

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Di seluruh dunia, kanker ovarium adalah kanker keenam yang paling sering didiagnosis. Sekitar dua pertiga wanita yang menderita kanker ovarium didiagnosis dengan stadium lanjut menurut *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO – Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique). Angka ketahanan hidup (AKH) lima tahun (*five years survival rate*) secara keseluruhan relatif rendah pada stadium III dan IV menurut FIGO. Di seluruh dunia, angka kejadian kanker ovarium diperkirakan 204,499 kasus tiap tahun dengan 124,860 kematian (Chan DW, et al, 2009, Trudel D, et al 2012).

Di Amerika Serikat, kanker ovarium adalah kanker terbanyak dari empat penyakit keganasan paling mematikan pada wanita, dimana peluang kejadiannya pada setiap kehidupan wanita adalah satu per 59 wanita (Chan DW, et al, 2009). Kanker ovarium merupakan penyebab kematian paling sering dari keempat kanker pada wanita di Eropa dan Amerika Serikat (Yurkovetsky Z, et al, 2010).

Di Indonesia, menurut Indonesian Society of Gynecologic Oncology 2012, kanker ovarium menduduki urutan kedua terbanyak setelah kanker serviks. Pada tahun 2012, kejadian kanker ovarium di Indonesia sekitar 354 kasus. Beberapa penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa dari seluruh keganasan ginekologi, angka kejadian kanker ovarium didapatkan oleh Kartodimejo di Yogyakarta tahun 1976 sebesar 30,5%, oleh Danukusumo di Jakarta pada tahun 1990 sebesar 13,8%, dan oleh Fadlan di Medan pada tahun 1981–1990 sebesar 10,64%. Sementara itu Gunawan di Surabaya tahun 1979 mendapatkan kanker ovarium 7,4% dari tumor ginekologi, dan Iqbal (2002-2006) di RSUP H. Adam Malik Medan mendapatkan 128 kasus kanker ovarium (Mofrilindo, 2014; Budiana IN, 2013).

Angka kematian akibat kanker ovarium di Departemen Obstetri dan Ginekologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 1989-1992 adalah 22,6% dari 327 kematian kanker ginekologi. Pada umumnya penderita datang sudah dalam stadium II-IV (42,5%) sehingga keberhasilan pengobatan sangat rendah. Parameter tingkat keberhasilan pengobatan kanker adalah AKH 5 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah data penderita kanker ovarium yang dapat dianalisis sebanyak 218 orang dan diperoleh rata-rata AKH 5 tahun sebesar 41,25%. Pada stadium I (68 penderita) AKH 5 tahun sebesar 76,3%, stadium II (9 penderita) 66,6%, stadium III (105 penderita) 24,6% dan stadium IV (36 penderita) 8,1%. Dari hasil analisis juga diketahui bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi AKH 5 tahun kanker ovarium di RSCM Jakarta adalah stadium klinik dan jenis pengobatan (Sihombing M dan Sirait AM, 2007; Mansur S dan Sigit P, 2013).

Di RSUP M. Djamil Padang terjadi kenaikan angka kejadian kanker ovarium dari tahun 2011 sebanyak 103 kasus meningkat menjadi 156 kasus pada tahun 2012. Peningkatan kasus terjadi sebanyak 50% dari tahun 2011 ke tahun 2012. Pada tahun 2011 terjadi kematian akibat kanker ovarium sebanyak tujuh kasus (14%) dan pada tahun 2012 sebanyak 11 kasus (14%). Terlihat bahwa tidak ada peningkatan dalam hasil penanganan kanker ovarium.

Kanker ovarium biasanya mempunyai sedikit gejala tertentu, lebih dari 70% pasien didiagnosis dengan stadium lanjut, dengan AKH 5 tahun kurang dari 30%. Sebaliknya, 25% pasien yang didiagnosis dengan kanker ovarium stadium I memiliki AKH 5 tahun hingga 90%, dan pasien dengan stadium II memiliki AKH 5 tahun hingga 70%. Oleh karena itu, deteksi dini kanker ovarium sangat penting untuk meningkatkan hasil terapi (Yurkovetsky Z, *et al*, 2010; Jung-woo P, *et al*, 2014).

Angka kematian kanker ovarium masih tinggi meski telah ditemukan obat kemoterapi baru secara signifikan meningkatkan AKH 5 tahun. Alasan utama karena keterbatasan dalam mendiagnosis kanker ovarium pada tahap awal. Jika kanker ovarium terdeteksi dini, 90%

keganasan ovarium dengan histopatologi *well-differentiated* dapat bertahan hidup. Kurangnya *tumor marker* yang dapat dipercaya untuk memprediksi kanker ovarium menjadi faktor utama keterbatasan mendiagnosis kanker ovarium. Oleh karena itu, pencarian *tumor marker* untuk deteksi dan prediksi awal kanker ovarium sangat penting dan merupakan salah satu bagian penting dalam mempelajari kanker ovarium (Chan DW, et al, 2009). Evaluasi klinis dan ultrasonografi (USG) adalah modalitas awal dalam mendiagnosis kanker ovarium dan untuk meningkatkan sensitivitas maka tumor marker sangat diperlukan (Munir SS, et al, 2010).

Kanker ovarium tipe epitel (KOE) adalah keganasan yang paling mematikan dari kanker ginekologi di dunia Barat. Kurangnya identifikasi dini lesi prakanker, tes skrining yang baik, dan tidak spesifiknya gejala awal menyebabkan keterlambatan diagnosis. Ketika terdeteksi pada tahap awal, penyakit ini sangat dapat disembuhkan. Bila sudah didapatkan tumor ovarium, dilakukan pemeriksaan untuk memprediksi keganasan tumor tersebut sebelum dilakukan pembedahan, karena adanya perbedaan penanganan pada tumor jinak ovarium dan kanker ovarium. Diagnosis durante operasi merupakan kesempatan yang lebih akurat untuk menentukan keganasan ovarium melalui pemeriksaan histopatologik potong beku atau *frozen section* (Kristjansdottir B, et al, 2013; Budiana IN, 2013).

Upaya pengenalan dini kanker ovarium stadium awal berdasarkan pemeriksaan fisik saja tidak cukup sehingga perlu dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang seperti serum *tumor marker*, USG atau *CT-scan*. Salah satu tumor marker untuk memprediksi adanya keganasan pada ovarium adalah pemeriksaan kadar serum Ca125 (Rarung M, 2008).

Ca125 dalam serum memiliki sensitivitas tinggi untuk kanker ovarium, tetapi kadar Ca125 sering meningkat pada wanita dengan penyakit ginekologi jinak, sehingga mengurangi kespesifikannya, terutama pada wanita premenopause. Oleh karena itu, ada kebutuhan untuk *tumor marker* tambahan yang dapat melengkapi Ca125, baik untuk

deteksi dini dan diagnosis diferensial. Salah satu tumor marker baru yang paling menjanjikan adalah HE4. Beberapa studi telah secara konsisten mengidentifikasi regulasi ekspresi gen HE4 pada kanker ovarium. Dalam waktu yang relatif singkat kadar HE4 signifikan dalam darah penderita kanker ovarium sehingga memiliki nilai diagnostik tambahan selain Ca125 pada kanker ovarium. (Hertlein L, et al, 2012). *Tumor marker* HE4 menunjukkan yang terbaik untuk kesensitifan dalam membedakan tumor ovarium ganas dan kelainan ginekologi jinak seperti endometriosis (Anton C, et al, 2012).

The risk of malignancy index (RMI) adalah sistem penilaian dari kombinasi berbagai fitur klinis. Dikembangkan untuk meningkatkan akurasi diagnostik untuk keganasan ovarium tipe epitel. Jacob et al. (1990) awalnya mengembangkan RMI berdasarkan temuan, status menopause, USG dan kadar serum CA 125 (Watcharada M dan Pissamai Y, 2009; Moore RG, 2012).

The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) adalah tes serum kualitatif yang menggabungkan hasil kadar serum HE4, kadar serum CA 125 dan status menopause dan menjadikannya skor numerik. ROMA dimaksudkan untuk membantu dalam menilai apakah seorang wanita premenopause atau menopause dengan massa adneksa ovarium memiliki kemungkinan tinggi atau rendah untuk ditemukannya keganasan ovarium tipe epitel pada pembedahan (Fujirebio Diagnostics, 2011; Anita, 2015).

Kespesifikan CA 125 adalah 62,2 %, HE4 63.2%, ROMA 76,5%, dan RMI 81,5% dalam membedakan antara KOE dan penyakit ginekologi jinak. HE4 dan ROMA membantu membedakan KOE dari massa panggul lainnya. Perbaikan lebih lanjut dari HE4 dan ROMA dalam membedakan massa panggul masih diperlukan, terutama pada wanita premenopause (Karlsen MA, et al, 2012).

Dalam memprediksi keganasan pada kanker ovarium banyak modalitas yang dapat kita gunakan. Akan tetapi tidak ada yang memuaskan. Penggunaan tunggal serum tumor marker belum

memuaskan dalam menentukan keganasan pada kanker ovarium. Serum tumor marker HE4 lebih baik dari CA125. Skoring prediksi keganasan dengan RMI memiliki kekurangan karena menggunakan CA125 yang kurang spesifik terhadap kanker ovarium. Dengan menggunakan skoring ROMA memiliki kekurangan bahwa ROMA tidak memperhitungkan faktor *imaging*, hanya serum Ca125, HE4 dan status menopause. Berlatar belakang inilah penulis ingin memodifikasi RMI dengan menggantikan tumor marker CA125 dengan HE4 pada rumus skoring RMI.

1.2. Rumusan Masalah

Berapakah *Cut off Point* Skoring RMI Modifikasi dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel dan bagaimana keefektifitan RMI modifikasi dibanding dengan RMI dan ROMA dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuat skoring baru yang lebih baik yang dapat digunakan dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui *Cut off point* Skoring RMI modifikasi dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.3.2.2. Untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), rasio kemungkinan positif (RKP), rasio kemungkinan negatif (RKN), dan akurasi skoring RMI Modifikasi dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.3.2.3. Untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), rasio kemungkinan positif (RKP), rasio kemungkinan negatif (RKN), dan akurasi skoring RMI dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.3.2.4. Untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), rasio kemungkinan positif (RKP), rasio kemungkinan negatif (RKN), dan akurasi skoring ROMA dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.3.2.5. Untuk mengetahui yang terbaik antara RMI modifikasi, RMI dan ROMA dalam prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat penelitian dibidang pelayanan kesehatan

1.4.1.1. RMI modifikasi dapat digunakan sebagai acuan baru yang lebih baik dalam memprediksi keganasan kanker ovarium tipe epitel.

1.4.1.2. Skoring ini dapat dijadikan acuan dalam mengambil tindakan operatif pada pasien dengan kecurigaan keganasan ovarium tipe epitel.

1.4.2. Manfaat penelitian dibidang penelitian

Sebagai acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.4.3. Manfaat penelitian dibidang pendidikan

Menambah pengetahuan mengenai prediksi kanker ovarium tipe epitel.

1.5. Kerangka Pemikiran

Kanker ovarium umumnya baru menimbulkan keluhan apabila telah menyebar ke rongga peritoneum, atau organ visera lainnya. Pada tingkat ini penyakit telah mencapai stadium lanjut sehingga tindakan pembedahan dan terapi adjuvan seringkali tidak menolong (Rarung M, 2008).

Kadar CA 125 meningkat lebih dari 80% pada kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut dan meningkat hanya 50% pada kanker ovarium stadium awal. Tetapi peningkatan kadar CA 125 juga diakibatkan oleh keadaan inflamasi seperti endometriosis, penyakit radang panggul atau kehamilan dan pada kanker-kanker non ginekologi seperti kanker payudara, kanker paru, dan kanker gastrointestinal. Nilai diagnostik kadar CA 125 serum untuk memprediksi keganasan ovarium mempunyai sensitivitas berkisar antara 56-100% dan spesifisitas 60-92%. Tumor marker yang lain seperti CA 19-9 yang meningkat pada beberapa kanker ovarium tipe musinosum, sementara *carcinoembryonic antigen* (CEA) sangat kecil peranannya dalam memprediksi keganasan kanker ovarium.

Saat ini, pemeriksaan kadar CA 125 sangat bermanfaat pada monitoring respon pengobatan kanker ovarium pasca pembedahan, serta bermanfaat pada penentuan prognosis penyakit. Tumor marker lainnya adalah *human epididymis protein 4* (HE4). HE4 adalah glikoprotein famili *whey acidic disulfide core* yang juga terekspresi pada jaringan normal seperti epididimis, trakea, dan kelenjar air liur. Selain itu, juga terdapat dalam jumlah minimal pada endometrium, tuba falopi, payudara, paru, prostat, dan kelenjar tiroid. Holcomb dkk. dan Roggeri dkk. Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas Ca125 dan HE4 untuk membedakan massa pelvis jinak, *boderline*, dan ganas pada premenopuse. Dipelajari 229 kasus yang terdiri atas 195 tumor jinak, 16 *boderline*, dan 18 kanker tipe epitel. Hasilnya, sensitivitas Ca125 dan HE4 masing-masing adalah 83,3% dan 88,9%; serta spesifisitasnya adalah 59,5% dan 91,8%. Apabila kedua modalitas tersebut digabung maka sensitivitas dan spesifisitas berturut-turut adalah 94,4% dan 55,4% (Budiana IN, 2013).

Skринing membutuhkan sensitivitas tinggi untuk mendeteksi penyakit stadium awal. Uji-uji ini juga harus memiliki kekhususan yang cukup untuk melindungi pasien dengan hasil positif palsu dari evaluasi diagnostik. Sampai saat ini, tidak ada tumor marker yang telah menunjukkan manfaat dalam meningkatkan kelangsungan hidup pada penelitian-penelitian terkontrol dengan skринing pada populasi umum. Namun demikian, tumor marker dapat memainkan peran penting dalam mendeteksi penyakit dan menilai respon terhadap terapi. Dalam pemantauan pasien dalam hal kekambuhan penyakit, kadar tumor marker harus ditentukan bila ada potensi untuk pengobatan yang bermakna. Nilai normal tumor marker dapat menunjukkan adanya resistensi terhadap obat jika dari radiografi terlihat membesar. Dalam hal ini, sisa tumor sering nonviable. Sebaliknya, kadar tumor marker akan naik setelah pengobatan yang efektif (mungkin terkait dengan lisis sel), namun peningkatan tersebut tidak meramalkan kegagalan pengobatan. Namun, peningkatan yang konsisten dari kadar tumor marker, ditambah dengan kurangnya perbaikan klinis, dapat menunjukkan kegagalan pengobatan. Elevasi

kadar tumor marker setelah pengobatan definitif biasanya menunjukkan penyakit yang persisten (Perkins GL, *et al*, 2003).

1.5.1. Cancer Antigen 125 (Ca125)

Selama hampir 3 dekade, Ca125 telah digunakan sebagai tumor marker untuk memantau jalannya kanker ovarium. Ca125 adalah protein berat molekul tinggi (1 juta dalton) yang enzimatis dan dihasilkan dari permukaan sel-sel kanker ovarium. Sekitar 80% dari kanker ovarium menghasilkan Ca125 (Moore RG, *et al*, 2012).

Hanya beberapa jaringan normal menghasilkan Ca125 dengan kadar rendah seperti endometrium, epitel tuba fallopi, parenkim paru, dan kornea. Kadar Ca125 yang signifikan ditemukan dalam deposit endometriosis dan dalam beberapa tumor ovarium jinak. Setiap kondisi yang mengiritasi peritoneum, perikardium, atau pleura juga dapat meningkatkan kadar Ca125. Akibatnya, tingkat Ca125 dapat meningkat pada penyakit radang panggul, sirosis dengan ascites, dan gagal jantung kongestif dengan efusi pleura. Peningkatan positif palsu dari Ca125 menjadi masalah khusus pada wanita premenopause di antaranya dengan endometriosis yang lebih aktif dan Ca125 juga dapat sedikit meningkat dengan menstruasi yang normal (Moore RG, *et al*, 2012).

Kadar Ca125 meningkat lebih dari 80% pada kanker ovarium tipe epitel stadium lanjut dan meningkat hanya 50% pada kanker ovarium stadium awal. Tetapi peningkatan kadar Ca125 juga diakibatkan oleh keadaan-keadaan inflamasi seperti endometriosis, penyakit radang panggul atau kehamilan dan pada kanker-kanker non ginekologi seperti kanker payudara, kanker paru, dan kanker gastrointestinal. Nilai diagnostik kadar Ca125 serum untuk memprediksi keganasan ovarium mempunyai sensitivitas berkisar antara 56-100% dan spesifisitas 60- 92% (Budiana IN, 2013).

1.5.2. Human Epididymis 4 (HE4)

HE4, Human Epididymis 4 protein, pertama kali diidentifikasi pada laki-laki dalam epitel distal dari epididimis. Ini berfungsi sebagai inhibitor protease penting untuk pematangan sperma. Kemudian ditemukan dalam

jaringan epitel yang sehat lainnya seperti saluran pernapasan dan organ reproduksi wanita, termasuk ovarium dan uterus, di mana fungsinya tidak sepenuhnya dapat dijelaskan. Hal ini biasanya dikeluarkan hanya dalam konsentrasi yang sangat rendah pada ovarium yang sehat (Moore RG, *et al*, 2008).

HE4 ditemukan dalam kadar tinggi dalam serum wanita dengan KOE serosa. Kadar serum HE4 tidak begitu terpengaruh oleh menstruasi, ovulasi dan kondisi ovarium jinak lainnya (misalnya endometriosis) dibandingkan dengan Ca125. Pada wanita pra-menopause, HE4 adalah tumor marker yang lebih sensitif dan spesifik terhadap keganasan ovarium, termasuk kanker ovarium stadium awal. Pada wanita pasca menopause dapat membantu dalam menentukan apakah suatu massa ovarium ganas atau tidak dan terjadinya peningkatan kadar yang minim pada kondisi ovarium jinak (Moore RG, *et al*, 2008).

Dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi beberapa tumor marker untuk kanker ovarium, kombinasi Ca125 dan HE4 unggul dibandingkan dengan tumor marker lain atau 2 tumor marker dalam kombinasi (Moore RG, *et al*, 2008).

HE4 merupakan tumor marker pertama yang melengkapi Ca125 pada pasien dengan kanker ovarium dengan peningkatan sensitivitas. Peningkatan sensitivitas ini telah digunakan untuk mengembangkan algoritma ROMA yang akan meningkatkan triase pada wanita dengan massa adneksa. Sehingga kombinasi Ca125 dan HE4 memberikan peningkatan sensitivitas longitudinal. Klinisi dapat menggunakan data tersebut untuk deteksi kanker ovarium dengan konsentrasi Ca125 rendah atau tidak berubah (Moore RG, *et al*, 2009).

1.5.3. *The Risk Of Malignancy Index (RMI)*

The risk of malignancy index (RMI) adalah sistem penilaian dari kombinasi berbagai fitur klinis. Ini telah dikembangkan untuk meningkatkan akurasi diagnostik untuk keganasan ovarium. Jacob *et al*. (1990) awalnya mengembangkan RMI berdasarkan temuan ultrasonografi, status menopause, dan kadar serum Ca125. Dengan menggunakan RMI

pada *Cut off point* 200 untuk menunjukkan keganasan, disebut RMI 1, sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 85,4% dan 96,9% (Jacobs et al., 1990). Tingulstad et al. (1996) kemudian mengembangkan RMI 2 Perbandingan langsung menunjukkan bahwa RMI 2 secara signifikan lebih baik dalam memprediksi keganasan dari RMI 1 (p value <0,001). RMI 2 memberikan sensitivitas 80%, spesifisitas 92% dan nilai prediktif positif 83% sedangkan RMI 1 memberikan sensitivitas 71%, spesifisitas 96%, dan prediktif positif 89% (Watcharada M and Pissamai Y, 2009).

Beberapa keuntungan potensial dari RMI meliputi klasifikasi cepat pasien pada sistem rujukan dan beberapa operasi massa jinak dilakukan oleh ahli onkologi. Selanjutnya, akan sedikit kebutuhan untuk operasi ulang pada wanita yang tidak sepenuhnya kanker ovarium dini. Jika lebih banyak perempuan yang dioperasi pada awal perjalanan kanker, ini dapat mengakibatkan peningkatan kelangsungan hidup. RMI mudah digunakan namun, belum secara rutin dilaksanakan di Amerika Utara (Clarke SE, et al, 2009).

The risk of malignancy index (RMI-1) menurut Jacob et al, dihitung dengan menggunakan rumus : (Moore RG, et al, 2008; Anton C, et al, 2012; Mofrilindo, 2014).

$$\text{RMI 1} = U \times M \times \text{Serum CA 125}$$

Keterangan:

RMI 1 menurut Jacob dan kawan - kawan

U = hasil ultrasonografi

Dimana karakteristik ultrasonografi yang dijumpai:

- Multilokulare kista ovarium
- Komponen solid pada tumor ovarium
- Lesi bilateral
- Asites
- Adanya bukti metastasis intra abdomen

Nilai U = 0, jika tidak dijumpai karakteristik ultrasonografi di atas.

Nilai U = 1, jika dijumpai salah satu karakteristik ultrasonografi di atas

Nilai U = 3, jika dijumpai dua hingga lima karakteristik ultrasonografi di atas
M = status menopause

Nilai M = 1 jika belum menopause

Nilai M = 3 jika sudah menopause

Postmenopause : wanita yang sudah tidak haid selama 1 tahun atau lebih

Serum CA 125 = kadar serum penanda tumor CA 125 dalam U/ml

Ganas : jika RMI \geq 200

Jinak : jika RMI < 200

Tabel 1.1. Perbedaan antara keempat RMI

	M (Status Menopause)	U (Skor ultrasonografi)
RMI 1	M = 1 jika belum menopause M = 3 jika sudah menopause	U = 0 jika (-) karakteristik U = 1 jika ada 1 karakteristik U = 3 jika \geq 2 karakteristik
RMI 2	M = 1 jika belum menopause M = 4 jika sudah menopause	U = 1 jika \leq 1 karakteristik U = 4 jika \geq 2 karakteristik
RMI 3	M = 1 jika belum menopause M = 3 jika sudah menopause	U = 1 jika \leq 1 karakteristik U = 3 jika \geq 2 karakteristik
RMI 4	M = 1 jika belum menopause M = 4 jika sudah menopause	U = 1 jika \leq 1 karakteristik U = 4 jika \geq 2 karakteristik

Keterangan: RMI 1 menurut Jacob, et al, 1990; RMI 2 (menurut Tingulstad et al, 1996); RMI 3 (menurut Tingulstad et al, 1999), RMI 4 (Yamamoto et al, 2009) penghitungan RMI 4 : $U \times M \times \text{Serum CA 125} \times S$, dimana S adalah diameter terbesar dari tumor dengan S = 1 jika ukuran tumor < 7 cm dan S = 2 jika ukuran tumor \geq 7 cm

Sumber : (Jung-Woo P, et al, 2012; Putsarat I, et al, 2013)

Tabel 1.2. Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN) pada keempat RMI

	Sensitivitas	Spesifisitas	NDP	NDN
RMI 1	62 %	80 %	66 %	77 %
RMI 2	71 %	71 %	61 %	80 %
RMI 3	64 %	76 %	62 %	77 %
RMI 4	69 %	78 %	66 %	80 %

Sumber : (Putsarat I, 2013)

Dari ke empat RMI (dengan cut off 150 pada RMI 1 dan RMI 3, 200 pada RMI 2 dan 400 pada RMI 4) dapat dijadikan diagnostik yang signifikan untuk kanker ovarium tipe epitel dan membedakan antara

massa panggul jinak dan ganas (Jung-Woo P, et al, 2012). RMI 4 tidak mengungkapkan perbedaan statistik yang jelas antara sensitivitas dan spesifisitas dengan RMI yang lain. Namun, dalam penelitian kami, RMI 4 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dalam memprediksi keganasan dan kami telah memilih RMI 4 sebagai alat untuk seleksi pasien untuk rujukan ke ahli onkologi ginekologi di unit kami (Putsarat I, 2013).

1.5.4. Risk Of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)

The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) adalah suatu tes kualitatif yang menggabungkan hasil kadar serum HE4, kadar serum CA 125 dan status menopause dan menjadikannya skor numerik. ROMA dimaksudkan untuk membantu dalam menilai apakah seorang wanita premenopause atau menopause dengan massa adneksa ovarium dengan kemungkinan tinggi atau rendah untuk menemukan keganasan pada pembedahan. ROMA diindikasikan untuk wanita yang memenuhi kriteria sebagai berikut: di atas usia 18; ada massa adneksa ovarium yang direncanakan akan operasi, dan belum dikonsulkan ke onkologi. ROMA harus dikombinasikan dalam hubungannya dengan penilaian klinis dan radiologi. Tes ini tidak dimaksudkan sebagai skrining atau berdiri sendiri sebagai diagnostik (Fujirebio Diagnostics, 2011).

ROMA merupakan indeks prediksi yang dikembangkan dan divalidasi dari dua studi terpisah yang pada dasarnya memperhitungkan konsentrasi serum dari kedua tumor marker (CA 125 dan HE4) dan status menopause. Dalam sebuah makalah yang baru-baru ini diterbitkan, ROMA dibandingkan dengan indeks lain (RMI), untuk memprediksi KOE pada wanita dengan massa pada organ panggul. RMI mencapai sensitivitas 84,6%, sedangkan ROMA mencapai sensitivitas 94,3%, yang secara signifikan lebih tinggi. Secara khusus, ROMA mencapai sensitivitas yang lebih tinggi untuk pasien dengan stadium I dan II KOE invasif. Selain itu, ROMA lebih baik dari RMI untuk membedakan banyak subkelompok tumor ganas dengan tumor jinak (Mario P, et al, 2011).

Untuk menghitung ROMA, indeks prediksi dihitung dengan menggunakan kadar serum HE4 dan Ca125 dan memasukkan dalam salah satu persamaan berikut, tergantung pada status menopause:

1. Premenopause :

Indeks prediktif (IP): $-12,0 + 2,38 \times \text{LN} [\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN} [\text{Ca125}]$

2. postmenopause:

Indeks prediktif (IP): $-8,09 + 1,04 \times \text{LN} [\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN} [\text{Ca125}]$
dimana LN : *Natural Logarithm*. (*jangan menggunakan LOG = Log₁₀*)

Dari persamaan ini didapatkan indeks prediktif untuk setiap pasien untuk menghitung risiko skor keganasan kanker ovarium tipe epitel :

Skor ROMA (%) = $\exp(\text{IP}) / [1 + \exp(\text{IP})] \times 100$

Dimana, $\text{IP} = \exp(\text{IP}) = e^{\text{IP}}$ (Roche Diagnostics Ltd., 2011; Anton C, *et al*, 2012; Chen WT, *et al*, 2014)

Interpretasi dari nilai ROMA dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1.3 Interpretasi hasil nilai ROMA

	Elecsys HE4 + Elecsys Ca125	HE4 EIA + ARCHITECT II Ca125	HE4 ARCHITECT + CanAg Ca125	ARCHITECT HE4 + ARCHITECT II Ca125
Premenopausal				
High-risk	≥ 11,4	≥ 13,1	≥ 12,5	≥ 7,4
Low-risk	11,4	13,1	12,5	7,4
Postmenopausal				
High-risk	≥ 29,9	≥ 27,7	≥ 14,4	≥ 25,3
Low-risk	29,9	27,7	14,4	25,3

Sumber : Anita, 2015