

ARTIKEL PENELITIAN

**HUBUNGAN *RISK OF MALIGNANCY INDEX* (RMI) DENGAN  
HISTOPATOLOGI TUMOR OVARIUM DI  
RSPAL DR. RAMELAN SURABAYA**

***RELATIONSHIP BETWEEN RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI) WITH  
HISTOPATHOLOGY OF OVARIAN TUMORS AT  
RSPAL DR. RAMELAN SURABAYA***

**Daisy Maurent Thetrawan<sup>1</sup>, Verna Biutifasari<sup>2,\*</sup>, Ketut Edy Sudiarta<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Komplek Barat RSAL Dr. Ramelan, Jl. Gadung No.1, Surabaya, 60111

<sup>2</sup> Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Komplek Barat RSAL Dr. Ramelan, Jl. Gadung No.1, Surabaya, 60111

<sup>3</sup> Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Komplek Barat RSAL Dr. Ramelan, Jl. Gadung No.1, Surabaya, 60111

\* **Korespondensi:** biutifasari.verna@hangtuah.ac.id

**ABSTRACT**

**Introduction:** Adnexal masses indicate a variety of disorders, either gynecologic or non-gynecologic and can be benign or malignant, such as ovarian cancer. Ovarian cancer is a gynecologic cancer that has the worst prognosis and ranks as the eighth leading cause of death among women in the world, more than 70% of patients come to be diagnosed at an advanced stage due to the absence of accompanying complaints. This is caused by the limitations of health infrastructure such as early detection screening, thus encouraging many researchers to create a simple predictor, one of which is the risk of malignancy index (RMI). This research objective is to provide deeper insight into RMI correlated with tumor tissue histopathology to predict ovarian tumor malignancy.

**Methods:** This is a quantitative study with consecutive sampling technique. The sample size was calculated using the cross-sectional formula, the total number of samples that met the inclusion and exclusion criteria was 42 samples obtained from patient's medical record in the Department of Obstetrics and Gynecology of RSPAL dr. Ramelan Surabaya from January 2021 to October 2023.

**Results:** Patients with ovarian cancer were predominantly postmenopausal women aged 50 - 59 years. Risk of Malignancy Index with a cut-off value of <200 has a significant correlation ( $p=0.026$ ) with the results of ovarian tumor tissue histopathology. The results of statistical calculations showed that a value of  $RMI < 200$  has 80% sensitivity and 55% specificity. The cut-off value of RMI under the area of the ROC curve (AUC) was 322 with a sensitivity of 66.7% and specificity of 59.3%. The correlation test results of RMI with a cut-off of 322 was  $p = 0.107$  which showed a non-significant correlation.

**Conclusion:** Risk of Malignancy Index <200 has a significant correlation with histopathology of ovarian tumors with 80% sensitivity and 55% specificity in predicting ovarian tumor malignancy.

**Key Words:** ovarian cancer, ovarian tumor, RMI, tissue histopathology result

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Massa adneksa mengindikasikan berbagai kelainan baik yang berasal dari ginekologi atau non ginekologi dan dapat bersifat jinak maupun ganas, seperti kanker ovarium. Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi yang memiliki prognosis terburuk dan menempati peringkat kedelapan penyebab kematian wanita di dunia. Lebih dari 70% pasien datang terdiagnosis pada stadium lanjut akibat tidak adanya keluhan penyerta. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan infrastruktur kesehatan seperti skrining deteksi dini, sehingga mendorong banyak peneliti menciptakan sebuah prediktor sederhana, salah satunya *Risk of Malignancy Index* (RMI). Tujuan penelitian ini adalah untuk memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai RMI yang berkorelasi dengan histopatologi jaringan tumor untuk memprediksi keganasan tumor ovarium.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan teknik *consecutive sampling*. Besar sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 42 sampel yang diperoleh dari data rekam medis pasien Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAL dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2021 sampai Oktober 2023.

**Hasil:** Pasien dengan kanker ovarium didominasi wanita postmenopause berusia 50–59 tahun. *Risk of Malignancy Index* dengan nilai cut-off <200 memiliki korelasi yang signifikan ( $p=0,026$ ) dengan hasil histopatologi jaringan tumor ovarium. Hasil perhitungan statistik menunjukkan nilai sensitivitas RMI <200 sebesar 80% dan spesifisitas sebesar 55%. Nilai cut-off RMI di bawah area kurva (AUC) ROC sebesar 322 dengan sensitivitas sebesar 66,7% dan spesifisitas sebesar 59,3%. Hasil uji korelasi RMI dengan cut-off 322 memiliki  $p=0,107$  yang menunjukkan korelasi tidak signifikan.

**Simpulan:** *Risk of Malignancy Index* <200 memiliki korelasi signifikan dengan histopatologi tumor ovarium dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 55% dalam memprediksi keganasan tumor ovarium.

**Kata Kunci:** hasil histopatologi, kanker ovarium, RMI, tumor ovarium

## PENDAHULUAN

Kanker ovarium menempati peringkat ke-8 penyebab kematian pada wanita di dunia dengan puncak kejadian tertinggi pada wanita *postmenopause* usia 60–64 tahun.<sup>1-2</sup> Prevalensi kanker ovarium di Indonesia lebih rendah dibandingkan kanker payudara dan kanker serviks, namun kanker ini 3 kali lebih mematikan karena lebih dari 70% pasien datang dengan stadium lanjut akibat tidak adanya keluhan penyerta, sehingga kanker ini disebut juga *the silent killer*.<sup>2-3</sup>

Prevalensi kematian akibat kanker ovarium di negara berkembang lebih tinggi dibandingkan negara maju. Hal ini disebabkan oleh kurangnya pengetahuan masyarakat umum mengenai kanker ovarium dan keterbatasan infrastruktur kesehatan seperti skrining deteksi dini.<sup>4</sup> Mayoritas pasien dengan tumor ovarium bersifat asimtomatik dan seringkali ditemukan secara insidental ketika melakukan pemeriksaan fisik atau ultrasonografi (USG). Keganasan ovarium biasanya asimtomatik hingga mencapai stadium lanjut ketika prosedur pembedahan dan kemoterapi tidak lagi efektif dan dapat membahayakan nyawa pasien.<sup>5</sup> Fakta bahwa minimnya pengetahuan dan wawasan masyarakat umum mengenai insiden kanker ovarium, serta kurangnya fasilitas kesehatan yang memadai mendorong banyak peneliti menciptakan

sebuah prediktor sederhana untuk memprediksi keganasan ovarium, seperti *Risk of Malignancy Index* (RMI).

*Risk of Malignancy Index* merupakan prediktor gabungan parameter sederhana seperti, gambaran ultrasonografi (USG), status menstruasi (M), dan serum CA-125 untuk memprediksi probabilitas keganasan ovarium.<sup>6</sup> Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menganalisis efektivitas RMI, seperti Triana, *et al.* mengenai RMI-2 (tahun 2019), Pandit, *et al.* mengenai RMI-3 (tahun 2020), dan Mulder, *et al.* mengenai perbandingan RMI dengan *international ovarian tumour analysis* (IOTA) (tahun 2021).<sup>7-9</sup> Penanganan RMI berkorelasi dengan histopatologi jaringan tumor ovarium dan ini telah menjadi baku emas dalam praktik medis di Belanda.<sup>10</sup> Penelitian mengenai RMI di Indonesia masih sangat kurang dikarenakan harga pemeriksaan serum CA-125 yang mahal sehingga jarang untuk digunakan sebagai parameter diagnostik praoperatif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas RMI dengan *cut-off* <200 dalam memprediksi keganasan tumor ovarium pasien ginekologi RSPAL dr. Ramelan Surabaya, yang dikonfirmasi melalui baku emas pemeriksaan yaitu histopatologi jaringan tumor.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kuantitatif dengan teknik *consecutive sampling*. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan kriteria inklusi: pasien yang terdiagnosis tumor ovarium harus memiliki data rekam medis lengkap berupa gambaran ultrasonografi (USG), serum CA-125, dan hasil pemeriksaan histopatologi jaringan tumor ovarium. Kriteria eksklusi yaitu (1) pasien dengan metastasis peritoneal dan metastasis paru; (2) pasien yang sedang hamil, karena dapat memengaruhi kadar CA-125 dalam darah. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 42 sampel yang diperoleh dari data rekam medis pasien Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAL dr. Ramelan Surabaya periode Januari 2021 sampai Oktober 2023. Variabel yang telah me-

enuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan diberi kode untuk memudahkan pengolahan data lebih lanjut. Variabel RMI akan diberi kode 1 jika  $RMI < 200$  dan 2 jika  $RMI \geq 200$ .<sup>8</sup> Variabel histopatologi jaringan akan diberi kode 1 untuk tumor ovarium dan 2 untuk keganasan ovarium. Data yang terkumpul akan dianalisis terlebih dahulu menggunakan uji normalitas *Saphiro-Wilk* dan dilanjutkan dengan uji non-parametrik. Nilai *cut-off* optimal RMI akan dianalisis menggunakan *receiver operating characteristics (ROC) curve*. Analisis bivariat dilakukan untuk menguji signifikansi RMI dengan hasil histopatologi jaringan menggunakan uji koefisien kontingensi. Hasil uji koefisien kontingensi signifikan jika  $p < \alpha$  ( $\alpha = 0,05$ ). Data akan dianalisis menggunakan piranti lunak pengolahan statistik untuk membuktikan tujuan penelitian.

Tabel 1. Usia Subjek Penelitian

| Usia (tahun) | Ganas         |                | Jinak         |                |
|--------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|              | Frekuensi (n) | Persentase (%) | Frekuensi (n) | Persentase (%) |
| 10 – 19      | 1             | 6,7            | 1             | 3,7            |
| 20 – 29      | 2             | 13,3           | 7             | 25,9           |
| 30 – 39      | 3             | 20             | 3             | 11,1           |
| 40 – 49      | 2             | 13,3           | 12            | 44,4           |
| 50 – 59      | 7             | 46,7           | 2             | 7,4            |
| 60 – 69      | -             | -              | 2             | 7,4            |

Tabel 2. Parameter RMI

| Parameter            | Ganas (n=15) | Jinak (n=27) |
|----------------------|--------------|--------------|
| <i>Premenopause</i>  | 6(40%)       | 15(55,6%)    |
| <i>Postmenopause</i> | 9(60%)       | 12(44,4%)    |
| ≤1                   | 1(6,7%)      | 10(37%)      |
| ≥2                   | 14(93,3%)    | 17(63%)      |
| CA-125 ≤35           | 1(6,7%)      | 18(66,7%)    |
| CA-125 >35           | 14(93,3%)    | 9(33,3%)     |

## HASIL

Sampel berjumlah 42 data yang terdiri dari 15 (35,7%) sampel ganas dan 27 (64,3%) sampel jinak. Usia sampel diklasifikasikan

menjadi 6 kelompok dengan usia minimum 10 tahun dan usia maksimum 69 tahun. Kurva ROC berfungsi untuk mencari nilai *cut-off* serta sensitivitas dan spesifisitas RMI. Nilai *cut-off*

optimal berada di area bawah kurva ROC (AUC=0,731). Hasil kurva ROC menunjukkan

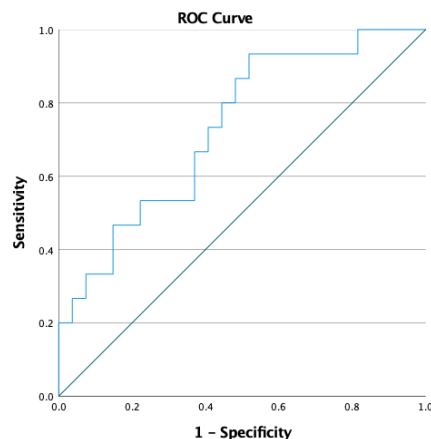
*cut-off* optimal RMI yaitu <322 dengan sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 59,3%.

**Tabel 3.** Histopatologi Jaringan Sampel Ganas (n=15)

| Jenis                                                   | Frekuensi (n) | Persentase (%) |
|---------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| <b>Kanker Ovarium Epitel (n=9)</b>                      |               |                |
| <i>Endometrioid adenocarcinoma ovarium</i>              | 3             | 20             |
| <i>High grade clear cell carcinoma ovarium</i>          | 4             | 26,67          |
| <i>Mucinous carcinoma ovarium</i>                       | 1             | 6,67           |
| <i>Multilocular mucinous cystadenocarcinoma ovarium</i> | 1             | 6,67           |
| <b>Kanker Ovarium Non – Epitel (n=6)</b>                |               |                |
| <i>Leiomyosarcoma</i>                                   | 1             | 6,67           |
| <i>Malignant sex cord tumor</i>                         | 1             | 6,67           |
| <i>High grade endometrial stromal sarcoma</i>           | 1             | 6,67           |
| <i>Adult granulosa cell tumor ovarium</i>               | 1             | 6,67           |
| <i>Myxoid leiomyosarcoma</i>                            | 1             | 6,67           |
| <i>Yolk sac tumor ovarium</i>                           | 1             | 6,67           |

**Tabel 4.** Histopatologi Jaringan Sampel Jinak

| Jenis                                    | Frekuensi (n) | Persentase (%) |
|------------------------------------------|---------------|----------------|
| <i>Adenomyosis</i>                       | 1             | 3,7            |
| <i>Kista dermoid</i>                     | 6             | 22,2           |
| <i>Kista endometriosis ovarium</i>       | 9             | 33,3           |
| <i>Mucinous adenoma ovarium</i>          | 1             | 3,7            |
| <i>Mucinous borderline tumor ovarium</i> | 4             | 14,8           |
| <i>Seromucous cystadenoma</i>            | 1             | 3,7            |
| <i>Serous cystadenoma ovarium</i>        | 3             | 11,1           |
| <i>Simple cyst ovarium</i>               | 1             | 3,7            |
| <i>Struma ovarium</i>                    | 1             | 3,7            |



**Gambar 1.** Kurva ROC

**Tabel 5.** Tabulasi Silang RMI dan Histopatologi Jaringan

| RMI   | Ganas n (%) | Jinak n (%) |
|-------|-------------|-------------|
| ≥200  | 12 (80)     | 12 (44,4)   |
| <200  | 3 (20)      | 15 (55,6)   |
| Total | 15 (100)    | 27 (100)    |
| ≥322  | 10 (66,7)   | 11 (40,7)   |
| <322  | 5 (33,3)    | 16 (59,3)   |
| Total | 15 (100)    | 27 (100)    |

## DISKUSI

Kasus kanker ovarium jarang ditemukan pada pasien yang berusia <40 tahun, puncak kejadian tertinggi secara global terjadi pada wanita berusia lanjut setelah menopause.<sup>11-12</sup> Pada penelitian ini, mayoritas pasien dengan keganasan ovarium berusia 50 – 59 tahun sebanyak 7 (46,7%) sampel. Usia rerata sampel jinak pada penelitian ini  $38 \pm 12$  tahun dan usia rerata sampel ganas  $42 \pm 13$  tahun. Sebagian besar hasil histopatologi jaringan sampel dalam penelitian ini bersifat jinak berjumlah 27 (64,3%) dengan jenis tumor jinak terbanyak, yaitu kista endometriosis ovarium sebanyak 9 (33,3%) dan ganas berjumlah 15 (35,7%) dengan jenis kanker ovarium terbanyak, yaitu *high grade clear cell carcinoma* ovarium sebanyak 4 (26,67%). Kista endometriosis ovarium dan *pelvic inflammatory disease* (PID) seringkali terjadi pada wanita *premenopause* dan menyebabkan peningkatan titer CA-125 serum.<sup>11</sup> Diagnosis kanker ovarium hanya dapat ditegakkan setelah melakukan pembedahan atau biopsi, yang merupakan baku emas untuk menentukan jenis tumor bersifat jinak ataupun ganas. Beberapa skrining yang digunakan untuk mendeteksi dini wanita dengan massa adneksa yang dicurigai keganasan, antara lain titer CA-125 serum, penilaian morfologi ultrasonografi, parameter ultrasonografi *Doppler*, dan regresi logistik multivariat.<sup>13</sup>

Pemeriksaan fisik memiliki keterbatasan dalam membedakan massa ovarium yang bersifat jinak atau ganas, sedangkan gambaran USG dapat digunakan untuk mengkate-

gorikan massa ovarium, namun hasil gambaran USG tidak patognomonik. Pasien yang telah terdiagnosis memiliki massa adneksa biasanya dirujuk untuk melakukan operasi dan pengangkatan massa adneksa, serta analisis pemeriksaan histopatologi jaringan yang bertujuan untuk menetapkan diagnosis akhir dan menentukan stadium penyakit. Tolak ukur validasi RMI dengan hasil histopatologi dapat diperoleh dengan perhitungan statistik yang meliputi sensitivitas dan spesifisitas.<sup>14</sup> Parameter RMI dinyatakan valid jika hasil perhitungan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Parameter yang ideal memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, namun peningkatan sensitivitas akan diikuti oleh penurunan spesifisitas.<sup>15</sup> Kemungkinan spesifisitas RMI rendah karena kasus tumor jinak yang tidak terdeteksi. Hasil perhitungan statistik peneliti menunjukkan nilai sensitivitas RMI dengan *cut-off* <200 sebesar 80% dan spesifisitas sebesar 55%.

Beberapa penelitian sebelumnya memiliki nilai spesifisitas yang lebih tinggi dibanding dengan nilai sensitivitas karena jumlah sampel yang lebih sedikit dan sebagian besar sampel memiliki massa adneksa jinak yang bersifat *mucinous*.<sup>8,10,16</sup> Hasil penelitian Javdekar dan Maitra menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas RMI dengan *cut-off* <200 sebesar 70,5% dan 87,8%, Pandit and Baral sebesar 75% dan 92%, dan Huwidi, *et al.* sebesar 87,5% dan 90,7%.<sup>8,10,16</sup> *Risk of Malignancy Index* kurang efektif dalam memprediksi tumor ovarium *mucinous*, kanker ovarium non epitelial, dan *borderline ovarian tumor*.<sup>11</sup>

## SIMPULAN

Tolak ukur validasi RMI dengan hasil histopatologi dapat diperoleh dengan perhitungan statistik yang meliputi sensitivitas dan spesifisitas.<sup>14</sup> Parameter yang ideal memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.<sup>15</sup> Hasil penelitian Mohamad, *et al.* menyatakan bahwa, sebuah parameter dinyatakan valid jika memiliki nilai sensitivitas >70%.<sup>17</sup> *Risk of Malignancy Index* dengan *cut-off* <200 memiliki nilai sensitivitas sebesar 80% dan spesifisitas sebesar 55% sehingga dapat dijadikan sebagai alat diagnostik pre-operasi keganasan ovarium. Nilai *cut-off* optimal RMI yang diperoleh menggunakan kurva ROC menunjukkan *cut-off* optimal RMI yaitu <322 dengan sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 59,3%, namun sensitivitas RMI dengan *cut-off* <322 memiliki nilai <70%, sehingga kurang optimal untuk dijadikan sebagai acuan *cut-off* RMI dalam memprediksi keganasan ovarium.

Sistem perhitungan RMI yang sederhana dapat digunakan oleh dokter umum di daerah terpencil sebagai bahan rujukan dugaan keganasan ovarium untuk meningkatkan prognosis dan kualitas hidup wanita yang akan menjalani operasi.<sup>8</sup> Rendahnya prevalensi kanker ovarium (40 kasus pertahun per 100.000 perempuan) menyebabkan penelitian ini dikritik karena ukuran sampel yang terlalu kecil, tingginya prevalensi pasien dengan stadium akhir, dan harga pemeriksaan titer CA-125 serum yang mahal membuat parameter ini jarang digunakan terutama di negara berkembang.<sup>18</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020 Aug;9(4):47.
2. Shen F, Chen S, Gao Y, Dai X, Chen Q. The prevalence of malignant and borderline ovarian cancer in pre- and post-menopausal Chinese women. *Oncotarget*. 2017 Aug 22;8(46):80589-94.
3. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr 30;11:287-99.
4. Mulisya O, Sikakulya FK, Mastaki M, Gertrude T, Jeff M. The challenges of managing ovarian cancer in the developing world. *Case Rep Oncol Med*. 2020 Mar 11;2020:8379628.
5. Solanki SH, Ghelani S, Goswami H. Histopathological study of ovarian lesions at a tertiary care hospital. *Int J Clin Diagn Pathol*. 2021;4(1):44-9.
6. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr;129(1):258-64.
7. Triana E, Defrin D, Serudji J, Adriswan A. The accuracy of modified risk of malignancy index (RMI) in predicting malignancy of epithelial type ovarian tumor. *Indonesian J Obstet Gynecol*. 2019;7(3):228-32.
8. Pandit B, Baral G. Risk of malignancy index-3 and histopathological diagnosis of ovarian mass. *Nep J Obstet Gynaecol*. 2020;15(2):77-80.
9. Mulder EE, Gelderblom ME, Schoot D, Vergeldt TF, Nijssen DL, Piek JM. External validation of risk of malignancy index compared to IOTA Simple Rules. *Acta Radiol*. 2021 May;62(5):673-678.
10. Javdekar R, Maitra N. Risk of malignancy index (RMI) in evaluation of adnexal mass. *J Obstet Gynaecol India*. 2015 Apr;65(2):117-21.
11. Al-Asadi JN, Al-Maliki SK, Al-Dahhan F, Al-Naama L, Suood F. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. *Niger J Clin Pract*. 2018 Oct;21(10):1254-9.
12. Phung MT, Muthukumar A, Trabert B, Webb PM, Jordan SJ, Terry KL, et al. Effects of risk factors for ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Fertil Steril*. 2022 Nov;118(5):960-9.
13. Lu J, Zheng Z, Zhang Q, Li G, Li F, Le Z, et al. Measurement of HE4 and CA125 and establish-

- ment of reference intervals for the ROMA index in the sera of pregnant women. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jun;32(5):e22368.
14. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Marín-Buck A, Lisón JF, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: Current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Apr;41(3):340-7.
  15. Trevethan R. Sensitivity, specificity, and predictive values: Foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. *Front Public Health*. 2017 Nov 20;5:307.
  16. Huwidi A, Abobrega A, Assidi M, Buhmeida A, Ermiah E. Diagnostic value of risk of malignancy index in the clinical evaluation of ovarian mass. *Mol Clin Oncol*. 2022 May 30;17(1):118.
  17. Bujang MA, Adnan TH. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10), YE01-YE06.
  18. Terzic M, Dotlic J, Likic I, Brndusic N, Pilic I, Ladjevic N, et al. Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;52(2):253-7.