

**TUMOR OVARIUM: PREDIKSI KEGANASAN PRABEDAH****I NYOMAN GEDE BUDIANA***Divisi Onkologi-Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar***ABSTRAK**

Untuk meningkatkan kelangsungan hidup penderita kanker ovarium, dilakukan upaya untuk memprediksi keganasan tumor tersebut sebelum dilakukan pembedahan, karena adanya perbedaan penanganan pada tumor jinak dan kanker ovarium. Terdapat berbagai modalitas untuk mendeteksi keganasan tumor ovarium prabedah. Mulai dari pemeriksaan klinis melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang seperti petanda tumor dan ultrasonografi. Untuk meningkatkan akurasi dalam mendeteksi keganasan tumor ovarium prabedah, dibuat berbagai sistem skoring. Indeks keganasan Sudaryanto, memakai batasan total skor  $\geq 3$  menunjukkan risiko keganasan tinggi, sedangkan total skor  $< 3$  menunjukkan risiko keganasan rendah. Melalui pemeriksaan USG, dibuat sistem skoring morfologi berdasarkan struktur permukaan dalam tumor, ketebalan dinding, septa, dan echogenitas tumor yang disebut indeks morfologi Sassone-Timor Tritsch. Dengan menggunakan batas skor 9, ditetapkan skor  $< 9$  menunjukkan prediksi jinak dan skor  $\geq 9$  menunjukkan prediksi ganas. Batasan ini memiliki sensitifitas 94%, spesifisitas 87%, nilai duga positif 60%, dan nilai duga negatif 93,6%. Metode lainnya adalah *Risk of Malignancy Index* (RMI). RMI mengintegrasikan status menopause penderita, temuan USG, dan kadar CA 125 serum. Nilai *cut-off* 200 digunakan untuk membedakan tumor ovarium yang jinak dan ganas serta mempunyai sensitifitas 87% dan spesifisitas 97%. *The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA) merupakan upaya koreksi RMI dengan menambahkan biomarker *human protein epididymis 4* (HE4) dan menghilangkan USG. Untuk memprediksi kanker ovarium tipe epitel, ROMA mempunyai sensitifitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 89% dan 83%. Jadi, terdapat berbagai modalitas untuk memprediksi keganasan tumor ovarium dengan akurasi berbeda-beda. Penerapannya disesuaikan dengan sarana dan prasarana yang tersedia sesuai dengan kondisi tempat pelayanan kesehatan. [MEDICINA 2013;44:179-185]

**Kata kunci:** tumor ovarium, prediksi keganasan, prabedah

**OVARIAN TUMOR: PRE-OPERATIVE PREDICTION OF MALIGNANCY****I NYOMAN GEDE BUDIANA***Oncologic-Gynecology Division, Department of Obstetric and Gynecology,  
Udayana University Medical School / Sanglah Hospital Denpasar***ABSTRACT**

To improve survival of ovarian cancer patients, efforts needed to predict tumor malignancy before surgery due to differences in the management of the benign tumors and ovarian cancer. There are various modalities for preoperative detection of malignant ovarian tumors. Starting from the clinical examination through history and physical examination, and investigations such as tumor markers and ultrasound. To improve the accuracy in detecting malignant ovarian tumors preoperatively, developed scoring systems. Sudaryanto malignancy index, used total score  $\geq 3$  indicates a high risk of malignancy, while the total score  $< 3$  indicates a low risk of malignancy. By ultrasound, the scoring system is based on the structure of the surface morphology of the tumor, the thickness of the wall, septa, and echogenitas tumor called Timor-Tritsch Sassone morphology index. By using the cut-off score of 9, score  $< 9$  shows the prediction of benign and score  $\geq 9$  shows predictions malignant. This cut-off value has a sensitivity of 94%, specificity 87%, positive predictive value 60% , and negative predictive value of 93.6%. The other method is the Risk of Malignancy Index (RMI). RMI integrates patient menopausal status, ultrasound findings, and serum levels of CA 125. Cut-off value of 200 is used to distinguish benign ovarian tumors and malignant as well as having a sensitivity 87% and specificity of 97%. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) is an attempt correction of RMI by adding biomarkers of human epididymis protein 4 (HE4) and eliminate the ultrasound. In order to predict the type of epithelial ovarian cancer, ROMA has sensitivity and specificity respectively by 89% and 83%. So, there are a variety of modalities to predict malignancy of ovarian tumors with varying accuracy. Its application tailored to the facilities and infrastructure available in accordance with the conditions of the health service. [MEDICINA 2013;44:179-185]

**Keywords:** ovarian tumors, malignant detection, preoperatively

## PENDAHULUAN

**K**anker ovarium merupakan kanker kedua terbanyak pada wanita setelah kanker uterus, tetapi sebagai penyebab kematian terbanyak dibandingkan dengan kanker serviks dan kanker korpus.<sup>1</sup> Di dunia, angka insiden kanker ovarium pada tahun 2008 adalah 9,4%.<sup>2,3</sup> Di Indonesia, angka insiden kanker ovarium secara pasti tidak diketahui. Berdasarkan laporan dari Badan Registrasi Kanker Departemen Kesehatan Republik Indonesia yang diperoleh dari 13 Laboratorium Pusat Patologi Anatomi di Indonesia menunjukkan bahwa angka proporsi kanker ovarium di antara kanker pada wanita adalah 4,9%,<sup>4</sup> sementara di RSUP Sanglah Denpasar dilaporkan proporsi kanker ovarium sebanyak 35% dari seluruh kanker ginekologi dengan angka harapan hidup selama 5 tahun hanya 15%.<sup>5</sup> Alasan utama jeleknya luaran kanker ovarium adalah ditemukan sebanyak 70-75% kasus saat diagnosis sudah pada stadium terminal dengan angka harapan hidup selama 5 tahun secara keseluruhan hanya 20-30%. Namun, bila ditemukan pada stadium I, angka harapan hidup selama 5 tahun mencapai 90-95%.<sup>1</sup> Karena itu, kemampuan deteksi dini kanker ovarium menjadi hal yang sangat penting sebagai upaya untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya.

Untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi mortalitas kanker ovarium, upaya yang dilakukan saat ini ditujukan pada usaha menemukan penyakit sedini mungkin pada waktu belum jelas adanya tumor ovarium. 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 kedua yang lebih akurat untuk menentukan keganasan ovarium melalui pemeriksaan histopatologik potong beku atau *frozen section* (FZ). Diagnosis durante operasi memegang peranan yang sangat penting dan pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas untuk menilai keganasan ovarium. Hal ini terkait dengan beberapa tumor ovarium yang secara klinis diduga jinak tetapi secara histopatologi menunjukkan tanda ganas. Keadaan ini mengakibatkan tindakan pembedahan yang dilakukan sering tidak optimal dan memerlukan relaparotomi untuk terapi dan penentuan stadium definitif. Hal ini mengakibatkan beban psikologis, waktu, serta biaya buat pasien dan keluarganya yang pada akhirnya meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien-pasien dengan kanker ovarium.

Pada tulisan ini akan diuraikan tentang berbagai modalitas untuk memprediksi keganasan tumor ovarium termasuk sistem skoring keganasan prabedah.

## MODALITAS PREDIKSI KEGANASAN TUMOR OVARIIUM PRABEDAH

### 1. Anamnesis

Keganasan ovarium pada stadium dini sering tidak menimbulkan gejala. Pasien lebih sering berobat setelah merasa ada gangguan, yang sering dalam kondisi tumor sudah lanjut. Bila gejala-gejala timbul atau dirasakan, sering samar-samar atau tidak jelas dan tidak spesifik.<sup>6</sup> Keluhan utama yang sering timbul pada stadium awal dari keganasan ovarium adalah perasaan berat dan tidak enak pada perut bagian bawah disertai

nyeri. Keluhan-keluhan ini dirasakan semakin berat sesuai dengan perkembangan penyakit. Penderita dapat juga mengeluh sering kencing dan konstipasi apabila massa menekan kandung kencing dan rektum.<sup>7</sup>

Kebalikan dengan pertumbuhan yang relatif perlahan pada tumor-tumor ovarium epitel, keganasan tumor sel germinal tumbuh dengan cepat dan sering disertai nyeri pelvik subakut yang berhubungan dengan distensi kapsul, hemoragik atau nekrosis. Pada stadium lanjut pasien sering merasakan desakan tumor yang berakibat pada pembesaran perut, konstipasi, mual, anoreksia atau cepat kenyang.<sup>6</sup> Usaha-usaha untuk menegakkan diagnosis keganasan prabedah dipengaruhi ketajaman pengamatan dokter dalam menghadapi keluhan yang tidak khas. Kewaspadaan lebih diutamakan terhadap pasien-pasien dengan faktor predisposisi yang meningkatkan risiko keganasan ovarium.

### 2. Pemeriksaan Fisik

Palpasi abdomen dan pemeriksaan ginekologi bisa mengarahkan diagnosis suatu tumor ovarium bersifat jinak atau ganas (**Tabel 1**). Bila didapatkan tumor padat di perut bagian bawah, dilanjutkan pemeriksaan intensif sebelum membuat diagnosis bahwa tumor tersebut bukan suatu neoplasma.<sup>6</sup> Perlu dicurigai adanya keganasan pada tumor ovarium bila dijumpai hal-hal sebagai berikut:<sup>8,9</sup>

- Konsistensi tumor yang bervariasi (kombinasi padat, kistik, lunak, atau kenyal).
- Bentuk atau permukaan tumor yang tidak beraturan atau berbenjol-benjol.
- Pergerakan tumor terbatas.
- Tumor bilateral dan pertumbuhan tumor berlangsung cepat pada pengamatan.

Pada wanita yang telah satu

**Tabel 1.** Perbedaan tumor ovarium jinak dan ganas berdasarkan pemeriksaan panggul<sup>8,9</sup>

Kriteria	Jinak	Ganas
1. Sifat	Unilateral	Bilateral
2. Konsistensi	Kistik	Solid
3. Gerakan	Bebas	Terbatas
4. Permukaan	Licin	Tidak licin
5. Asites	Tidak ada/sedikit	Banyak
6. Benjolan di kavum Douglas	Tidak ada	Ada

tahun pasca-menopause, ovarium seharusnya atrofi dan tidak terpalpasi, sehingga bila dapat dipalpasi perlu dicurigai kearah keganasan ovarium. Namun konsep ini telah berubah, karena pada penelitian-penelitian melaporkan hanya 3% massa yang terpalpasi dengan ukuran 5 cm pada wanita pasca-menopause menunjukkan ganas.<sup>6</sup>

Berdasarkan penelitian-penelitian didapatkan bahwa keakuratan pemeriksaan pelvis untuk menentukan jinak atau ganasnya tumor ovarium sangat terbatas. Keakuratan pemeriksaan pelvis oleh ginekologis untuk mengevaluasi massa pelvis sebesar 70,2%.<sup>9</sup> Banyak faktor yang mempengaruhi keakuratan pemeriksaan ginekologis seperti posisi dan kerjasama penderita saat diperiksa, indeks massa tubuh penderita, ukuran uterus, dan adanya jaringan parut di abdomen sangat membatasi keakuratan perabaan tumor adneksa.<sup>3</sup>

### 3. Pemeriksaan Penunjang

#### 3.1. Ultrasonografi

Sejak mulai digunakan ultrasonografi (USG) dua dimensi baik transabdominal maupun transvaginal, maka banyak hal di bidang obstetri dan ginekologi yang berkaitan dengan informasi anatomis maupun perubahan-perubahan bentuk yang terjadi dapat dinilai secara akurat. Hal ini memungkinkan kecepatan dan ketepatan untuk menegakkan diagnosis serta pengelolaan

menjadi lebih baik.

Pemeriksaan USG memungkinkan penampilan secara visual organ genitalia interna. USG dapat mempengaruhi penatalaksanaan klinis tumor ovarium dalam hal:<sup>10,11</sup>

- Konfirmasi adanya tumor yang diduga secara klinis.
- Membuktikan apakah tumor berasal dari uterus atau organ pelvis yang lain.
- Menentukan tumor-tumor yang cenderung ganas termasuk karakteristik tumor yang membantu dalam menentukan penatalaksanaan rasional.

Untuk mendeteksi keganasan ovarium berdasarkan pemeriksaan USG, dibuat sistem morfologi berdasarkan struktur permukaan dalam tumor, ketebalan dinding, septa, dan echogenitas tumor tersebut. Oleh Sassone dan Timor-Tritsch<sup>12</sup> struktur-struktur tumor ovarium yang terlihat dengan USG dibuatkan skoring, yang disebut dengan indeks morfologi Sassone-Timor Tritsch seperti terlihat pada

**Tabel 2.**

Dengan menggunakan batas skor 9, ditetapkan skor < 9 menunjukkan prediksi jinak dan skor e" 9 menunjukkan prediksi ganas. Batasan ini memiliki sensitifitas 94%, spesifisitas 87%, nilai duga positif 60%, dan nilai duga negatif 93,6%.<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan sensitifitas 82%, spesifisitas 96%, nilai duga positif 88%, dan nilai duga negatif 94%.<sup>13</sup>

Dengan berkembangnya USG *color Doppler*, dapat meningkatkan sensitifitas dan nilai duga positif USG untuk mengevaluasi keganasan tumor pelvis. Aplikasi gambaran aliran pembuluh darah sangat membantu dalam mendeteksi keganasan ovarium karena adanya neovaskularisasi merupakan salah satu petanda keganasan. Dinding pembuluh darah pada tumor memiliki otot polos yang lebih sedikit dibandingkan dengan pembuluh darah normal, sehingga tahanannya lebih kecil terutama pada arteriol. Tahanan pembuluh darah ini bisa diukur dengan memakai USG *color Doppler* melalui pengukuran *resistance index* (RI) dan *pulsatility index* (PI).<sup>14</sup> Indeks morfologi Sassone-Timor Tritsch dapat memprediksi keganasan tumor ovarium dengan *cut-off* RI < 0,62 dan PI < 0,46 mendapatkan sensitifitas 96,4% dan spesifisitas 99,8%.<sup>15</sup> Namun, alat dan biaya pemeriksaan yang

**Tabel 2.** Skoring indeks morfologi Sassone-Timor Tritsch<sup>12</sup>

Skor	PARAMETER			
	Permukaan dalam	Tebal dinding	Septa	Echogenitas
1	Halus	≤ 3 mm	Tidak ada	Anechoik
2	Irreguler	> 3 mm	≤ 3 mm	Hipoechoik
3	Papiler	Umumnya solid	< 3 mm	Hipoechoik dg inti echogen
4	Umumnya solid	-	-	Echo campuran
5	-	-	-	Hiperechoik

mahal serta memerlukan pengalaman pemeriksa yang tinggi mengakibatkan keterbatasan penggunaan alat ini. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan USG *color Doppler* saja tidak cukup sebagai indikator dalam memprediksi keganasan tumor ovarium.

**3.2. Petanda Tumor**

Salah satu petanda tumor yang sering digunakan pada tumor ovarium adalah CA 125. 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-keadaan inflamasi seperti endometriosis, penyakit radang panggul atau kehamilan dan pada kanker-kanker non ginekologi seperti kanker payudara, kanker paru, dan kanker gastrointestinal.<sup>8</sup> Nilai diagnostik kadar CA 125 serum untuk memprediksi keganasan ovarium mempunyai sensitifitas berkisar antara 56-100% dan spesifisitas 60-92%.<sup>16</sup>

Petanda tumor yang lain seperti CA 19-9 yang meningkat pada beberapa kanker ovarium tipe musinus, sementara *carcinoembryonic antigen* (CEA) sangat kecil peranannya dalam memprediksi keganasan tumor ovarium.<sup>8</sup> Saat ini, pemeriksaan kadar CA 125 sangat bermanfaat pada monitoring respon pengobatan kanker ovarium pasca pembedahan, serta bermanfaat pada penentuan prognosis penyakit.<sup>17</sup> Petanda tumor lainnya adalah *human epididymis protein 4* (HE4). HE4 adalah glikoprotein famili *whely acidic disulfide core* yang juga tereksprei 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.<sup>18</sup>

Holcomb dkk.<sup>19</sup> dan Roggeri dkk.<sup>20</sup> membandingkan sensitifitas 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, sensitifitas 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 sensitifitas dan spesifisitas berturut-turut adalah 94,4% dan 55,4%.

**4. Sistem Skoring**

**4.1. Risk of Malignancy Index**

Pemeriksaan untuk memprediksi keganasan tumor ovarium prabedah tidak bisa dengan satu pemeriksaan saja, perlu gabungan beberapa metode pemeriksaan, baik secara klinis, ultrasonografi, dan petanda tumor untuk meningkatkan sensitifitas dan spesifisitasnya. Salah satu sistem skoring yang mengkombinasikan temuan anamnesis, pemeriksaan USG, dan petanda tumor dikenal dengan *Risk of Malignancy Index* (**Tabel 3**). *Risk of Malignancy Index* (RMI) mengintegrasikan status menopause penderita, temuan USG, dan kadar CA 125 serum. Algoritme RMI diperkenalkan

pertama kali oleh Jacobs tahun 1990. RMI dihitung dengan formula sebagai berikut:<sup>21,22</sup>

$$RMI = M \text{ (status menopause)} \times U \text{ (temuan USG)} \times CA \text{ 125 serum (U/mL)}$$

Nilai *cut-off* 200 digunakan untuk membedakan tumor ovarium yang jinak dan ganas. Nilai *cut-off* 200 mempunyai sensitifitas 87% dan spesifisitas 97%. Penderita dengan skor RMI > 200 mempunyai kemungkinan 42 kali mengarah kanker ovarium dan skor RMI < 200 hanya mempunyai kemungkinan 0,15 kali mengarah kanker ovarium.<sup>21</sup> Hasil ini didukung oleh *The American College of Obstetricians and Gynecologist* yang menyarankan pemakaian RMI sebagai salah satu modalitas untuk memprediksi keganasan tumor adneksa prabedah.<sup>23</sup>

**4.2. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm**

Sistem skoring untuk memprediksi keganasan tumor ovarium lainnya adalah *The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* (ROMA) dikenalkan oleh Moore dkk<sup>29</sup> yang merupakan upaya koreksi RMI dengan menambahkan biomarker *human protein epididymis 4* (HE4) dan menghilangkan USG. Modalitas biomarker serum HE4 dan CA125 pada ROMA dinilai lebih objektif dan konsisten dibandingkan

**Tabel 3.** Sistem skoring *Risk of Malignancy Index*<sup>21</sup>

Kriteria	Sistem skoring	Skor
Status menopause:		
• Premenopause	1	M (1 atau 3)
• Postmenopause	3	
Gambaran USG:		
• Multilokuler	0 = Tdk tampak gambaran	
• Bagian padat	1 = Tampak 1 gambaran	
• Bilateral	3 = > 1 gambaran	
• Asites		
• Metastasis	U (0, 1 atau 3)	
Kadar CA 125 serum	Nilai absolut (U/mL)	Nilai CA 125
<i>Risk of Malignancy Index</i> (RMI)		M x U x CA 125

dengan USG pada RMI.<sup>26,27</sup> Metode ROMA memakai rumus regresi logistik yang disusun berdasarkan studi prospektif (*Women and Infant Hospital of Rohde*, N = 219) dan studi retrospektif kasus kontrol (*Massachusset General Hospital*, N = 206) oleh Motagnana (2011).<sup>28</sup> Untuk menghitung nilai ROMA maka dibuatlah rumus prediksi probabilitas yaitu:

$$PP = 100 \times \exp [(PI) / 1 + \exp (PI)]$$

**Keterangan:**

PP = *predictive probablity*  
 PI = *predictive index*,  
 dibedakan atas  
 premenopause dan  
 postmenopause:  
 PI Premenopause = - 12.0+ [2.38  
 x LN(HE4) ] + [0.0626 x LN  
 (CA125)]  
 PI Postmenopause = - 8.09+[1.04  
 x LN(HE4) ] + [0.732 x LN  
 (CA125)]

Penelitian oleh Moore dkk<sup>29</sup> yang membandingkan akurasi RMI dengan ROMA untuk memprediksi keganasan masa pelvis menemukan dari 457 pasien dengan masa pelvis menemukan bahwa pada spesifisitas 75%, RMI mempunyai sensitifitas 84,6% sedangkan ROMA mempunyai sensitifitas 94,3% untuk membedakan tumor jinak dan kanker ovarium tipe epitel (P=0,0029). Pada pasien-pasien kanker ovarium tipe epitel

stadium I dan II, sensitifitas ROMA dan RMI berturut-turut adalah 85,3% dan 64,7% (**Tabel 4**).<sup>29</sup>

Sementara itu, suatu meta-analisis yang menganalisis 11 penelitian dan melibatkan sebanyak 7.792 pasien menemukan bahwa untuk memprediksi kanker ovarium tipe epitel, ROMA mempunyai sensitifitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 89% dan 83%.<sup>30</sup>

**RINGKASAN**

Kemampuan deteksi dini kanker ovarium menjadi hal yang sangat penting sebagai upaya untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya. Upaya yang dilakukan saat ini ditujukan pada usaha menemukan penyakit sedini mungkin pada waktu belum jelas adanya tumor ovarium. Bila sudah didapatkan tumor ovarium, dilakukan pemeriksaan untuk memprediksi keganasan tumor tersebut sebelum dilakukan pembedahan, karena adanya perbedaan penanganan pada tumor jinak ovarium dan keganasan ovarium. Berbagai modalitas untuk memprediksi keganasan tumor ovarium telah diteliti dan memberikan akurasi tersendiri. Penerapannya disesuaikan dengan sarana dan prasarana yang tersedia sesuai dengan kondisi tempat pelayanan kesehatan.

**Tabel 4.** Perbandingan sensitifitas ROMA dan RMI pada berbagai kondisi masa pelvis<sup>29</sup>

Kelompok	N		Sensitifitas (%)		p
	Jinak (%)	Kanker (%)	ROMA	RMI	
Jinak vs kanker ovarium epitel + <i>borderline</i>	312 (68)	145 (32)	89,0	80,7	0,0113
Jinak vs kanker ovarium epitel std. I - IV	312 (72)	123 (28)	94,3	84,6	0,0029
Jinak vs kanker ovarium epitel std. I - II	312 (90)	34 (10)	85,3	64,7	0,0000
Jinak vs kanker ovarium epitel std. III - IV	312 (78)	86 (22)	98,8	93,0	0,0350

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Committee on Gynecologic Practice. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. ACOG Committee Opinion No. 477. *Obstet Gynecol.* 2011;117:742-6.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancerbase No.10 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010 (diakses tanggal 10 Oktober 2012). Diunduh dari: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
4. Lubis ND, Nizar RZ, Musa Z. Kanker di Indonesia: data histopatologi. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2003.
5. Karyana K. Profil kanker ovarium di Rumah Sakit Sanglah Denpasar periode Januari 2002-Desember 2004 (tesis). Denpasar: PPDS I Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Sanglah; 2005.
6. Gershenson DM, Coleman RL. Neoplastic disease of the

- ovary: Screening, benign and malignant epithelial and germ cell neoplasms, sex-cord stromal tumors. Dalam: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, penyunting. *Comprehensive Gynecology*. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. h. 955-99.
7. Berek JS, Natarajan S. Ovarian and fallopian tube cancer. Dalam: Berek JS, penyunting. *Berek & Novak's Gynecology*. Edisi ke-14. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. h. 1457-548.
  8. Camistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube cancer, and peritoneal cancer. Dalam: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, penyunting. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Edisi ke-8. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2008. h. 1569-71.
  9. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of The Pelvic Examination for Evaluation of The Female Pelvic Organs. *Int J Gynecol Obstet*. 2005;88(1):84-8.
  10. Einstein MH, Ranowicz CD. Early diagnosis and screening for ovarian cancer. Dalam: Altcheck A, Deligdisch L, Kase N, penyunting. *Ovarian Disorders*. Edisi ke-2. San Diego-California: Elsevier Science; 2003. h. 221-4.
  11. Brennan KM, Bakers VV, Dorigo O. Premalignant and malignant disorders of the ovaries and oviduct. Dalam: DeCherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, penyunting. *Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology*. Edisi ke-10. Philadelphia: The McGraw-Hill companies; 2007. h. 650-55.
  12. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: Evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol*. 1991;78:70-6.
  13. Rupana W. Prediksi keganasan prabedah tumor ovarium dengan skoring indeks morfologi Sassone-Timor Tritsch (tesis). Denpasar: PPDS I Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Sanglah; 2007.
  14. Stalbovskaya V, Emmanuel C. A New Method for Modeling Preoperative Diagnosis of Ovarian Tumors. *J Clin Oncol*. 2006;10:1123-8.
  15. Cohen L, Fisherman DA. *Transvaginal ultrasonography and ovarian cancer*. Dalam: Timor-Tritsch IE, Goldstein SR, penyunting. *Ultrasound in Gynecology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. h. 260-5.
  16. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol and Cell Prot*. 2004;3:355-66.
  17. Fishman DA, Cohen L, Bozorgi K, Lurain JR. The role of ultrasound in detecting early ovarian carcinoma. *The National Ovarian Cancer Early Detection Program*. *Medica*. 2006;42-7.
  18. Saleh A. Preoperative diagnosis of ovarian cancer in patients presented with adnexal mass using The Risk of Malignancy Index (diakses tanggal 15 October 2012). Diunduh dari: [OBGYN.net/advertisement](http://OBGYN.net/advertisement).
  19. Holcomb K, Vucetic Z, Miller C, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:167-72.
  20. Roggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, dkk. HE4 and epithelial ovarian cancer: Comparison and clinical evaluation of two immunoassays and combination algorithm. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412:1447-53.
  21. Jacobs I. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound, and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British J Obstet Gynecol*. 2005;97(10):922-9.
  22. Clarke SE, Grimshaw R, Rittenberg P, Kieser K, Bentley J. Risk of malignancy index in the evaluation of patients with adnexal masses. *J Obstet Gynecol Can*. 2009;31(5):440-5.
  23. Rock JA, Jones HW. Ovarian cancer: Etiology, screening, and surgery. Dalam: Rock JA, Jones III HW, penyunting. *Te Linde's Operative Gynecology*. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2008. h. 1318-20.
  24. Jacobs I. A Risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound, and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British J Obstet Gynecol*. 2005;97(10):922-9.
  25. Van Gorp T, Veldman J, Calster BV, Cadron I, Leunan K, Amant F, dkk. Subjective assessment by untrasound is superior of the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J of Cancer*. 2012;863-70.
  26. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Fratti L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol*. 2010;31:113-9.
  27. Hovrilesky L, Darcy KM, Hamdan H, Piore RL, Leon G,

- Bell J, dkk. Prognostic significance of p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J of Clin Oncol.* 2003;21(20): 3814-925.
28. Montagnana M, Danese E, Ruzzente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, dkk. The risk of malignancy ovarian cancer algorithm for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Med Lab Med.* 2011;49(3):521-5.
29. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robinson KM, Miller MC, Allard WJ, dkk. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):40-6.
30. Li F, Tie R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, dkk. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012;12:258-76.