

**CA 125 DAN RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI)2
SEBAGAI PREDIKTOR KEGANASAN TUMOR OVARIUM
TIPE EPITEL**

**CA 125 AND RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI)2 AS EPITHELIAL
MALIGNANCY OVARIUM PREDICTOR**

Aditiyono^{1*}, Ali Budi Harsono², Herman Susanto²

¹*Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto*

²*Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, Bandung*

ABSTRAK

Keganasan ovarium memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi karena umumnya ditemukan pada stadium lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui spesifitas dan sensitivitas CA 125 dan RMI2 dalam menentukan keganasan kista ovarium jenis epitel. Kadar CA 125 dan RMI2 kemudian dilihat histopatologinya sebagai gold standard. Penelitian ini merupakan uji diagnostik, dilakukan di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung periode April s.d. September 2017. Sampel berjumlah 90 dengan 47 berkategori jinak dan 43 berkategori ganas berdasarkan hasil histopatologinya. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat. Data kategorik diuji dengan uji *chi-square* atau uji *Exact Fisher*. Data numerik digunakan uji-*t* tidak berpasangan atau uji *Mann Whitney*. Sensitivitas dan spesifisitas data numerik disajikan dalam kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Berdasarkan kurva ROC maka diperoleh nilai *area under curve* (AUC). Hasil penelitian menunjukkan nilai median CA 125 kelompok ganas dibanding kelompok jinak (142,2 vs 61,030) bermakna secara statistik $p = 0,000$ (nilai $p < 0,05$), *cut off point* CA 125 adalah 99,9 U/mL dengan nilai sensitivitas 76,7% dan nilai spesifisitas 61,7%. Nilai median RMI2 kelompok ganas lebih besar dibandingkan dengan kelompok jinak (1676,8 vs 125) bermakna secara statistik $p = 0,000$ (nilai $p < 0,05$), *cut off point* RMI2 pada penelitian ini adalah 212,7 dengan sensitivitas 86% dan spesifisitas 70,2%. Nilai sensitivitas RMI2 dengan *cut off point* 200 adalah 88% dan spesifisitas 63,87%. Kesimpulan penelitian ini adalah CA125 adalah biomarker yang berguna untuk memprediksi keganasan ovarium, dengan nilai *cut off point* 99,9 ng/mL. Hal ini sangat berguna bila digunakan kombinasi CA 125 dengan hasil pemeriksaan Ultrasonografi (USG) dan status menopause atau dikenal dengan *Risk Malignancy Index* (RMI2 *cut off point* > 200) dengan sensitivitas 86%, spesifisitas 63,87% dan akurasi 74,4%.

Kata Kunci: CA 125, prediktor keganasan, RMI2, tumor ovarium tipe epitel

ABSTRACT

The malignancy of ovarian cancer has high level of morbidity and mortality due to the fact that it is commonly found in advanced stage. This research is aimed to find out the specificity and sensitivity of C125 and RMI2 in determining the malignancy of epithelial ovarian cysts. The level of CA 125 and RM12 is then histopathology-measured as a gold standard. This research is a diagnostic study conducted in Hasan Sadikin Hospital Bandung during April until September 2017. Sample consists of 90 patients with 47 patients belong to low-malignancy group and 43 patients belong to high-malignancy group based on its histopathology. Data analysis is conducted by using univariate and bivariate. Categorical data is tested by using chi-square or Exact Fisher. Numeric data is tested by using unpaired t test or Mann Whitney. Sensitivity and specificity of numeric data is displayed in Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. The ROC curve shows the value of area under curve (AUC). The result shows that the median of CA125 of the high-malignancy group compared to the low-malignancy group is (142,2 vs 61,030) which statistically means $p = 0,000$ (value $p < 0,05$), cut off point CA125 is 99,9 U/mL with sensitivity value 76,7% and specificity value 61,7%. The median of RMI2 of high-malignancy group is bigger compare to the low-malignancy group (1676,8 vs 125) which statistically means $p = 0,000$ (value $p < 0,05$), cut off point RMI2 of this research is 212,7 with sensitivity value 86% and specificity value 70,2%. The sensitivity value of RMI2 with cut off points 200 is 88% and the specificity value is 63,87%. This research concludes that CA125 is a useful biomarker to predict the malignancy of ovarian cancer with cut off point 99,9ng/mL. It will be very useful if it is combined with CA125 with Ultrasonography (USG) examination and menopause status or known as Risk Malignancy Index (RMI cut off point > 200) with sensitivity 86%, specificity 63,87% and accuracy 74,4%.

Keywords: CA125, epithelial ovarian cancer, malignancy predictor, RMI2

*Corresponding author:

Adityono

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

Email: dradityono@gmail.com

PENDAHULUAN

Keganasan ovarium memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi karena umumnya ditemukan pada stadium lanjut. Hal ini terjadi antara lain oleh sulitnya untuk melakukan deteksi dini dengan tidak munculnya gejala klinik yang dapat dikenali dan rendahnya sensitivitas metode deteksi dini. Menurut data *World Health Organization* (WHO) 2012 kejadian kanker ovarium pada wanita berada di urutan ke tujuh (Akturk *et al.*, 2011).

Perkembangan lain untuk meningkatkan akurasi diagnostik tumor ganas ovarium adalah penanda tumor. Salah satu penanda tumor yang dapat dipakai sebagai penanda tumor ovarium adalah *Cancer antigen 125* (CA 125) yang merupakan glikoprotein dengan berat molekul tinggi dan terletak di permukaan sel, ditemukan pada 80% keganasan ovarium tipe epitel serosum (Bast RC, 2010). Penapisan dengan pemeriksaan CA 125 kurang memuaskan karena menunjukkan hasil

nilai nilai sensitivitas (84,4%) dan spesifisitas (66,3%) yang rendah (Nakae *et al.*, 2006). CA 125 yang mengikat *E-cadherin* dan kompleks β -*catenin*, menghasilkan peningkatan motilitas, migrasi, dan invasi sel yang mengekspresikan CA 125. Seperti dengan beberapa *biomarker* kanker ovarium lainnya, CA 125 mengekspresikan sel sinyal yang meningkatkan aktivasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang menghasilkan peningkatan efektor Akt dan ERK1/ 2 dan meningkatkan ekspresi MMP-2 dan MMP-9 (Sarojini *et al.*, 2012). Terdapat peningkatan kadar CA 125 pada 1-2% individu normal yang sehat, juga pada 5% pada mereka dengan tumor jinak, dan 28% meningkat pada penderita tumor ganas non ginekologi sehingga tidak direkomendasikan untuk deteksi dini pasien tanpa gejala (Cohen *et al.*, 2014). *False positive* pada pemeriksaan CA 125 dapat terjadi pada berbagai kondisi terutama kondisi-kondisi yang berkaitan dengan inflamasi peritoneum.

Risk of malignancy index 2 adalah suatu sistem penilaian atas dasar kombinasi gejala klinis yang dikembangkan untuk meningkatkan keakuratan dalam memperkirakan keganasan suatu tumor ovarium. Hasil perhitungan *risk of malignancy index 2* yang lebih besar dari 200 mengindikasikan kemungkinan tumor ovarium ganas (Manegold-Brauer *et al.*, 2016).

Kriteria *Risk of Malignancy Index*

Temuan Ultrasonografi:

- Kista multilokuler
- Bagian/area padat
- Lesi bilateral
- Ascites
- Metastase intra-abdomen

Score USG :

0 = tidak ada temuan abnormal

1 = satu temuan abnormal

4 = 2 atau lebih temuan abnormalitas

Status Menopause

1 = Premenopause

4 = Postmenopause

CA 125 (U/mL)

$\text{Nilai RMI2} = \text{ultrasound score} \times \text{menopausal status} \times \text{CA 125}^{\text{level}} \text{ in U/mL}$

Dari tabel di atas didapat bahwa *risk malignancy index 2* (RMI2) merupakan hasil perkalian antara variabel status menopause, temuan USG, dan kadar serum CA 125. Hasil penilaian RMI2 mengindikasikan suatu keganasan tumor ovarium jika hasil penilaian diperoleh lebih dari 200.

Penanda tumor CA 125 yang diperiksa secara tersendiri sebagai prediksi keganasan ovarium atau digabungkan dengan hasil Ultrasonografi dan status menopause akan meningkatkan akurasi diagnostik prabedah tumor ovarium. Penelitian ini bertujuan mengukur dan membandingkan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif dan akurasi antara penanda tumor CA 125 dan RMI2 sebagai prediktor keganasan pada penderita tumor ovarium.

METODE PENELITIAN

Subjek penelitian adalah pasien dengan kista ovarium yang akan dilakukan operasi di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada periode April-September 2017. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi, serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Kriteria Inklusi wanita dengan tumor ovarium dan direncanakan dilakukan operasi, tidak menderita penyakit sumsum tulang maupun penyakit gangguan darah lainnya dan tidak menderita penyakit inflamasi akut. Kriteria eksklusi histopatologi untuk tumor ganas ovarium bukan tipe epitel, memiliki tumor atau kanker lain selain ovarium dan riwayat kemoterapi sebelum operasi.

Penelitian *cross sectional* atau potong lintang dengan analisis uji diagnostik untuk mengetahui dari parameter (CA 125 dan RMI2) yang dilakukan penelitian, parameter manakah yang lebih sensitif dan spesifik dalam menentukan suatu keganasan pada kista ovarium dari semua subjek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan rumus besar sampel untuk uji diagnostik berupa nilai sensitivitas, dan spesifisitas bahan pemeriksaan, yaitu: berdasarkan nilai sensitivitas pemeriksaan yang diharapkan berdasarkan penelitian CA 125 sebelumnya sebesar 0,76 (Lan Z, 2016) dengan memilih taraf kepercayaan 95% dan presisi 10%. Uji statistik untuk membandingkan data numerik dua kelompok dengan uji-*t* tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal, dengan alternatif uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Sedangkan Analisis statistik untuk data kategorik diuji dengan uji *Chi-kuadrat* apabila syarat *Chi-kuadrat* terpenuhi. Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai *p* dengan ketentuan apabila $p \leq 0,05$ artinya signifikan. Untuk menggambarkan sensitivitas dan spesifisitas dari data numerik, maka akan disajikan dalam kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Berdasarkan kurva ROC maka diperoleh nilai *area under curve* (AUC). Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program *statistical product and service solution* (SPSS) versi 25.0 for windows (Field A, 2013).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan April 2017 hingga September 2017 pada pasien dengan tumor ovarium yang akan menjalani operasi di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung. Pasien yang berhasil dikumpulkan selama periode penelitian sebanyak 107 orang, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hanya 90 orang, sebanyak 11 orang tidak memenuhi kriteria inklusi karena hasil histopatologinya bukan tipe epitel, yaitu: *granulosa sel tumor* sebanyak 2 orang, *mature cystic teratoma* 6 orang, *Yolk sac tumor*, fibroma dan *immature teratoma* sebanyak masing-masing 1 orang; 2 abses tubo ovarial dan 4 sampel lisis. Pada hasil pemeriksaan histopatologi jinak terdapat 14 dengan endometriosis

Pada tabel I karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, status menopause, BMI dan leukosit pada kelompok ganas dan jinak. Untuk usia pada kelompok ganas memiliki rata-rata sebesar $45,72 \pm 13,266$ sedangkan untuk usia pada kelompok jinak memiliki rata-rata sebesar $39,51 \pm 14,103$. Untuk pasien dengan status tidak menopause pada kelompok ganas sebanyak 22 atau sebesar 51,2% dan pasien yang menopause sebanyak 21 atau sebesar 17,2% sedangkan untuk pasien dengan status tidak menopause pada kelompok jinak sebanyak 32 atau sebesar 68,1% dan pasien yang menopause sebanyak 15 atau sebesar 31,9%. Untuk BMI pada kelompok ganas memiliki median 20,4 sedangkan untuk BMI pada kelompok jinak memiliki median sebesar 23,6.

Untuk leukosit pada kelompok ganas memiliki median sebesar 7800 sedangkan untuk leukosit pada kelompok jinak memiliki median sebesar 7300.

Untuk analisis usia diuji dengan menggunakan uji-*t* tidak berpasangan data berdistribusi normal, serta alternatif uji *Mann Whitney* pada data tidak berdistribusi normal yaitu BMI dan leukosit. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas diperoleh informasi nilai *p* pada variabel leukosit lebih besar dari 0,05 (nilai $p > 0,05$). Nilai *p* pada variabel umur dan BMI lebih kecil dari 0,05 (nilai $p < 0,05$). Untuk analisis status menopause pada tabel di atas diuji dengan menggunakan uji statistika *Chi-Square*, nilai *p* pada variabel status menopause lebih besar dari 0,05 (nilai $p > 0,05$).

Untuk CA 125 pada kelompok ganas memiliki median 142,2, sedangkan untuk CA 125 pada kelompok jinak memiliki median 61,030. Untuk analisis data numerik ini diuji dengan uji *Mann Whitney* karena data tidak berdistribusi normal CA 125. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas diperoleh informasi nilai *p* pada variabel 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 yang signifikan secara statistik antara variabel CA 125 pada kelompok ganas dan kelompok jinak. Dari hasil analisis perbandingan karakteristik kedua kelompok di atas, maka dapat disimpulkan kedua kelompok berbeda atau ada perbedaan karakteristik.

Tabel I. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		nilai p
	Ganas N=43	Jinak N=47	
Usia (tahun) Mean±Std	45,72±13.266	39,51±14,103	0,035*
Menopause Tidak Ya	22(51,2%) 21(17,2%)	32(68,1%) 15(31,9%)	0,102
BMI Median Range (min-max)	20,4 14,60-34,00	23,6 17,10-31,20	0,000*
Leukosit Median Range (min-max)	7800 4300 -13800	7300 2560-16000	0,205
CA 125 Median Range (min-max)	142,20 16,80-9934,00	61,03 7,91-4747,0	0,000*

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

Tabel II perbandingan karakteristik subjek penelitian berdasarkan histopatologi pada pasien tumor ovarium ganas dan jinak. Untuk histopatologi *Serous carcinoma* dan *Endometrioid carcinoma* 10 atau sebesar 23,3%, *mucinous carcinoma* sebanyak 6 atau sebesar 14,0%. *Borderline serous* sebanyak 5 atau sebesar 11,6% dan *Borderline mucinous* sebanyak 8 atau sebesar 18,6% sedangkan untuk histopatologi dengan hasil *serous kistadenoma* sebanyak 13 atau sebesar 27,7%, *Mucinous kistadenoma* sebanyak 20 atau sebesar 42,6%, *endometriosis* sebanyak 14 atau sebesar 29,8%.

Tabel II. Histopatologi pada pasien tumor ovarium ganas dan jinak

	Kelompok		
	ganas N=43	jinak N=47	
hispatologi		histopatologi	
<i>Serous carcinoma</i>	10(23,3%)	<i>Serous kistadenoma</i>	13(27,7%)
<i>Mucinous carcinoma</i>	6(14,0%)	<i>Mucinous kistadenoma</i>	20(42,6%)
<i>Endometrioid carcinoma</i>	10(23,3%)	<i>Endometriosis</i>	14(29,8%)
<i>Clear Cell carcinoma</i>	3(7,0%)		
<i>Seromucinous carcinoma</i>	1(2,3%)		
<i>Borderline serous tumor</i>	5(11,6%)		
<i>Borderline mucinous tumor</i>	8(18,6%)		

Tabel III. Perbandingan proporsi dan hubungan antara CA 125 dan kategori CA 125 pada kelompok ganas dan jinak

Variabel	Kelompok		nilai p
	ganas N=43	jinak N=47	
Kategori CA 125			0,020*
≥ 35 U/mL	41(95,3%)	37(78,7%)	
< 35 U/mL	2(4,7%)	10(21,3%)	

Keterangan : Untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji *Mann Whitney* data tidak berdistribusi normal.

sensitivitas = $a/(a+c) = 41/43 \times 100\% = 95,3\%$

spesifisitas = $d/(b+d) = 10/47 \times 100\% = 21,3\%$

nilai duga positif = $a/(a+b) = 41/78 \times 100\% = 52,5\%$

nilai duga negatif = $d/(c+d) = 10/12 \times 100\% = 83,3\%$

akurasi = $(a+d)/n = 51/90 \times 100\% = 56,7\%$

Tabel III menjelaskan perbandingan kategori CA 125 pada kelompok ganas dan jinak. Untuk kategori CA 125 <35 U/mL pada kelompok ganas sebanyak 2 atau sebesar 4,7% dan ≥ 35 U/mL sebanyak 41 atau sebesar 95,3% sedangkan untuk kategori CA 125 <35 U/mL pada kelompok jinak sebanyak 10 atau sebesar 21,3% dan ≥ 35 U/mL sebanyak 37 atau sebesar 78,7%. Untuk analisis pada data kategorik yaitu kategori CA 125 pada tabel di atas diuji dengan menggunakan uji statistika *Chi-Square*, nilai p lebih kecil dari 0,05 (nilai $p < 0,05$).

Tabel IV menjelaskan perbandingan antara *cut off* CA 125 pada kelompok ganas dan jinak. Untuk *cut off* CA 125 $\geq 99,9$ U/mL pada kelompok ganas sebanyak 33 atau sebesar 76,7% dan *cut off* CA 125 <99,9 U/mL sebanyak 10 atau sebesar 23,3% sedangkan untuk *cut off* CA 125 $\geq 99,9$ U/mL pada kelompok jinak sebanyak 18 atau sebesar 38,3% dan *cut off* CA 125 <99,9 U/mL sebanyak 29 atau sebesar 61,7%. Untuk analisis pada data kategorik yaitu *cut off* CA 125 pada tabel di atas diuji dengan menggunakan uji statistika *Chi-Square*, nilai p pada variabel *cut off* CA 125 nilai $P < 0,05$ yang berarti signifikan.

Tabel IV. Perbandingan proporsi dan hubungan antara *cut off* CA 125 pada kelompok ganas dan jinak

Variabel	Kelompok		Nilai p
	ganas N=43	Jinak N=47	
CA 125 <i>cut off</i> $\geq 99,9$ U/mL	33(76,7%)	18(38,3%)	0,000*
<99,9 U/mL	10(23,3%)	29(61,7%)	

Keterangan : Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Sensitivitas = $a/(a+c) = 33/43 \times 100\% = 76,7\%$

Spesifisitas = $d/(b+d) = 29/47 \times 100\% = 61,7\%$

Nilai duga positif = $a/(a+b) = 33/51 \times 100\% = 64,7\%$

Nilai Duga Negatif = $d/(c+d) = 29/39 \times 100\% = 74,3\%$

Akurasi = $(a+d)/N = 62/90 \times 100\% = 68,8\%$

Berdasarkan perhitungan yang dilakukan, *cut off point* CA 125 pada penelitian ini adalah 99,9 U/mL dengan nilai sensitivitas 76,7% dan nilai spesifisitas 61,7%. Hal ini berarti bahwa 77,5% pasien dengan CA 125 > 99,9 U/mL diprediksi akan mengalami tumor ovarium ganas. Berdasarkan perhitungan di atas maka sensitivitas memiliki nilai hampir sama dengan spesifisitas sehingga dapat disimpulkan bahwa sensitivitas dan spesifitas menghasilkan nilai kecermatan positif yang berbeda dengan nilai kecermatan negatif.

Kurva ROC (*receiver operating characteristic*) menunjukkan bahwa CA 125 mempunyai nilai diagnostik yang baik karena kurva menjauh dari garis 50% dan mendekati 100%. Nilai AUC (*area under the curve*) yang diperoleh dari metode ROC adalah sebesar 77,5% dengan nilai p sebesar 0,000 (gambar 1A). AUC 77,5% artinya CA 125 dapat digunakan untuk memprediksi keganasan tumor ovarium secara tepat pada 72 pasien dari total 90 pasien.

Berdasarkan interval kepercayaan, nilai CA 125 berada pada level 67,9% sampai 87,1%. Uji hipotesis yang didapat dari *output* SPSS membandingkan AUC yang diperoleh indeks dibandingkan dengan nilai AUC 50%. Nilai $p < 0,05$ yang diperoleh pada *output* SPSS di atas berarti bahwa CA 125 bermakna secara statistik.

Tabel V. Perbandingan Proporsi dan hubungan antara RMI2 ≥ 200 pada kelompok Ganas dan Jinak

Variabel	Kelompok		Nilai P
	Ganas N=43	Jinak N=47	
RMI2			0,000**
≥ 200	37(86,0%)	17(36,2%)	
< 200	6(14,0%)	30(63,8%)	
Median	1676,80	125,00	

Keterangan : Untuk Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Sensitivitas = $a/(a+c) = 37/43 \times 100\% = 86,0\%$

Spesifisitas = $d/(b+d) = 30/47 \times 100\% = 63,8\%$

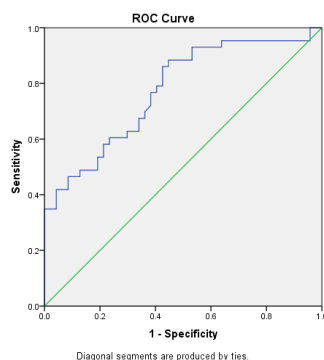
Nilai duga positif = $a/(a+b) = 37/54 \times 100\% = 68,5\%$

Nilai Duga Negatif = $d/(c+d) = 30/36 \times 100\% = 83,3\%$

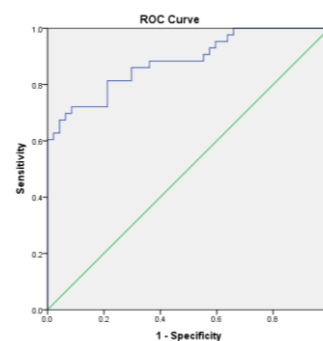
Akurasi = $(a+d)/N = 70/90 \times 100\% = 74,4\%$

Tabel V menjelaskan perbandingan antara RMI2 dan Kategori RMI2 pada kelompok Ganas dan Jinak. Untuk Kategori RMI2 < 200 pada kelompok ganas sebanyak 6 atau sebesar 14% dan ≥ 200 sebanyak 37 atau sebesar 86% sedangkan Untuk Kategori RMI2 < 200 pada kelompok jinak sebanyak 30 atau sebesar 63.8% dan ≥ 200 sebanyak 17 atau sebesar 36.2%.

Kurva ROC menunjukkan bahwa RMI2 mempunyai nilai diagnostik yang baik karena kurva menjauh dari garis 50% dan mendekati 100% (gambar 1B). Nilai AUC (*area under the curve*) yang diperoleh dari metode ROC adalah sebesar 88.2% dengan nilai p sebesar 0.000, artinya adalah signifikan.



A



B

Gambar 1. ROC CA125 (A) dan RMI2 (B) serta keganasan tumor ovarium.

Tabel VI. Perbandingan Proporsi atau Hubungan antara *Cut Off* RMI2 pada kelompok Ganas dan Jinak

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Ganas N=43	Jinak N=47	
RMI2 <i>Cut off</i>			0,000**
≥ 212,70	37(86,0%)	14(29,8%)	
< 212,70	6(14,0%)	33(70,2%)	

Keterangan : Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Sensitivitas = $a/(a+c) = 37/43 \times 100\% = 86,0\%$

Spesifisitas = $d/(b+d) = 33/47 \times 100\% = 70,2\%$

Nilai duga positif = $a/(a+b) = 37/51 \times 100\% = 72,5\%$

Nilai Duga Negatif = $d/(c+d) = 33/39 \times 100\% = 84,6\%$

Akurasi = $(a+d)/N = 70/90 \times 100\% = 77,7\%$

Tabel VI menjelaskan perbandingan antara *Cut off* RMI2 pada kelompok Ganas dan Jinak. Untuk *Cut off point* RMI2 $\geq 212,70$ pada kelompok Ganas sebanyak 37 atau sebesar 86,0% dan *Cut off point* RMI2 $< 212,70$ sebanyak 6 atau sebesar 14,0% sedangkan Untuk *Cut off point* RMI2 $\geq 212,70$ pada kelompok Jinak sebanyak 14 atau sebesar 29,8% dan *Cut off point* RMI2 $< 212,70$ sebanyak 33 atau sebesar 70,2%.

Tabel VII. Nilai sensitivitas, spesifitas, nilai duga positif, nilai duga negatif serta akurasi dari pemeriksaan CA 125 dan RMI2

Variabel	Nilai (%)				
	sensitivitas	spesifisitas	nilai duga positif	nilai duga negatif	akurasi
CA 125 ≥ 35 U/mL	95,3	21,3	52,5	83,3	56,7
CA 125 $\geq 99,9$ U/ml	76,7	61,7	64,7	74,3	68,8
RMI2 ≥ 200	86,0	63,8	68,5	83,3	74,4
RMI2 $\geq 212,7$	86,0	70,2	72,5	84,6	77,7

Pada Tabel I perbandingan karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, status menopause pada kelompok ganas dan jinak. Untuk usia pada kelompok ganas memiliki rata-rata

sebesar $45,72 \pm 13,266$ sedangkan untuk usia pada kelompok Jinak memiliki rata-rata sebesar $39,51 \pm 14,103$. Untuk pasien dengan status tidak menopause pada kelompok ganas sebanyak 22 atau sebesar 51,2% dan pasien yang menopause sebanyak 21 atau sebesar 17,2% sedangkan Untuk pasien dengan status tidak menopause pada kelompok jinak sebanyak 32 atau sebesar 68,1% dan pasien yang menopause sebanyak 15 atau sebesar 31,9%. SEER melaporkan bahwa antara tahun 2007-2011 proporsi karsinoma ovarium lebih banyak terjadi pada umur >50 (post-menopause) tahun sebesar 69,3% dengan frekuensi paling tinggi didapatkan antara umur 55 sampai dengan 64 tahun dengan *median* umur 63 tahun. Cannistra melaporkan *median* umur pada negara berkembang 60 tahun dengan risiko 1 dari 70 wanita, risiko ini meningkat sejalan dengan makin lanjutnya umur sampai lebih dari 80 tahun dan kejadian keganasan ovarium tertinggi pada umur 60-65 tahun. Ketika keluhan klinis timbul maka pasien telah berada dalam stadium lanjut sehingga pada penelitian ini lebih dari dua pertiga kasus kasus keganasan ovarium didiagnosis ketika penyakit itu telah berkembang ke tahap III atau IV dan melibatkan rongga peritoneal atau organ lainnya (Howlader *et al.*, 2014 ; Siegel *et al.*, 2014)

Kadar leukosit pada kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok ganas dan jinak. Pada penelitian ini apabila terdapat tanda infeksi pasien dieksklusikan. Untuk BMI pada kelompok ganas memiliki median 20,4, sedangkan untuk BMI pada kelompok jinak memiliki median 23,6, sesuai dengan penelitian Erundu yang melaporkan bahwa BMI berhubungan dengan gejala dan tanda dari keganasan ovarium, pada pasien dengan BMI lebih besar keluhan pada keganasan ovarium tidak tampak jelas, sehingga pasien cenderung datang dalam keadaan terlambat. Pasien dengan kanker agresif akan menunjukkan gejala lebih cepat dan mengalami penurunan fisik yang lebih cepat, sehingga menyebabkan mereka untuk segera melakukan perawatan medis (Erundu *et al.*, 2016).

Pada saat ini merupakan satu-satunya penanda tumor yang telah terbukti untuk mendeteksi keganasan ovarium sebelum onset gejala klinis dan secara luas digunakan dalam praktek adalah CA 125. CA 125 dilaporkan memiliki satu sensitivitas tertinggi dan spesifisitas antara penanda tumor untuk keganasan ovarium. Nakae dkk menunjukkan bahwa di antara 32 pasien dengan keganasan ovarium, 34 pasien dengan ovarium jinak tumor, dan 31 wanita sehat, CA 125 memiliki sensitivitas 84,4% dan spesifitas 66,3% dalam memprediksi penyakit ini. Meskipun banyak manfaat yang menyertai penggunaan CA 125, banyak tantangan yang membuatnya tidak efektif pada tahap deteksi dini (Rein *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini didapatkan CA 125 pada kelompok ganas memiliki median 142,2 U/mL sedangkan untuk CA 125 pada kelompok jinak memiliki median 61,03. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas diperoleh informasi nilai p pada variabel kategori 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 persentase yang signifikan secara statistik antara variabel kategori CA 125 pada kelompok ganas dan kelompok jinak.

Pemeriksaan pada penelitian ini dengan *cut off point* CA 125 ≥ 35 U/mL memiliki sensitivitas 95,3%, spesifisitas 21,2%, nilai duga positif 52,5% nilai duga negatif 83,3%, serta akurasi 56,7 %, penelitian ini mungkin dapat dijelaskan pada penelitian oleh Skates dkk dimana batas (*cut-off points*) CA 125 yang dipakai saat ini yaitu 35 U/mL pada wanita yang menjalani deteksi dini tumor ganas ovarium perlu dipertimbangkan kembali dengan cara ikut melibatkan faktor-faktor antara lain kelompok pre-menopause, post-menopause dan sub-kelompok tertentu. Pada penelitian ini sensitivitas CA 125 dengan nilai *cut off* $\geq 99,9$ U/mL, adalah 76,7% dan spesifisitas 74,3%. Skates dkk mendapatkan perbedaan yang bermakna kadar CA 125 pada kelompok wanita post-menopause dibandingkan dengan wanita pre-menopause sebagai kelompok

kontrol, dimana pada kelompok post-menopause kadar CA 125 lebih tinggi dengan batas 52 U/mL dibandingkan wanita premenopause yang memiliki kadar CA 125 dengan batas 35 U/mL. Begitu juga bila dibandingkan dengan wanita pre-menopause yang menggunakan kontrasepsi oral dimana batas kadar CA 125 adalah 40 U/mL.¹⁷ Kadar CA 125 yang tidak bermakna juga seperti yang didapatkan oleh Bast dkk dimana didapatkan hasil 99% wanita sehat memiliki kadar serum CA 125 dibawah 35 U/mL, sedangkan 82% wanita dengan tumor ganas ovarium tipe epitel memiliki kadar serum CA 125 di atas 35 U/mL. Pada 90% kasus tumor ganas ovarium, kadar serum CA 125 berhubungan dengan volume tumor, bukan luas penyakit. Sebagai contoh kadar serum CA 125 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 (Skates, 2011). Pada penelitian ini CA 125 \geq 35 U/mL memiliki sensitivitas tertinggi apabila dibandingkan dengan pemeriksaan RMI2 yaitu sebesar 95,3%, yang menunjukkan bahwa pemeriksaan CA 125 merupakan sebagai *gold standard* upaya deteksi dini (McIntosh, 2004).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa RMI adalah metode sederhana dan efektif untuk membedakan massa ovarium jinak dari ganas, telah digunakan secara luas untuk membantu dokter dalam pengelolaan kasus yang ditemui sehari-hari (Ong *et al.*, 2016). Modifikasi terakhir (RMI 4) diperkenalkan pada tahun 2009 oleh Yamamoto dkk, yang menambahkan ukuran tumor dalam perhitungan (Yamamoto *et al.*, 2009). Akturk dkk dalam suatu studi prospektif yang mengeluasi 100 wanita untuk memperoleh dan membandingkan sensitivitas, spesifisitas, PPV, NPV dan akurasi diagnostik empat RMI (RMI 1, RMI 2, RMI 3, dan RMI 4)

KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa bahwa tidak ada perbedaan statistik yang signifikan dalam kinerja dan merupakan teknik sederhana dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (sensitivitas 81% dan spesifisitas 85%, dengan nilai prediksi positif dan negatif masing-masing 48% dan 96%) yang dapat digunakan bahkan di klinik ginekologi umum untuk memfasilitasi pemilihan kasus rujukan ke unit onkologi untuk terapi yang optimal (Akturk *et al.*, 2011 ; van den Akker *et al.*,2010). Pada penelitian ini RMI2 dengan nilai *cut off* \geq 200 mempunyai nilai sensitivitas 86%, spesifisitas 63,8% dan akurasi 74,4 %.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung yang telah memberikan kesempatan kepada penulis mengambil sampel penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Akturk, E., Karaca, R.E., Alanbay, I., Dede, M., Karasahin, E., Yenen, M.C., *et al.* 2011. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *Journal of Gynecologic Oncology* 22(3): 177-82.
- Bailey, J., Tailor, A., Naik, R., Lopes, A., Godfrey, K., Hatem, H.M., *et al.* 2006. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases?. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 16 Suppl 1:30-4.
- Bast, R.C. 2010. Biomarkers for ovarian cancer: new technologies and targets to address persistently unmet needs. *Cancer biomarkers: section of a disease markers* 8(4-5): 161-6.

- Cohen, J.G., White, M., Cruz, A., Farias-Eisner, R. 2014. Can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer?. *World Journal of Biological Chemistry* 5(3): 286-300.
- Erondu, C.O., Alberg, A.J., Bandera, E.V., Barnholtz-Sloan, J., Bondy, M., Cote, M.L., *et al.* 2016. The association between body mass index and presenting symptoms in African American women with ovarian cancer. *Journal of Women's Health* 25(6): 571-8.
- Field, A. 2013. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics Edisi ke ke-4*. London. Sage.
- Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Garshell, J., Neyman, N., Altekruse, S., *et al.* 2014. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. National Cancer Institute Bethesda, MD.
- Jacobs, I.J. and Menon, U. 2004. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Molecular & cellular proteomics: MCP* 3(4): 355-66.
- Lan, Z., Fu, D., Yu, X., Xi, M. 2016. Diagnostic values of osteopontin combined with CA125 for ovarian cancer: a meta-analysis. *Familial Cancer* 15(2): 221-30.
- Manegold-Brauer, G., Buechel, J., Knipprath-Meszaros, A., Schoetzau, A., Hacker, N.F., Tercanli, S., *et al.* 2016. Improved detection rate of ovarian cancer using a 2-step triage model of the risk of malignancy index and expert sonography in an outpatient screening setting. *International Journal of Gynecology Cancer* 26(6): 1062-9.
- McIntosh, M.W., Drescher, C., Karlan, B., Scholler, N., Urban, N., Hellstrom, K.E., *et al.* 2004. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 95(1): 9-15
- Moss, E.L., Hollingworth, J. and Reynolds, T.M. 2005. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 58(3): 308-12.
- Nakae, M., Iwamoto, I., Fujino, T., Maehata, Y., Togami, S., Yoshinaga, M., *et al.* 2006. Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 32(3): 309-14.
- Sarajini, S., Tamir, A., Lim, H., Li, S., Zhang, S., Goy, A., *et al.* 2012. Early detection biomarkers for ovarian cancer. *J Oncol* : 709049.
- Ong, C., Biswas, A., Choolani, M., Low, J.J. 2013. Comparison of risk of malignancy indices in evaluating ovarian masses in a Southeast Asian population. *Singapore medical journal* 54(3): 136-9.
- Rein, B.J., Gupta, S., Dada, R., Safi, J., Michener, C., Agarwal, A. 2011. *Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer*. *J Oncol* : 475983.
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A. 2014. *Cancer statistics CA: a cancer journal for clinicians* 64(1): 9-29.
- Skates, S.J., Mai, P., Horick, N.K., Piedmonte, M., Drescher, C.W., Isaacs, C., *et al.* 2011. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer prevention research* 4(9): 1401-8.

Van den Akker, P.A., Aalders, A.L., Snijders, M.P., Kluivers, K.B., Samlal, R.A., Vollebergh, J.H., *et al.* 2010. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic oncology* 116(3): 384-8.

World Health Organization. 2012. *GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. Available from: URL <http://globocan.iarc.fr/> Diakses tanggal 1 Januari 2016.

Yamamoto, Y., Yamada, R., Oguri, H., Maeda, N., Fukaya, T. 2009. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 144(2): 163-7.