengan sidik tulang, hal ini juga sama didapatkan oleh peneliti dari perancis; Pierre-Denis Bulfaz dan kawan-kawan tahun 1998, pada 118 pasien. Banyak faktor yang mempengaruhi nilai uji petanda tumor (false positive) seperti yang telah diuraikan diatas, perlu kehati-hatian dalam mempergunakan uji petanda tumor dalam menentukan metastase tulang pasien kanker payudara. Sidik tulang sensitif dan tetap menjadi standar emas pemeriksaan untuk mendeteksi adanya metastase tulang.

V. Kesimpulan:

Uji petanda tumor CA 15-3 dan CEA dalam kelebihan dan kekurangannya dapat dimanfaatkan untuk mendeteksi adanya metastase kanker payudara khususnya yang sudah masuk stadium lanjut, juga dapat digunakan untuk monitoring keberhasilan pengobatan.

Sidik tulang sebagai standar emas merupakan pemeriksaan yang sensitif terhadap kelainan yang terjadi dalam tulang, mudah dan non invasif, memberi informasi secara dini dibandingkan pemeriksaan X-ray tulang.

Peningkatan nilai petanda tumor CA 15-3 dan CEA menunjukkan progresifitas dari metastasis kanker payudara dan bermanfaat bila pemeriksaan sidik tulang tidak dapat dilakukan.

Penelitian disini menunjukkan tidak adanya korelasi yang signifikan antara pemeriksaan uji petanda tumor dengan sidik tulang yang dilakukan pada pasien kanker payudara dengan metastase pada tulang.

VI. Daftar Pustaka:

- 1.Safi F ,et al. CA 15-3 in Breast Cancer. *J Cancer* 1990;574-582.
- 2.Hayes DF, et al.Clinical applications of CA 15-3.In Serological cancer markers.S Sell,ed.1992; Totowa: *Humana Press*, 281-307.
- 3.Liaros G,et al. The Diagnostic Importance of Tumor Marker TPA as Related to CA15-3 and CEA in Breast Cancer Metastatic Disease.Hell *J nucl Med* 1998, 1:29-34.
- 4.Lazzaro R ,et al. Serum CEA,CA 15-3, and MCA oin Breast Cancer Patients:A clinical Evaluation.*J Cancer Detection and Prevention* 1993; 17(3) : 411-415.
- 5.Giudici S, et al.CEA,CA 15-3, and MCA in the Follow-Up of Breast Cancer Patients. *J Cancer Detection and Prevention* 1993; 17(2): 341.
- 6.Pierre D.Buffaz,et al. Can Tumor Marker Assays Be A Guide In The Prescription Of Bone Scan For Breast and Lung Cancers. *Eur J Nucl Med* 1998;26(1) :8-11.