

AKURASI KADAR *LYSOPHOSPHATIDIC ACID* PLASMA DAN CA125 SERUM PENDERITA TUMOR OVARIUM JENIS EPITEL UNTUK PREDIKTOR KEGANASAN OVARIUM

Tri Apriliawan B.R., dr. SpOG*, Brahmata Askandar T., dr., SpOG(K)**

* Trainee Ilmu Onkologi Ginekologi, Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Konsultan Onkologi Ginekologi, Kepala Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Abstrak

Tujuan : Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dan membandingkan sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi palsu antara CA125, LPA serta kombinasi LPA-CA125 pada penderita tumor ovarium.

Metode : Penelitian ini merupakan studi analitik observasional potong silang (*cross-sectional study*) terhadap 56 subyek dengan tumor ovarium yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi penelitian di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK-Unair/RSU dr. Soetomo, Surabaya. Pasien kemudian dilakukan tindakan pembedahan, dan dilakukan pemeriksaan patologi anatomi *spesimen* operasi di RSUD dr. Soetomo. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan hasil pemeriksaan Patologi Anatomi, tumor ovarium jenis epitelial. Dari 56 subyek penelitian, kami bagi menjadi 2 kelompok berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi, satu kelompok dengan 31 subyek penelitian kami kelompokkan dalam kelompok tumor ganas ovarium jenis epitelial, sedangkan kelompok yang lain yang terdiri dari 25 subyek penelitian kami kelompokkan tumor jinak ovarium jenis epitelial.

Hasil : Sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi palsu CA125 adalah 87,1%; 28%; 60%; dan 63,8%. Sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi palsu LPA adalah 51,6%; 76%; 72,7%; dan 55,9%. Sedangkan Sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi palsu kombinasi LPA-CA125 adalah 45,2%; 92%; 87,5%; dan 57,5%. Dan pada penelitian ini kami dapatkan *cut off* CA125 pada 50 U/mL memberikan hasil yang lebih baik daripada 35 U/mL, sedangkan *cut off* LPA tetap 2,5 μ M yang terbaik, meskipun pada analisa Kappa hasil untuk keduanya tidak signifikan

Kesimpulan : Pada penelitian ini kadar LPA plasma penderita tumor ovarium tidak dapat dipergunakan sebagai pertanda ganas kanker ovarium jenis epitel. Kadar CA125 dapat dipergunakan sebagai petanda ganas kanker ovarium jenis epitel, sedangkan kombinasi pemeriksaan kadar CA125 dan kadar LPA meningkatkan spesifitas tetapi tidak meningkatkan sensitivitas. Hal ini berbeda dengan penelitian-penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa sensitivitas dan spesifitas LPA plasma sangat baik untuk dipakai sebagai tumor marker.

Kata Kunci : LPA, CA125, sensitivitas dan spesifitas

Abstract

Objectives : This study was conducted to determine and compare the sensitivity , specificity , positive predictive value and negative predictive value between CA125 , LPA and combination of LPA - CA125 in patients with ovarian mass.

Methods : This study was a analytic observational cross - sectional studies, with 56 subjects who had ovarian tumors, who had the inclusion and exclusion criteria research, in Department of Obstetrics and Gynecology FK-Unair/dr . Soetomo Hospital, Surabaya . After that, patients performed surgery , and histopatology examination of operation specimens in this hospital. Inclusion criteria for this study were patients with epithelial ovarian tumors from Anatomical Pathology examination. The 56 study subjects , we were divided into 2 groups based on histopatological examination , one group with 31 subjects we classified into epithelial type malignant ovarian tumors study group, while the other group consist of 25 subjects we classified into epithelial type benign ovarian tumors study group.

Results : Sensitivity , specificity , positive predictive value , negative predictive value of CA125 was 87,1%; 28%; 60%; and 63,8%. Sensitivity , specificity , positive predictive value , negative predictive value LPA was 51,6%; 76%; 72,7%; and 55,9%. And sensitivity , specificity , positive predictive value , negative predictive value combination LPA - CA125 was 45,2%; 92%; 87,5%; and 57,5%. And in this study we get the CA125 cut-off at 50 U / mL gives better results than 35 U / mL, whereas the LPA cut-off 2.5 μ M still the best, although the Kappa analysis results for both are not significant

Conclusion : In this study, plasma LPA level patients with ovarian tumor can not be used as a tumor marker for epithelial malignant ovarian cancer. CA125 levels can be used as a tumor marker for epithelial malignant ovarian cancer, while combination of CA125 levels and LPA levels increase the specificity but does not increase the sensitivity. This was contrast with previous studies that the sensitivity and specificity of plasma LPA is excellent and they proposed use LPA plasma as a tumor marker .

Keywords : LPA, CA125, sensitivity and specificity

PENDAHULUAN

Kanker ovarium saat ini merupakan penyebab kematian yang paling besar yang disebabkan oleh kanker kandungan dengan angka ketahanan hidup 5 tahun hanya sekitar 46%⁽¹⁻³⁾. Resiko seorang wanita suatu saat untuk menderita kanker ovarium selama hidupnya adalah sekitar 1,5%, dan resiko untuk meninggal karena kanker ovarium adalah 1%⁽⁴⁾. Berbeda dengan populasi umum dimana resiko terjadinya kanker ovarium adalah sekitar 1,5%, maka pada wanita dengan mutasi BRCA1 mempunyai resiko terjadinya kanker ovarium adalah sebesar 39%-40%, dan pada wanita yang terjadi mutasi BRCA2 mempunyai resiko menderita kanker ovarium sebesar 12%-20%^(4, 5).

Keluhan pada penderita kanker ovarium biasanya tidak spesifik, sehingga hal ini akhirnya berhubungan dengan tidak dikenalnya kanker ovarium secara dini dan akhirnya baru diketahui setelah stadium lanjut⁽²⁾. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pemeriksaan (USG), dengan atau tanpa *doppler*, menunjukkan sensitivitas yang tinggi⁽²⁾. Namun demikian USG menunjukkan spesifitas dan nilai prediksi positif yang tidak memuaskan⁽²⁾.

Dibandingkan dengan kanker yang lain seperti kanker payudara, prostat dan *colorectal*, pada kanker ovarium tidak didapatkan perubahan yang bermakna dalam hal deteksi ataupun terapi sejak tahun 1970 an⁽¹⁾.

Lysophosphatidic acid (LPA)

Lysophosphatidic acid (LPA) adalah suatu fosfolipid yang aktif dan banyak ditemukan pada berbagai macam aktivitas seluler, termasuk migrasi dari sel tumor⁽³⁾. LPA pertama kali diidentifikasi pada tahun 1957 sebagai bahan aktif dari Darmstoff (materi yang menstimulasi otot polos)⁽⁶⁾. LPA yang aktif dapat ditemukan pada sebagian besar penderita kanker ovarium baik pada stadium awal atau lanjut, dengan peningkatan konsentrasi 80µM baik pada plasma dan cairan ascites penderita kanker ovarium^(3,7). Kadar LPA yang tinggi juga ditemukan pada cairan ascites dan plasma penderita dengan kanker ovarium^(8,9). Kadar LPA juga meningkat pada penderita dengan kanker endometrium, serviks, multipel mieloma, dan penderita yang sedang melakukan cuci darah, dimana semua kondisi tersebut secara klinis dapat dibedakan dengan kanker ovarium⁽⁹⁾. Karena itu, LPA pada plasma mungkin dapat dipergunakan sebagai penanda tumor untuk membantu menegakkan diagnosa, menentukan prognosis, atau untuk memonitor respon terapi ekspresi dari LPA⁽⁹⁻¹¹⁾.

LPA mampu menginduksi faktor neovaskularisasi, VEGF, *Interleukin-8 (IL-8)* and *interleukin-6 (IL-6)* yang dihasilkan oleh sel kanker ovarium, sehingga mempunyai peranan yang potensial dalam proses neovaskularisasi dan agresivitas sel kanker ovarium⁽⁷⁾. LPA tidak diproduksi dalam jumlah yang signifikan oleh permukaan sel epitel ovarium normal tetapi diproduksi dalam jumlah yang signifikan oleh sel kanker ovarium⁽⁷⁾.

Shuangxing dkk, menyatakan bahwa hubungan antara LPA dengan patogenesis kanker ovarium menyatakan bahwa LPA meningkatkan pertumbuhan dan survival sel kanker ovarium; LPA merangsang migrasi dan invasi sel kanker ovarium; Sel kanker ovarium mampu memproduksi LPA, membentuk lingkaran autokrin yang kemudian menyebabkan terjadinya pertumbuhan, survival, dan motilitas sel kanker. Aktifitas LPA meningkatkan ekspresi dari

faktor angiogenik dan metastatik seperti IL-6, IL-8, VEGF, uPA, dan Cox-2. LPA eksogenous dapat meningkatkan pertumbuhan dan metastasis yang disebabkan sel kanker ovarium. Sel kanker ovarium dapat merangsang produksi LPA pada sel mesotel, sehingga mengakibatkan terjadinya invasi dan metastasis. Ekspresi LPP3, suatu enzim yang dapat me-defosforilasi LPA, menghambat pertumbuhan dan survival sel kanker ovarium pada percobaan dengan menggunakan mencit. Menghambat autotaxin, suatu enzim yang diperlukan dalam memproduksi LPA, menurunkan terjadinya metastasis pada beberapa jenis tumor⁽¹²⁾.

Cancer Antigen 125

Sejak ditemukan, *Cancer Antigen 125* (CA125) telah menjadi penanda tumor yang diakui keberadaannya untuk tumor ganas ovarium jenis epitelial. Namun, CA125 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. CA125 meningkat hanya pada 50% dari tumor ganas ovarium epitelial stadium I, dan pada penderita dengan tumor ganas ovarium epitelial stadium lanjut meningkat 75% sampai 90%. Selain itu, kekhususan dari tes rendah, dan hasil positif palsu dapat ditemukan pada penderita dengan kelainan medis yang lain, baik kelainan ganas ataupun jinak⁽¹³⁾.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bast dkk didapatkan bahwa 99% wanita sehat memiliki kadar serum CA125 dibawah 35 U/mL, sedangkan 82% wanita dengan tumor ganas ovarium tipe epitel memiliki kadar serum CA125 di atas 35 U/mL. Pada 90% kasus tumor ganas ovarium, kadar serum CA125 berhubungan dengan volume tumor, bukan luas penyakit. Sebagai contoh kadar serum CA125 pasien tumor ganas ovarium stadium IA dengan tumor berukuran 15 cm akan lebih tinggi bila dibandingkan dengan tumor ganas stadium IIB yang hanya berukuran 5 cm^(14, 15).

Batas 35 U/ml untuk pemeriksaan CA125 diambil berdasarkan nilai distribusi pada individu normal. Terdapat peningkatan kadar CA125 pada 1-2% individu normal yang sehat, juga pada 5% pada mereka dengan tumor jinak, dan 28% meningkat pada penderita tumor ganas non ginekologi^(14, 16). CA125 memiliki sensitivitas yang cukup tinggi, namun juga memiliki spesifisitas yang cukup rendah terhadap kanker ovarium, hal ini disebabkan karena kenaikan CA125 juga sering ditemukan pada kondisi yang lain. Tetapi sampai saat ini CA125 masih dianggap dan digunakan sebagai *pertanda tumor* terbaik untuk kanker ovarium⁽¹⁷⁾. CA125 serum juga memiliki arti yang bermakna terhadap prognostik⁽¹⁸⁾. CA125 juga digunakan sebagai *monitoring* pasien kanker ovarium tipe epitel⁽¹⁴⁾. Gadducci dalam

penelitiannya mendapatkan bahwa kenaikan kadar CA125 seringkali terjadi 3-6 bulan lebih dini daripada adanya tanda klinis atau deteksi secara radiologi⁽¹⁹⁾.

Jacob menggunakan kombinasi antara CA125, status menopause dengan USG panggul untuk menciptakan RMI (*Risk Malignancy Index*) yang telah meningkatkan spesifisitas dan *positive predictive value* untuk identifikasi keganasan dari tumor panggul (sensitivitas 85% dengan spesifisitas 97%). Walaupun relatif sederhana dan mudah digunakan, tetapi RMI lebih sering digunakan untuk menentukan perlu atau tidaknya dilakukan operasi, bukan untuk menentukan *triage* pasien dalam hal perlu atau tidaknya perawatan lebih lanjut di pusat onkologi untuk operasi⁽²⁰⁾.

METODOLOGI

Rancangan penelitian ini adalah studi analitik observasional *cross-sectional*. Penelitian dilakukan mulai 01 Juli 2013 sampai dengan 31 Desember 2013. Sampel penelitian adalah semua pasien tumor ovarium yang akan dan kemudian menjalani pembedahan di RSUD dr. Soetomo Surabaya, dimana jaringan hasil pembedahan dilakukan pemeriksaan histopatologi spesimen operasi di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNAIR/ RSUD dr. Soetomo Surabaya, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan hasil pemeriksaan Patologi Anatomi, tumor ovarium jenis epitelial.

Pada pasien dilakukan pengambilan darah vena sebelum dilakukan tindakan pembedahan sebanyak 6 ml dan kemudian dibagi dalam 2 tabung (masing-masing 3 ml). Masing-masing tabung diberi identitas subyek penelitian yaitu nama, umur, dan nomor register penderita. Tabung pertama adalah tabung yang sudah ditambahkan antikoagulan untuk pemeriksaan LPA. Tabung kedua adalah tabung yang tidak ditambahkan antikoagulan untuk pemeriksaan CA125. Darah kemudian dibawa ke laboratorium Prodia untuk dilakukan pemeriksaan selanjutnya. Darah dilakukan pemeriksaan kuantitatif CA125 serum, dan titer kadar LPA plasma dengan cara ELISA. Jaringan hasil pembedahan kemudian dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi FK UNAIR/ RSUD dr. Soetomo Surabaya, untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah wanita dengan tumor ovarium jenis epitelial yang datang dan kemudian menjalani pembedahan di RSUD dr. Soetomo. Data penelitian ini dicatat dalam formulir pengumpulan data yang dirancang khusus. Untuk penghitungan statistik dipergunakan perangkat lunak SPSS.

HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian kami memeriksa CA125 serum dan LPA plasma pada 91 pasien dengan diagnosa tumor ovarium yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 60 pasien dimasukkan kedalam penelitian, sedangkan 31 pasien dinyatakan *drop out* (sesuai hasil PA) dengan rincian pasien kanker ovarium non epitel, pasien neoplasia jinak ovarium non epitel, pasien dengan abses tuba ovarium, pasien tumor ovarium *borderline* atau darah pasien yang diambil untuk pemeriksaan LPA mengalami plasma lisis.

Enam puluh pasien kami masukkan ke dalam penelitian ini dengan rincian 33 pasien tumor ganas ovarium tipe epitel, 27 pasien dengan tumor jinak ovarium tipe epitel. Empat subyek penelitian kami keluarkan dari penelitian karena, 1 memiliki kadar CA125 yang ekstrem tinggi (1 dari kelompok tumor jinak ovarium dengan kadar CA125 : 7696), dan 3 yang lain karena memiliki kadar LPA yang ekstreme rendah atau extreme tinggi (1 dari kelompok tumor jinak ovarium dengan LPA, 0,4; dan 2 dari kelompok tumor ganas ovarium dengan LPA 0,3 dan 35), Sehingga akhirnya subyek penelitian kami terdiri dari 31 pasien dengan tumor ganas ovarium epitelial dan 25 pasien dengan tumor jinak ovarium.

Perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 0,05 (5 %) sehingga apabila dalam uji statistik didapatkan $p < 0,05$ diartikan bermakna dan apabila $p > 0,05$ diartikan tidak bermakna.

Tabel 1. Distribusi umur pasien tumor jinak ovarium dan tumor ganas ovarium

	PA		Harga p
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
Umur (min-max) (th)	49,6 (15 – 81)	46,9 (17 – 77)	0,439

Pada penelitian ini didapatkan *median* umur pasien dengan tumor ganas ovarium adalah 49,6 tahun dengan umur termuda 15 tahun dan umur tertua 81 tahun. Sedangkan *median* umur pasien dengan tumor jinak ovarium adalah 46,9 tahun, dengan umur termuda 17 tahun dan umur tertua 77 tahun. Dengan uji t dengan harga $p = 0,439$ dimana tidak didapatkan perbedaan secara signifikan antara kedua kelompok.

Tabel 2. Distribusi pasien berdasarkan hasil PA tumor ganas ovarium jenis epitel

Jenis PA	Frekuensi	Persen	Total persen
Adenocarcinoma	6	19,35	19,35
Carcinoma poorly differentiates	1	3,23	22,58
Clear cell adenocarcinoma	3	9,68	32,26
Endometriod adenocarcinoma	2	6,45	38,71
Mucinous cystadenocarcinoma	13	41,94	80,65
Serous cystadenocarcinoma	6	19,35	100,00
Total	31	100,00	

Pada penelitian ini jenis PA tumor ganas yang terbanyak adalah jenis *Mucinous cystadenocarcinoma* sebesar 41,94% (13/31). Diikuti dengan *serous cystadenocarcinoma* sebesar 19,35% (6/31).

Tabel 3. Distribusi pasien berdasarkan hasil PA tumor jinak ovarium

Jenis PA	Frekuensi	Persen	Total persen
Kista endometriosis	11	44,00	44,00
Mucinous cystadenoma	9	36,00	80,00
Serous cystadenoma	5	20,00	100,00
Total	25	100,00	

Pada penelitian ini jenis PA tumor ganas yang terbanyak adalah jenis Kista endometriosis sebesar 44% (11/25). Diikuti Mucinous cystadenoma sebesar 36% (9/25).

Tabel 4. Distribusi kadar CA125 dan LPA pasien tumor jinak ovarium dan tumor ganas ovarium

	PA		Harga p
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
CA125 (min – max)	109,0 (21,2 – 4027,8)	51,9 (5,8 – 1755,7)	0,011
LPA (min – max)	2,5 (0,6 – 10,3)	1,6 (0,5-8,4)	0,144

Pada penelitian ini didapatkan *median* kadar CA125 pasien dengan tumor ganas ovarium adalah 109,0 dengan kadar terendah 21,20 dan kadar tertinggi 4027,80. Sedangkan *median* kadar CA125 pasien dengan tumor jinak ovarium adalah 51,9 dengan kadar terendah 5,80 dan kadar tertinggi 1755,7. Dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan harga $p = 0,011$, dimana didapatkan perbedaan secara signifikan antara kedua kelompok.

Median kadar LPA pasien dengan tumor ganas ovarium adalah 2,5 dengan kadar terendah 0,6 dan kadar tertinggi 10,3. Sedangkan *median* kadar LPA pasien dengan tumor jinak ovarium adalah 1,6 dengan kadar terendah 0,5 dan kadar tertinggi 8,4. Dengan uji *Mann-*

Whitney didapatkan harga $p = 0,144$, dimana tidak didapatkan perbedaan secara signifikan antara kedua kelompok.

Tabel 5. Distribusi kadar CA125 dan tumor ganas ovarium berdasarkan stadium

	Jumlah	Median Ca 125
Stadium I	11	63,3 (21,2 – 547,7)
Stadium II	3	132,8 (77,7 – 282,7)
Stadium \geq III	17	160,9 (22,3 – 4027,8)

Pada tabel diatas menunjukkan bahwa semakin tinggi stadium keganasan tumor ovarium jenis epitelial, median kadar CA125 akan semakin tinggi, dimana pada stadium I median CA125 adalah 63,3 (21,2 – 547,7) dan median ini lebih tinggi daripada median tumor jinak ovarium jenis epitelial yang sebesar 51,9 (5,8 – 1755,7). Sedangkan pada stadium II median CA125 adalah 132,8 (77,7 – 282,7) dan stadium III median CA125 adalah 160,9 (22,3 – 4027,8).

Tabel 6. Distribusi pasien tumor jinak ovarium dan tumor ganas ovarium berdasarkan kadar serum CA125.

CA125	PA		Total
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
>35 U/mL	27	18	45
≤35 U/mL	4	7	11
Total	31	25	56

Uji Mann-Whitney U dengan koefisien korelasi $p = 0,011$

Kappa = 0,160 Approx. Sig. = 0,157

Pada tabel 6. kami mendapatkan bahwa dari 31 pasien dengan tumor ganas ovarium tipe epitel, 27 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA125 serum diatas 35 U/mL, pada 4 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan kadar CA125. Dari 25 pasien tumor jinak ovarium, 18 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA125 serum diatas 35 U/mL, pada 7 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan kadar CA125.

Analisis statistik Mann-Whitney menunjukkan bahwa kadar CA125 serum memiliki perbedaan yang bermakna dengan hasil PA (yang merupakan gold standart diagnosa) dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0.011 (<0,05)$. Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang tidak bermakna antara pemeriksaan kadar CA125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,160 (>0,05)$.

Tabel 7. Distribusi pasien tumor jinak ovarium dan tumor ganas ovarium berdasarkan kadar LPA plasma.

LPA	PA		Total
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
$\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$	16	6	22
$< 2,5 \mu\text{M/dL}$	15	19	34
Total	31	25	56

Uji Mann-Whitney U dengan koefisien korelasi $p = 0,114$

Kappa = 0,267 Approx. Sig. = 0,035

Pada tabel 7. kami mendapatkan bahwa dari 31 pasien dengan tumor ganas ovarium tipe epitel, 16 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar LPA plasma $\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$, pada 15 pasiennya lain tidak didapatkan kenaikan LPA plasma. Dari 25 pasien tumor jinak ovarium, 6 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar LPA plasma $\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$, pada 19 pasien lainnya tidak didapatkan kenaikan kadar LPA plasma.

Analisis statistik Mann-Whitney menunjukkan bahwa kadar LPA plasma memiliki perbedaan yang tidak bermakna dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,114$ ($>0,05$). Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang tidak bermakna antara pemeriksaan kadar LPA plasma dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,267$ ($>0,05$).

Tabel 8. Distribusi pasien tumor jinak ovarium dan tumor ganas ovarium berdasarkan kombinasi kadar serum CA125 $> 35 \text{ U/m}$ dan LPA $\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$.

Kombinasi CA125 dan LPA	PA		Total
	Tumor Ganas	Tumor Jinak	
LPA $\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$ dan CA125 $> 35 \text{ U/m}$	14	2	16
LPA $< 2,5 \mu\text{M/dL}$ & atau CA125 $\leq 35 \text{ U/m}$	17	23	40
Total	31	25	56

Kappa = 0,351 $p = 0,002$

Pada tabel 8. kami mendapatkan bahwa dari 31 pasien dengan tumor ganas ovarium tipe epitel, 14 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar LPA plasma $\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$ dan kadar CA125 serum $> 35 \text{ U/mL}$, 2 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar LPA plasma $\geq 2,5 \mu\text{M/dL}$ dan kadar CA125 normal. Sedangkan 17 pasien pada kelompok tumor ganas memiliki kadar LPA plasma $< 2,5 \mu\text{M/dL}$ & atau CA125 $\leq 35 \text{ U/m}$, dan 23 pasien dari kelompok tumor jinak memiliki kadar LPA plasma $< 2,5 \mu\text{M/dL}$ & atau CA125 $\leq 35 \text{ U/m}$.

Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang bermakna antara kombinasi pemeriksaan kadar LPA dan CA125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,001 (<0,05)$.

Ini menunjukkan bahwa apabila didapatkan kenaikan kedua *tumor marker* maka semakin besar peluang bahwa diagnosa tersebut adalah tumor ganas ovarium epitelial, sebaliknya pada kondisi dimana salah satu/semua kadar serum LPA dan CA125 normal, kecil kemungkinan bahwa pasien tersebut menderita tumor ganas ovarium tipe epitel.

Tabel 9. Perbandingan sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* dan *negative predictive value* CA125, LPA, dan kombinasi LPA & CA125.

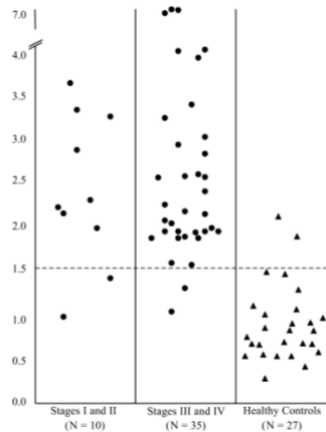
Indikator	Tumor marker		
	CA125	LPA	Kombinasi LPA dan CA125
Sensitivitas	$27/31 \times 100\% = 87,1\%$	$16/31 \times 100\% = 51,6\%$	$14/31 \times 100\% = 45,2\%$
Spesifisitas	$7/25 \times 100\% = 28,0\%$	$19/25 \times 100\% = 76,0\%$	$23/25 \times 100\% = 92,0\%$
PPV	$27/45 \times 100\% = 60,0\%$	$16/22 \times 100\% = 72,7\%$	$14/16 \times 100\% = 87,5\%$
NPV	$7/11 \times 100\% = 63,8\%$	$19/34 \times 100\% = 55,9\%$	$23/40 \times 100\% = 57,5\%$
Kappa	K=0,160 p=0,157	K=0,267 p=0,035	K=0,351 p=0,002

Pada tabel 9. kami dapatkan bahwa Sensitivitas CA125 (87,1%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari LPA (51,6%), maupun kombinasi LPA & CA125 (45,2%). *Positive predictive value* kombinasi LPA & CA125 (87,5%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari LPA (72,7%), maupun CA125 (60,0%). Spesifitas kombinasi LPA & CA125 (92,0%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari LPA (76,0%), maupun CA125 (28,0%). *Negative predictive value* CA125 (63,8%) adalah paling tinggi dan lebih baik dari LPA (55,9%), maupun kombinasi LPA & CA125 (57,5%).

PEMBAHASAN

Analisa distribusi pasien tumor ganas dan tumor jinak ovarium berdasarkan kadar LPA plasma

Yau Xu dan kawan kawan melakukan penelitian mengenai LPA dan menyimpulkan bahwa, kadar LPA plasma dapat menjadi biomarker yang potensial untuk tumor ganas ovarium. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien dalam kelompok tumor ganas ovarium dimana memiliki kadar LPA yang tinggi (kadar LPA plasma (rata-rata, 8,6 mol/L; kisaran 1.0-43,1 mol/L)), dibandingkan dengan kelompok kontrol wanita



Gambar 2. : Kadar LPA plasma penderita preoperatif tumor ganas ovarium dan wanita normal (sebagai kontrol)⁽²³⁾.

Pada penelitian ini, ternyata sensitivitas LPA plasma hanya 51,6%, yang tidak sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu yang mencapai lebih dari 90%. Sedangkan spesifitasnya juga rendah, hanya 76% dimana pada penelitian terdahulu didapatkan hasil yang lebih tinggi yaitu lebih dari 90%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini LPA plasma bukan merupakan tumor marker yang cukup baik untuk mengetahui adanya keganasan pada massa ovarium epitelial yang diperiksa sebelum dilakukan tindakan pembedahan.

Dari hasil penelitian Base dkk, menunjukkan bahwa kadar preoperatif LPA plasma, didapatkan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif LPA plasma adalah 95%, 92%, 95% dan 92% ⁽²²⁾.

Kemungkinan perbedaan ini terjadi karena belum kami temukan laporan penelitian pada jurnal yang telah kami cari, dimana melakukan pemeriksaan kadar LPA plasma penderita tumor ovarium dengan menggunakan cara yang kami lakukan menggunakan *Elisa kit bioassay*. Peneliti-peneliti terdahulu yang menggunakan manusia sebagai subyek penelitian menggunakan beberapa tahapan rumit secara kimiawi untuk dapat mengevaluasi kadar LPA plasma subyek penelitiannya.

Analisa Sensitivitas, spesifisitas, *Positive Predictive Value*, dan *Negative Predictive Value* LPA lebih tinggi dari pada CA125

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bast dkk didapatkan bahwa 99% wanita sehat memiliki kadar serum CA125 dibawah 35 U/mL, sedangkan 82% wanita dengan tumor ganas ovarium tipe epitel memiliki kadar serum CA125 di atas 35 U/mL. Pada 90% kasus tumor ganas ovarium, kadar serum CA125 berhubungan dengan volume tumor, bukan luas penyakit.

Sebagai contoh kadar serum CA125 pasien tumor ganas ovarium stadium IA dengan tumor berukuran 15 cm akan lebih tinggi bila dibandingkan dengan tumor ganas stadium IIB yang hanya berukuran 5 cm⁽¹⁴⁾.

Batas 35 U/ml untuk pemeriksaan CA125 diambil berdasarkan nilai distribusi pada individu normal. Nilai ini akan menurun pada wanita menopause dan bertambahnya usia. Nilai ini juga akan bervariasi mengikuti siklus menstruasi, dimana akan meningkat pada fase folikuler. Terdapat peningkatan kadar CA125 pada 1-2% individu normal yang sehat, juga pada 5% pada mereka dengan tumor jinak, dan 28% meningkat pada penderita tumor ganas non ginekologi⁽¹⁶⁾.

Tetapi pada penelitian Skates dkk menunjukkan perbedaan yang bermakna median kadar CA125 dan batas (*cut of points*) CA125 antara kelompok pra menopause, pasca-menopause dan sub-kelompok tertentu, dimana menunjukkan bahwa batas kadar CA 125 yang dipakai saat ini, yaitu 35 U/mL pada wanita yang menjalani skrining tumor ganas ovarium perlu dipertimbangkan kembali. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna kadar CA 125 pada kelompok wanita menopause dibandingkan dengan wanita premenopause sebagai kelompok kontrol, dimana pada kelompok wanita menopause kadar CA 125 lebih tinggi dengan batas 52 U/mL dibandingkan wanita pre menopause yang memiliki kadar CA 125 dengan batas 35 U/mL. Begitu juga bila dibandingkan dengan wanita premenopause yang menggunakan kontrasepsi oral dimana batas kadar CA 125 adalah 40 U/mL⁽²⁴⁾.

Pada penelitian ini didapatkan *median* kadar CA125 pasien dengan tumor ganas ovarium adalah 109,0 dengan kadar terendah 21,20 dan kadar tertinggi 4027,80. Sedangkan *median* kadar CA125 pasien dengan tumor jinak ovarium adalah 51,9, kadar terendah 5,80 dan kadar tertinggi 1755,7. Dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan harga $p = 0,011$, dimana didapatkan perbedaan secara signifikan antara kedua kelompok.

Pada penelitian ini kami dapatkan bahwa sensitivitas CA125 adalah terbaik sebagai tumor marker (87,1%), sedangkan spesifisitasnya yang paling rendah (28,0%). Sedangkan nilai prediksi positif CA125 adalah 60,0% dan nilai prediksi palsu CA125 adalah 63,8%. Hal ini sesuai dengan literatur untuk CA125, dimana CA125 memiliki sensitivitas yang cukup tinggi, namun juga memiliki spesifisitas yang cukup rendah terhadap tumor ganas ovarium, hal ini disebabkan karena kenaikan CA125 juga sering ditemukan pada kondisi yang lain. Tetapi sampai saat ini CA125 masih dianggap dan digunakan sebagai *pertanda tumor* terbaik untuk tumor ganas ovarium⁽¹⁷⁾

Sedangkan sensitivitas LPA adalah 51,6%, spesifitas 76,0%, nilai prediksi positif 72,7% dan nilai prediksi palsunya adalah 55,9%. Sedangkan untuk LPA tidak memberikan hasil yang sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu, dimana pada penelitian Penelitian Bese dkk menunjukkan bahwa kadar preoperatif LPA plasma dan serum CA125 lebih tinggi pada pasien dengan tumor ganas ovarium epitel dibandingkan dengan pasien dengan tumor ovarium jinak dan wanita yang sehat. Dimana sensitivitas 95%, spesifisitas 92%. Sedangkan pada penelitian ini sensitivitas hanya 51,6%, dan spesifisitas hanya 76%⁽²²⁾.

Sehingga dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa CA125 lebih sensitif dalam memprediksi adanya keganasan pada tumor ovarium epitelial daripada LPA (sensitivitas 87,1% dibandingkan 51,6%), tetapi CA125 memberikan hasil yang lebih buruk dalam memperkirakan bahwa tumor ovarium tersebut jinak, dibandingkan dengan LPA (spesifitas 28,0% dibandingkan 76,0%).

Sehingga bila dipergunakan batas 80% sebagai dasar sensitivitas dan spesifisitas tumor marker yang baik, yang dapat dipergunakan sebagai tumor marker untuk memperkirakan keganasan pada tumor ovarium, maka CA125 dan LPA pada penelitian ini tidak baik untuk memperkirakan keganasan pada tumor ovarium. Karena pada CA125 memang memiliki sensitivitas yang tinggi (87,1%), tetapi spesifitasnya rendah (28%). Sedangkan untuk LPA baik sensitivitas ataupun spesifitasnya rendah (51,6% dan 76%).

Kami juga mencoba membuat uji diagnosis berdasarkan cut off CA125 dengan kadar 35 U/mL, 40 U/mL, 50 U/mL, dan 60 U/mL. Kemudian menghitung sensitivitas, spesifitas, *Positive Predictive Value* (PPV), dan *Negative Predictive Value* (NPV) berdasarkan cut off yang kami tentukan.

Tabel 10. Hasil uji diagnostik CA125, dengan *cut off* 35, 40, 50, dan 60 U/mL

CA125	Histo PA		Total	Sensitivitas	Spesifitas	PPV	NPV	Akurasi	Kappa	p	
	Ganas (n=31)	Jinak (n=25)									
35	> 35	27	18	45	87,1	28,0	60,0	63,8	80,4	0,160	0,157
	≤ 35	4	7								
40	>40	27	16	43	87,1	36,0	62,8	69,2	76,8	0,242	0,042
	≤ 40	4	9								
50	> 50	27	13	40	87,1	48,0	67,5	75	71,4	0,364	0,004
	≤ 50	4	12								
60	> 60	25	11	36	80,6	56,0	69,4	70,0	64,3	0,311	0,020

	\leq 60	6	14	20						
--	--------------	---	----	----	--	--	--	--	--	--

Dari tabel diatas tampak bahwa pada penelitian ini penggunaan *cut off* 50 U/mL, tampaknya memberikan hasil yang lebih baik daripada menggunakan *cut off* 35 U/mL, dimana sensitifitas tetap 87,1%, sedangkan spesifitas meningkat dari 28% menjadi 48%, meskipun dengan Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang tidak bermakna antara pemeriksaan kadar CA125 serum dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,364 (>0,05)$.

Kami mencoba membuat uji diagnosis berdasarkan *cut off* LPA dengan kadar 2 μ M, 2,5 μ M, dan 3 μ M. Kemudian menghitung sensitivitas, spesifitas, *Positive Predictive Value*, dan *Negative Predictive Value* berdasarkan *cut off* yang kami tentukan.

Tabel 11. Hasil uji diagnostik LPA, dengan *cut off* 2 μ M, 2,5 μ M, dan 3 μ M

LPA	Histo PA		Total	Sensitivitas	Spesifitas	PPV	NPV	Akurasi	Kappa	p
	Ganas (n=31)	Jinak (n=25)								
2	≥ 2	18	10	58,1	60,0	64,3	53,6	50,0	0,179	0,179
	< 2	13	15							
2,5	$\geq 2,5$	16	6	51,6	76,0	72,7	55,9	39,3	0,267	0,035
	$< 2,5$	15	19							
3	≥ 3	10	3	32,3	88,0	76,9	51,2	23,2	0,189	0,074
	< 3	21	22							

Dari tabel diatas tampak bahwa pada penelitian ini penggunaan *cut off* 2,5 μ M, tampaknya memberikan hasil yang lebih baik daripada menggunakan *cut off* 2 μ M ataupun 3 μ M, dimana sensitivitas dan spesifitas tidak terlalu rendah (sensitivitas 51,6% dan spesifitas 76,0%), dan dengan Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang tidak bermakna antara pemeriksaan kadar LPA plasma dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,267 (>0,05)$.

Analisa perbandingan sensitivitas, spesifitas, *positive predictive value* dan *negative predictive value* kombinasi LPA & CA125 dibandingkan dengan CA125

Untuk kombinasi pemeriksaan CA125 - LPA, belum ada penelitian yang melakukan penelitian mengkombinasikan LPA dengan CA125. Dalam upaya untuk mengetahui adakah

peningkatan sensitifitas dan spesifitas, maka kami mencoba untuk mengkombinasikan LPA dengan CA125, dengan hasil seperti tercantum pada tabel dibawah ini.

Tabel 12. Hasil uji diagnostik kombinasi CA125-LPA

Kombinasi CA125 dan LPA	PA		Total	Sensitivitas	Spesifitas	PPV	NPV	Akurasi	Kappa
	Ganas	Jinak							
LPA $\geq 2,5$ dan CA125 >35	14	2	16	45,2	92,0	87,5	57,5	28,6	0,351
LPA $<2,5$ & atau CA125 ≤ 35	17	23	40						
Total	31	25	56						

Dari tabel diatas tampak bahwa kombinasi pemeriksaan CA125 - LPA mempunyai spesifitas yang tinggi (92%) dengan sensitivitas yang rendah (45,2%) , dan Analisis Kappa menunjukkan bahwa ada kesepakatan hasil yang tidak bermakna antara pemeriksaan kombinasi pemeriksaan CA125 – LPA dengan hasil PA dalam menentukan diagnosa tumor ganas ovarium epitelial dengan $p = 0,351 (>0,05)$. Sedangkan kombinasi pemeriksaan CA125 - LPA hanya meningkatkan spesifitas 92% dibanding LPA (76%) atau CA125 (28%); sensitivitas kombinasi pemeriksaan CA125 - LPA turun menjadi 45,2% lebih rendah daripada CA125 (87,1%) atau LPA (51,6%). Hal ini disebabkan untuk dapat angka sensitivitas yang tinggi diperlukan sensitivitas yang tinggi pula dari kedua tumor marker, karena untuk sensitivitas kombinasi CA125 - LPA diperlukan persyaratan kedua *tumor marker* harus lebih tinggi dari harga yang normal. Sedangkan untuk spesifitas hanya diperlukan salah satu atau kedua *tumor marker* kadarnya dibawah *cut off* .

Sedangkan pada penelitian ini jika dibandingkan sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi palsu antara LPA-CA125 dibandingkan CA125 adalah 45,2%; 92%; %; 87,5%; 57,5% dibanding 87,1%; 28%; 60%; 53,8%.

Dari data diatas nampak bahwa sensitivitas CA125 masih lebih baik daripada kombinasi LPA-CA125 (87,1% dibanding 45,2%), spesifitas kombinasi LPA-CA125 lebih baik daripada hanya CA125 (92% dibanding 28%), nilai prediksi positif kombinasi LPA-CA125 lebih baik daripada hanya CA125 (87,5% dibanding 60%), sedangkan nilai prediksi palsu CA125 lebih baik daripada kombinasi LPA-CA125 lebih baik daripada hanya CA125 (57,5% dibanding 53,8%).

Analisa perbandingan sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* dan *negative predictive value* kombinasi LPA & CA125 dibandingkan dengan LPA

Pada penelitian ini jika dibandingkan sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi palsu antara LPA-CA125 dibandingkan LPA adalah 45,2%; 92%; %; 87,5%; 57,5% dibanding 51,6; 76,0; 72,7; 55,9. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini, baik LPA ataupun kombinasi LPA-CA125 tidak memberikan hasil sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi palsu yang baik untuk dipakai sebagai tumor marker untuk memperkirakan kemungkinan keganasan pada tumor ovarium yang diperiksa sebelum dilakukan tindakan pembedahan.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini kadar LPA plasma penderita tumor ovarium tidak dapat dipergunakan sebagai pertanda ganas kanker ovarium jenis epitel. Kadar CA125 dapat dipergunakan sebagai petanda ganas kanker ovarium jenis epitel, sedangkan kombinasi pemeriksaan kadar CA125 dan kadar LPA meningkatkan spesifitas tetapi tidak meningkatkan sensitivitas.

Hal ini mungkin terjadi karena tehnik pemeriksaan yang kami pergunakan dengan pemeriksaan *Elisa kit bioassay* berbeda penelitian-peelitian terdahulu yang menggunakan beberapa tahapan rumit secara kimiawi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldsmith ZG, Ha JH, Jayaraman M, Dhanasekaran DN. Lysophosphatidic Acid Stimulates the Proliferation of Ovarian Cancer Cells via the gep Proto-Oncogene Galpha(12). *Genes Cancer*. 2011;2(5):563-75.
2. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, et al. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers. *Cancers (Basel)*. 2010;2(2):1312-27.
3. Jeong KJ, Park SY, Seo JH, Lee KB, Choi WS, Han JW, et al. Lysophosphatidic acid receptor 2 and Gi/Src pathway mediate cell motility through cyclooxygenase 2 expression in CAOV-3 ovarian cancer cells. *Exp Mol Med*. 2008;40(6):607-16.
4. Jonathan S. Berek MF, Neville F. Hacker. Epithelial Ovarian, Fallopian tube, and Peritoneal Cancer. In: Berek JS, Hacker, Neville F., editor. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 444-536.
5. Elizabeth R. Keeler PMD, Robert C. Bast aKHL. Ovarian Cancer Screening. Available from: www.us.elsevierhealth.com/media/us/samplechapters/9781416046851/Chapter06.pdf
6. Tigyi G, Parrill AL. Molecular mechanisms of lysophosphatidic acid action. *Prog Lipid Res*. 2003;42(6):498-526.
7. János DT. Lysophosphatidic Acid as a Target for Molecular Diagnosis and Therapy of Ovarian Cancer. PhD diss. Budapest: Semmelweis University School of Clinical Sciences 2008.
8. Hu YL, Albanese C, Pestell RG, Jaffe RB. Dual mechanisms for lysophosphatidic acid stimulation of human ovarian carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(10):733-40.
9. Eder AM, Sasagawa T, Mao M, Aoki J, Mills GB. Constitutive and lysophosphatidic acid (LPA)-induced LPA production: role of phospholipase D and phospholipase A2. *Clin Cancer Res*. 2000;6(6):2482-91.
10. Murph MM, Liu W, Yu S, Lu Y, Hall H, Hennessy BT, et al. Lysophosphatidic acid-induced transcriptional profile represents serous epithelial ovarian carcinoma and worsened prognosis. *PloS one*. 2009;4(5):e5583.
11. Bian D, Su S, Mahanivong C, Cheng RK, Han Q, Pan ZK, et al. Lysophosphatidic Acid Stimulates Ovarian Cancer Cell Migration via a Ras-MEK Kinase 1 Pathway. *Cancer Res*. 2004;64(12):4209-17.
12. Yu S, Murph MM, Lu Y, Liu S, Hall HS, Liu J, et al. Lysophosphatidic acid receptors determine tumorigenicity and aggressiveness of ovarian cancer cells. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1630-42.
13. Rein BJ, Gupta S, Dada R, Safi J, Michener C, Agarwal A. Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. *J Oncol*. 2011:1-17.
14. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9(6):555-66.

15. Robert C. Bast J, Knapp RC. CA 125: History, Current Status, and Future Prospects 1997. Available from: www.medicine.mcgill.ca/mjm/v03n01/ca125.html.
16. Chan DW, Shih I-M, Sokoll LJ, Bast RC. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Ovarian Cancer. Baltimore and Houston: Johns Hopkins Medical Institutions and The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center; 2004.
17. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27371-5.
18. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):679-91.
19. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):21-31.
20. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):922-9.
21. Xu Y, Shen Z, Wiper DW, Wu M, Morton RE, Elson P, et al. Lysophosphatidic Acid as a Potential Biomarker for Ovarian and Other Gynecologic Cancers. *JAMA*. 1998;280(8):719-23.
22. Bese T, Barbaros M, Baykara E, Guralp O, Cengiz S, Demirkiran F, et al. Comparison of total plasma lysophosphatidic acid and serum CA-125 as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of patients with epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2010;21(4):248-54.
23. Sutphen R, Xu Y, Wilbanks GD, Fiorica J, Grendys EC, Jr., LaPolla JP, et al. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(7):1185-91.
24. Skates SJ, Mai P, Horick NK, Piedmonte M, Drescher CW, Isaacs C, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1401-8.