

CA-125 Prediktor Sitoreduksi pada Pasien Kanker Ovarium Tipe Epitel

Bagja Dumas Darwizar, Gatot Nyarumenteng Adipurnawan Winarno,
Jusuf Sulaeman Effendi

Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi: Bagja Dumas Darwizar, email: bagjadumasd@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah CA-125 dapat menjadi prediktor yang baik untuk sitoreduksi pada kanker ovarium tipe epitel.

Metode: Desain penelitian ini adalah *cross sectional* dengan pemeriksaan pasien yang diduga memiliki tumor ganas ovarium, pemeriksaan kadar CA-125 pre operasi dan jenis sitoreduksi pasca operasi. Sitoreduksi optimal dipertimbangkan jika sisa tumor terbesar berdiameter <1 cm. Nilai p numerik diuji dengan uji T tidak berpasangan jika data berdistribusi normal dengan uji alternatif *Mann Whitney* jika data tidak berdistribusi normal. Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternatif Kolmogorov Smirnov dan uji *Exact Fisher* jika persyaratan *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai diagnostik CA-125 dievaluasi dan nilai *cut-off* optimal ditentukan. Analisis ROC digunakan untuk menentukan nilai *cut-off* CA-125 yang optimal. Data yang diperoleh direkam dalam bentuk khusus kemudian diolah dengan SPSS versi 25.0 *for windows*. Pasien yang dikumpulkan sesuai dengan kriteria selama masa penelitian adalah 109 pasien.

Hasil: Ditemukan bahwa nilai rata-rata CA-125 untuk kelompok sitoreduksi suboptimal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok sitoreduksi optimal (1157,63±2105,196 vs 237,53±319,432), yang signifikan secara statistik, $p=0,0001$ (nilai $p<0,05$). *Cut off point* CA-125 dalam penelitian ini adalah 248,55 dengan nilai sensitivitas 73,2%, nilai spesifisitas 73,6%, nilai prediksi positif 74,5%, nilai prediksi negatif 72,2%, dan akurasi 73,3%.

Kesimpulan: Data kami menunjukkan bahwa CA-125 pre-operasi adalah prediktor sedang untuk sitoreduksi yang optimal.

Kata kunci: CA-125, Sitoreduksi, Kanker Ovarium Tipe Epitel, Prediktor

CA-125 as A Cyoreduction Predictor in Patient with Epithelial Ovarian Carcinoma

Abstract

Objective: This study aims to determine whether CA-125 can be a good predictor of cyoreduction in epithelial ovarian carcinoma.

Method: Cross sectional study by examining patients suspected of ovarian malignancy, checking for their preoperative CA-125 levels and post operative type of cyoreduction. Optimal cyoreduction was considered if the largest residual tumor was <1 cm in diameter. Numerical p value is tested by unpaired T test if the data is normally distributed with the alternative Mann Whitney test if the data is not normally distributed. The p value categorical data is calculated based on the Chi-Square test with the alternative Kolmogorov Smirnov and Exact Fisher tests if the requirements of the Chi-Square are not met. The diagnostic value of the CA-125 is evaluated and the optimal cut-off value is determined. The ROC analysis was plotted to determine the optimal cut-off of CA-125. The data obtained is recorded in a special form and then processed with SPSS version 25.0 for windows. Patients collected during the study period were 109 patients.

Results: It was found that mean value of CA-125 for suboptimal cyoreduction group was higher than optimal cyoreduction (1157.63±2105.196 vs 237.53±319.432), which is statistically significant, $p = 0.0001$ (p value <0.05). CA-125 cut off point in this research was 248.55 with sensitivity value of 73.2%, specificity value of 73.6%, the positive predictive value 74.5%, the negative predictive value 72.2% and its accuracy 73.3%.

Conclusion: Our data indicate that preoperative CA-125 is moderate predictor for optimal cyoreduction.

Key words: CA-125, cyoreduction, Epithelial Ovarian Carcinoma, Predictor

Pendahuluan

Kanker ovarium termasuk satu dari sepuluh kanker yang paling sering diderita oleh wanita di Indonesia. Menurut data dari *Center for Disease Control and Prevention*, kanker ovarium merupakan kanker ginekologi dengan tingkat kesintasan 5 tahun terendah dari kanker ginekologi di dunia, yaitu sebesar 43%. Hal ini disebabkan oleh gejala kasus yang tidak spesifik dan beragam, serta tidak tersedianya alat screening dengan spesifisitas, sensitivitas, dan harga yang sesuai. Dua per tiga pasien saat ini terdiagnosis saat telah mencapai stadium III atau IV. Padahal, apabila 75% kasus kanker ovarium terdeteksi pada stadium I atau II angka mortalitasnya diperkirakan akan turun sebanyak 50%.¹

Kanker ovarium tipe epitel adalah kanker ovarium yang paling umum yang menyebabkan 90% kasus dan terutama diklasifikasikan menurut tipe sel menjadi sel musinosum, serosum, clear cell, endometrioid, kanker sel transisional, dan skuamosa.²

Pemeriksaan dini, saat ini hanya dilakukan pada pasien dengan risiko tinggi karena pemeriksaan pada pasien dengan risiko sedang dinilai tidak praktis dan tidak menurunkan angka kematian. Pengetahuan tentang karakteristik pasien kanker ovarium di suatu daerah menjadi sangat penting untuk diketahui agar pemeriksaan dilakukan pada populasi yang tepat.

Saat ini, diagnosis dan tata laksana kanker ovarium di Indonesia termasuk sebagai negara berkembang, hanya dapat dilakukan di tempat pelayanan kesehatan tersier, salah satunya yaitu RSUP Hasan Sadikin dan tidak memiliki data yang komprehensif dan faktual tentang angka kejadian dan karakteristik pasien kanker ovarium, padahal sebagian besar kejadian kanker diperkirakan meningkat angka kejadiannya di daerah berkembang. Akibatnya, data yang digunakan sebagai acuan dalam upaya preventif dan

diagnosis dini kanker ovarium di sebagian besar daerah didasarkan pada data di negara maju. Padahal, profil pasien kanker ovarium suatu daerah dapat mengalami perbedaan akibat perbedaan budaya dan lingkungan yang dimiliki.³

Tatalaksana dari penyakit tumor ganas ovarium salah satunya adalah operasi sitoreduksi. Operasi ini dilakukan dengan tujuan untuk mengangkat tumor sampai optimal apabila sisa residu tumor tidak lebih dari 1 cm maka dikatakan sitoreduksi optimal, atau sisa residu tumor lebih dari 1 cm maka dikatakan sitoreduksi suboptimal. Operasi sitoreduksi optimal berkaitan dengan peningkatan angka harapan hidup.⁴

Beberapa penelitian menyatakan umur tua, paritas rendah merupakan beberapa faktor yang memengaruhi risiko kanker ovarium. Selain itu, setiap tipe histopatologi dan stadium kanker ovarium memiliki pilihan pemeriksaan penunjang dan respon terhadap terapi yang berbeda sehingga mengetahui profil dan stadium dapat membantu klinisi dalam menentukan pemeriksaan dan tindakan yang lebih baik.⁵ Kadar CA-125 serum pra operasi berkorelasi dengan kemungkinan sitoreduksi optimal.⁶ Nilai CA-125 pada kasus kanker ovarium dilaporkan meningkat 85% pada serosum, 65% pada endometrioid, 40% pada clear cell tetapi, hanya meningkat 12% pada musinosum.^{7,8} Pada penelitian ini dicari perbedaan nilai CA-125 pada subtipe kanker ovarium tipe epitel dan apakah nilai CA-125 dapat menjadi prediktor yang baik untuk perencanaan tindakan sitoreduksi.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah *cross sectional*, yaitu dengan melakukan pemeriksaan kadar CA-125 prabedah kemudian dilihat jenis sitoreduksi yang dilakukan. Analisis retrospektif, menggunakan data rekam medik penderita kanker ovarium pada bulan Juli 2017 sampai

bulan November 2019 di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Hasan Sadikin Bandung. Subjek penelitian adalah seluruh pasien kanker ovarium tipe epitel yang dilakukan tindakan operasi sitoreduksi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien kanker ovarium yang dilakukan tindakan operasi sitoreduksi dengan hasil histopatologi tipe epitel dan mempunyai data klinis yang lengkap. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang dilakukan tindakan sitoreduksi dengan hasil histopatologi bukan tipe epitel, pasien kanker ovarium tipe epitel yang tidak mempunyai data klinis yang lengkap. Variabel penelitian adalah usia, paritas, hasil CA-125, stadium klinis penyakit, histopatologi tumor. Penentuan stadium kanker ovarium menggunakan protokol FIGO. Nilai kemaknaan pada penelitian ini adalah $P < 0.05$. Uji statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 25.0. Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji Chi-Square dengan alternatif uji Kolmogorov Smirnov dan Exact Fisher apabila syarat dari Chi-Square tidak terpenuhi. Nilai diagnostik CA-125 dievaluasi dan nilai *cut-off* optimal ditentukan. Analisis ROC diplot untuk mengetahui *cut-off* optimal CA-125.

Hasil

Tabel 1 menjelaskan perbandingan antara Karakteristik pasien kanker ovarium pada kelompok jenis operasi sitoreduksi optimal dan sitoreduksi suboptimal.

Pada kelompok jenis operasi sitoreduksi optimal, untuk rata-rata usia pasien adalah $46,25 \pm 12,881$ tahun. Pasien dengan paritas terbanyak yaitu kategori P2-P5 sebanyak 28 atau sebesar 52,8%. Untuk pasien dengan stadium terbanyak yaitu Stadium II sebanyak 34 atau sebesar 64,2. Histopatologi terbanyak

yaitu kategori musinosum sebanyak 28 atau sebesar 52,8.

Pada kelompok jenis operasi Sitoreduksi suboptimal. Rata-rata usia pasien adalah $48,66 \pm 9,649$ tahun. Pasien dengan paritas terbanyak yaitu kategori P2-P5 sebanyak 32 atau sebesar 57,1%. Untuk pasien dengan stadium terbanyak yaitu Stadium III sebanyak 38 atau sebesar 67,9%. Untuk Histopatologi terbanyak yaitu kategori Serosum sebanyak 17 atau sebesar 30,4%.

Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas diperoleh informasi nilai P . Variabel nilai $P > 0,05$ pada variabel usia., paritas, stadium, dan histopatologi yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik sedangkan nilai P pada variabel stadium lebih kecil dari 0.05 (nilai $P < 0,05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik. Dari hasil analisis perbandingan karakteristik kedua kelompok di atas, maka dapat disimpulkan kedua kelompok berbeda atau ada perbedaan karakteristik. Hal ini menunjukkan kedua kelompok tidak homogen.

Tabel 2 menjelaskan perbandingan antara Kadar CA-125 pada kelompok jenis operasi sitoreduksi optimal dan sitoreduksi suboptimal. Kelompok jenis operasi sitoreduksi optimal, rata-rata kadar CA-125 adalah $237,53 \pm 319,432$. Kelompok jenis operasi sitoreduksi suboptimal, rata-rata kadar CA-125 adalah $1157,63 \pm 2105,196$.

Variabel kadar CA-125 lebih kecil dari 0,05 (nilai $P < 0,05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan rerata yang signifikan secara statistik antara variabel kadar CA-125 pada kelompok jenis operasi sitoreduksi optimal dan sitoreduksi suboptimal.

Tabel 3 menjelaskan perbandingan CA-125 pada kelompok sitoreduksi suboptimal dan optimal. CA-125 $> 248,55$ pada kelompok sitoreduksi suboptimal sebanyak 41 (73,2%) dan CA-125 $< 248,55$ sebanyak 15 (26,8%),

Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Pasien Kanker Ovarium pada Kelompok Jenis Operasi Sitoreduksi Optimal dan Sitoreduksi Suboptimal

Variabel	Jenis Operasi		Nilai P
	Sitoreduksi Optimal N=53	Sitoreduksi Suboptimal N=56	
Usia (tahun)			0,269
Mean±Std	46,25±12,881	48.66±9.649	
Median	47.00	47.00	
Range (min-max)	17.00-75.00	26.00-64.00	
Paritas			1,000
P0	12(22,6%)	16(28,6%)	
P1	10(18,9%)	7(12,5%)	
P2-P5	28(52,8%)	32(57,1%)	
>P5	3(5,7%)	1(1,8%)	
Stadium			0,0001**
I	0(0.0%)	0(0.0%)	
II	34(64,2%)	8(14,3%)	
III	19(35,8%)	38(67,9%)	
IV	0(0.0%)	10(17,9%)	
Histopatologi			0,415
Clear Cell	9(17,0%)	8(14,3%)	
Endometrioid	7(13,2%)	16(28,6%)	
Musinosum	28(52,8%)	13(23,2%)	
Seromusinosum	0(0,0%)	2(3,6%)	
Serosum	9(17,0%)	17(30,4%)	

Keterangan : Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$.Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 2 Perbandingan Kadar Ca-125 pada Kelompok Jenis Operasi Sitoreduksi Optimal dan Sitoreduksi Suboptimal.

Variabel	Jenis Operasi		Nilai P
	Sitoreduksi Optimal N=53	Sitoreduksi Suboptimal N=56	
Kadar CA-125			0,0001**
Mean±Std	237,53±319,432	1157,63±2105,196	
Median	120,30	600	
Range (min-max)	5,10-1941,90	4,29-9934	

Keterangan : Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 3 Perbandingan Proporsi atau Hubungan Nilai Cut Off Ca-125 pada Kelompok Jenis Operasi Sitoreduksi Optimal dan Sitoreduksi Suboptimal

Variabel	Sitoreduksi		Nilai p
	Optimal N=53	Suboptimal N=56	
CA-125			0,0001**
> 248,55	14(26,4%)	41(73,2%)	
< 248,55	39(73,6%)	15(26,8%)	

Keterangan : Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

$$\text{Sensitivitas} = a/(a+c) = 41/56 \times 100\% = 73,2\%$$

$$\text{Spesifisitas} = d/(b+d) = 39/53 \times 100\% = 73,6\%$$

$$\text{Nilai duga positif (NDP)} = a/(a+b) = 41/55 \times 100\% = 74,5\%$$

$$\text{Nilai duga negatif (NDN)} = d/(c+d) = 39/54 \times 100\% = 72,2\%$$

$$\text{Akurasi} = (a+d)/N = 80/109 \times 100\% = 73,3\%$$

sedangkan CA-125 > 248.55 pada kelompok sitoreduksi optimal sebanyak 14 (26,4%) dan CA-125 <248,55 sebanyak 39 (73,6%).

Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas diperoleh informasi nilai p pada variabel CA-125 lebih kecil dari 0,05 ($p=0,0001$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik, dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan proporsi yang signifikan secara statistik antara variabel CA-125 pada kelompok jenis

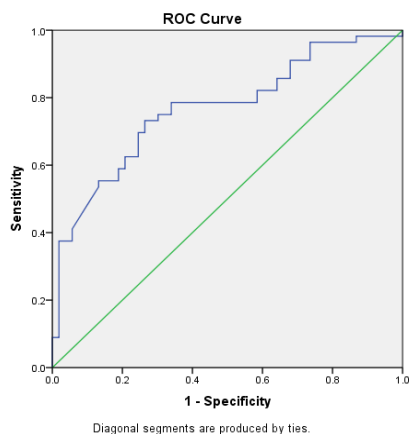
operasi sitoreduksi suboptimal dan optimal.

Berdasarkan nilai sensitivitas diatas sebesar 73,2 % menunjukkan nilai sensitivitas yang sedang secara statistik, sedangkan nilai spesifitas sebesar 73,6% menunjukkan nilai spesifitas yang sedang secara statistik. NDP sebesar 74,5% menunjukkan NDP yang sedang secara statistik sedangkan NDN sedang yaitu sebesar 72,2% pada uji diagnostik ini. Nilai akurasi sebesar 73,3% menunjukkan tingkat nilai akurasi yang sedang secara statistik.

Hasil analisis perbandingan karakteristik kedua kelompok di atas, maka dapat disimpulkan kedua kelompok berbeda atau terdapat perbedaan karakteristik. Secara statistik dapat disimpulkan terdapat hubungan antara nilai *cut off* CA-125 dengan sitoreduksi.

Kurva ROC pada gambar 1 menunjukkan bahwa CA-125 mempunyai nilai diagnostik yang baik karena kurva menjauh dari garis 50% dan mendekati 100%. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC adalah sebesar 76,7% dengan nilai p sebesar 0,000, artinya signifikan. AUC 76,7% pada CA-125 dapat digunakan untuk memprediksi sitoreduksi secara tepat pada 84 pasien dari total 109 pasien.

Berdasarkan interval kepercayaan, nilai CA-125 berada pada level 67,8% sampai 85,6%. Uji Hipotesis yang didapatkan dari output SPSS, AUC yang diperoleh dibandingkan dengan nilai AUC 50%. Nilai $p < 0,05$ yang diperoleh pada output SPSS di atas berarti bahwa CA-125 bermakna secara statistik.



Gambar 1 Kurva ROC CA-125 dengan Sitoreduksi

Berdasarkan perhitungan yang dilakukan, nilai *cut off* CA-125 pada penelitian ini adalah 248,55 dengan nilai sensitivitas 73,2% dan nilai spesifisitas 73,6%. Hal ini berarti bahwa 76,7% pasien dengan CA-125 lebih besar dari 248,55 diprediksi

akan dilakukan tindakan operasi sitoreduksi suboptimal. Berdasarkan perhitungan di atas maka sensitivitas memiliki nilai hampir sama dengan spesifisitas, sehingga dapat disimpulkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas menghasilkan nilai kecermatan positif.

Pembahasan

Banyak penanda tumor telah dievaluasi untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas tes pra operasi pada pasien yang diduga menderita kanker ovarium. Data yang dipublikasikan telah menunjukkan kegunaan antigen CA-125, sebagai penanda tumor serum yang baik untuk memantau dan menindak lanjuti pasien yang terdiagnosis kanker ovarium tipe epitel.⁹

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan signifikan berdasarkan usia, paritas, stadium, histopatologi pada pasien yang dilakukan sitoreduksi optimal dan suboptimal. Klinisi menerapkan nilai CA-125 serum untuk memperkirakan hasil operasi sitoreduksi. Berdasarkan meta-analisis menyimpulkan bahwa meskipun kadar CA-125 = 500 U/mL adalah faktor risiko yang kuat untuk dilakukannya sitoreduksi suboptimal namun kurang akurat secara independen dalam memprediksi hasil operasi.¹⁰ Laporan lain menunjukkan hasil yang bertentangan, penelitian yang dilakukan George dkk menyimpulkan bahwa CA-125 pre operasi terbukti menjadi prediktor yang baik untuk jenis sitoreduksi optimal. Area di bawah kurva ROC adalah 0,89, 98% C. = 0,828-0,952, menunjukkan kemampuan membedakan yang sangat baik. Nilai CA-125=500 IU/ml ditemukan memiliki kekuatan yang paling prediktif.¹¹

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai CA-125 pada pasien yang dilakukan sitoreduksi optimal dan suboptimal. Nilai *cut-off* CA-125 yang akurat dapat membantu membedakan apakah pasien dengan kanker ovarium dapat mencapai sitoreduksi optimal. Kadar CA-

125 lebih sering meningkat di tipe serosum dibandingkan tipe musinosum.⁹ Kadar CA-125 lebih sering meningkat pada serosa dibandingkan dengan musinosum. Hasil uji statistik pada variabel histopatologi terdapat perbedaan yang signifikan pada tiap-tiap subtype histopatologi jenis kanker ovarium tipe epitel, Hasil penelitian yang dilakukan oleh Choi dkk, kadar CA-125 memiliki nilai rata-rata tertinggi pada subtype serosa (stadium I: 235 U/mL, stadium II-IV: 1.709 U/mL), sedangkan nilai terendah pada kanker musinosum (stadium I: 44,2 U / mL, stadium II -IV: 176,7 U/mL) di semua kelompok studi.⁹ Sehingga apakah kadar CA-125 dapat menjadi prediktor yang baik untuk operasi suboptimal pada jenis kanker ovarium tipe epitel?

Pada penelitian ini dilakukan uji diagnostik apakah kadar CA-125 dapat memprediksi tindakan sitoreduksi suboptimal, didapatkan hasil dengan *cut off point* CA-125 yaitu 248,55 memberikan nilai sensitivitas 73,2% dan nilai spesifisitas 73,6%. Hal ini berarti bahwa 76,7 % pasien dengan CA-125 lebih besar dari 248,55 diprediksi akan dilakukan operasi sitoreduksi suboptimal. Vorgias dkk, membandingkan penelitian-penelitian tentang kadang CA-125 sebagai prediktor tunggal untuk keberhasilan sitoreduksi optimal dengan hasil, tujuh studi sejak tahun 2000 untuk menemukan korelasi yang pasti antara pra-operasi CA-125 dengan hasil operasi, semua kecuali satu (Brockbank) mengidentifikasi 500 U/mL tumor penanda sebagai *cut-off* optimal untuk memprediksi sitoreduksi sub-optimal, kemudian ditentukan bahwa *cut-off* berada pada 586 IU/ml. Di sisi lain, empat penelitian gagal untuk mengkonfirmasi bahwa CA-125 pre operasi dapat diandalkan untuk memprediksi sitoreduksi optimal, dua studi lain menyimpulkan bahwa kadar CA-125 preoperasi merupakan prediktor yang lemah sebagai prediktor sitoreduksi optimal karena memiliki nilai prediktif negatif yang buruk

(31% dan 48%).

Simpulan pada penelitian ini, data kami mendukung nilai 248,5 IU/ml pre operasi CA-125, sebagai ambang batas untuk memprediksi sitoreduksi. Pada penelitian selanjutnya kami merekomendasikan penggunaan penanda tumor lain dikombinasikan dengan klinis dan radiologis dalam proses pengambilan keputusan tindakan sitoreduksi.

Saran

Dilakukan penelitian lanjutan dengan membandingkan biomarker kanker ovarium lainnya dan populasi sampel yang lebih banyak, apakah kombinasi biomarker dapat meningkatkan hasil akurasi prediktor sitoreduksi pada pasien kanker ovarium tipe epitel.

Daftar Pustaka

1. Tortorella L, Vizzielli G, Fusco D, Cho WC, Bernabei R, Scambia G, et al. Ovarian cancer management in the oldest old: improving outcomes and tailoring treatments. *Aging Dis.* 2017;8(5):677.
2. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237–49.
3. Kim J, Chang Y, Kim T-J, Lee J-W, Kim B-G, Bae D-S, et al. Optimal cutoff age for predicting prognosis associated with serous epithelial ovarian cancer: what is the best age cutoff? *J Gynecol Oncol.* 2018;30(1).
4. Abdallah R, Chon HS, Zgheib NB, Marchion DC, Wenham RM, Lancaster JM, et al. Prediction of optimal cytoreductive surgery of serous ovarian cancer with gene expression data. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(6):1000–9.
5. Sabatier R, Calderon B, Lambaudie E, Chereau E, Provansal M, Cappiello

- M-A, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(5):815–22.
6. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(6):583–5.
 7. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):351-e1.
 8. Badgwell D, Bast Jr RC. Early detection of ovarian cancer. *Dis Markers*. 2007;23(5, 6):397–410.
 9. Choi JH, Sohn GS, Chay DB, Cho HB, Kim J-H. Preoperative serum levels of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen ratio can improve differentiation between mucinous ovarian carcinoma and other epithelial ovarian carcinomas. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(3):344–51.
 10. Feng L, Liao S, Li L. Preoperative serum levels of HE4 and CA-125 predict primary optimal cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: a preliminary model study. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):17.
 11. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):11–5.