



USK
UNIVERSITAS
SYIAH KUALA

MODUL ONKOLOGI GINEKOLOGI DAN KEMOTERAPI

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SYIAH KUALA**

**PROGRAM STUDI OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SYIAH KUALA**

**ONKOLOGI GINEKOLOGI DAN KEMOTERAPI
DI BIDANG OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**



**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SYIAH KUALA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BAGIAN/KSM ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
RSUD ZAINOEL ABIDIN BANDA ACEH**

2023

LEMBAR PENGESAHAN

**MODUL ONKOLOGI GINEKOLOGI DAN
KEMOTERAPI**

Banda Aceh, 15 Januari 2022

Mengetahui:

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi

Dr. dr. Cut Meurah Yeni, Sp. OG (K)
NIP: 19650724 199601 2 001

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, yang atas rahmat-Nya dan karunianya, kami dapat menyelesaikan Modul Asuhan Persalinan Syariah ini dapat terselesaikan. Adapun Modul Onkologi Ginekologi dan Kemoterapi merupakan salah satu dari mata kuliah pada Program Studi Pendidikan Spesialis-I di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kepada para Dokter Spesialis Obstetri dan Giekologi serta Peserta PPDS Obstetri dan Ginekologi yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran, arahan dan bimbingan dalam menyelesaikan modul ini. Tidak lupa juga kami ucapkan terima kasih kepada piha-pihak yang turut serta dalam pembuatan modul ini.

Penulis menyadari bahwa dalam Modul Onkologi Ginekologi dan Kemoterapi ini masih terdapat banyak kekurangan dan kelemahan, baik dari segi penyajian maupun dari segi materi. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapakan saran serta kritikyang bersifat membangun dari berbagai pihak demi penyempurnaan modul ini.

Banda
Aceh

Penulis

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan

Kata Pengantar

DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN

BAB II INTERPROFESSIONAL EDUCATION DALAM ONKOLOGI
GINEKOLOGI DAN KEMOTERAPI

BAB III ONKOLOGI GINEKOLOGI

BAB IV KEMOTERAPI ONKOLOGI GINEKOLOGI

BAB V PENUTUP

DAFTAR PUSTAKA

TUJUAN MODUL:

Modul ini disusun untuk proses pembelajaran bagi pengenalan, penguasaan ketrampilan dan penatalaksanaan masalah onkologi ginekologi serta kemoterapi melalui sesi pembelajaran di dalam kelas, bimbingan oleh instruktur dan praktek klinik yang terkait dengan penyakit- penyakit keganasan ginekologi sehingga tujuan pembelajaran dapat dicapai dalam waktu yang telah dialokasikan dan kompetensi yang diperoleh sesuai dengan yang diinginkan.

TAHAPAN PEMBELAJARAN :

Mengembangkan kompetensi	Waktu
Tahap pembekalan	56 jam
Tahap praktek klinik	48 minggu (jenjang 2 / tahun ke 3 semester 5&6)

KOMPETENSI :

Setelah menyelesaikan modul ini peserta didik mampu :

Mampu menegakkan diagnosis kecurigaan kanker**Ketrampilan :**

- 1.1. Menegakkan diagnosis klinis kanker
- 1.2. Melakukan penentuan stadium kanker berdasarkan FIGO
- 1.3. Memberikan kemoterapi terapi pada kasus kanker

STRATEGI DAN METODA PEMBELAJARAN :

1. Sesi pembekalan (di kelas) : Terdiri atas kuliah, diskusi kelompok dan simulasi kasus dan praktek pada model selama 24 jam
2. Praktek klinik di poliklinik : Selama 48 minggu
3. Media pembelajaran : Sesi video
4. Alat bantu pembelajaran : Model anatomi
5. Metode pembelajaran :

Tujuan: memahami patogenesis dan prinsip berbagai jenis pemeriksaan yang diperlukan dan pilihan terapi lesi pra-kanker serviks termasuk kemoterapi

dalam onkologi ginekologi

Gunakan metoda curah pendapat, diskusi, bermain peran atau berbagai teknik interaktif lainnya dalam menyampaikan alih pengetahuan dan upaya mencapai kompetensi kognitif dalam berbagai aspek dalam *memahami patogenesis dan prinsip berbagai jenis pemeriksaan yang diperlukan dan pilihan terapi lesi pra-kanker serviks termasuk kemoterapi dalam onkologi ginekologi.*

Penguatan proses pembelajaran dan hasil yang akan diperoleh, juga dilakukan melalui metoda:

- PBL
- Praktik pada model
- Praktik dan pengulangan praktik klinik pada klien
- Diskusi klinik : konferensi audit medik, konferensi klinik sub-bagian, penelitian dan bimbingan khusus

PENILAIAN KOMPETENSI

Untuk penilaian kompetensi, setiap peserta didik akan dievaluasi dengan menggunakan instrumen dan kriteria seperti yang disebutkan pada tujuan pembelajaran

Tujuan Pembelajaran	Metode Penilaian
Menegakkan diagnosis klinis kanker	Ujian Lisan dan Tulis
Melakukan penentuan stadium kanker berdasarkan FIGO	Ujian Lisan dan Tulis
Memberikan kemoterapi terapi pada kasus kanker	Ujian Lisan dan Tulis

BAB I PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu istilah yang digunakan pada keadaan keganasan dan pertumbuhan yang tidak terkontrol dari sebuah sel atau jaringan. Pertumbuhan tersebut dapat membentuk suatu tumor yang dapat menginvasi jaringan sekitarnya dan dapat menyebar ke area lain pada tubuh atau yang disebut metastasis.¹

Kanker korpus uterus adalah keganasan ginekologis yang paling umum pada wanita Amerika dengan lebih dari 60.000 kasus baru diperkirakan terjadi selama tahun depan dan terhitung hampir 11.000 kematian. Karsinoma endometrium menyumbang jumlah terbesar dari kasus-kasus ini, karena kurang dari 10% kanker korpus uterus adalah sarkoma. Karsinoma endometrium menyusun lebih dari 83% kanker korpus uterus. Karsinoma serosa dan papiler yang lebih virulen membentuk sekitar 4% hingga 6% karsinoma endometrium, dan 1% hingga 2% adalah *clear cell carcinoma*. Penting untuk membedakan endometrium tipe 1 dari karsinoma endometrium serosa tipe 2 dan histotipe karsinoma non-endometrium lainnya yang sangat agresif lainnya untuk memahami, mengelola, dan mungkin mencegah penyakit ini.²

Kanker ovarium adalah penyebab utama kematian pada wanita yang didiagnosis dengan kanker ginekologi. Ini juga merupakan penyebab kematian paling sering kelima pada wanita, secara umum.³ Sebagian besar kasus didiagnosis pada stadium lanjut, yang mengarah pada luaran yang buruk dari penyakit ini. Evaluasi ginekologi terperinci bersama dengan USG transvaginal dan marker laboratorium seperti uji antigen-125 kanker (CA-125) adalah strategi deteksi dini utama yang tidak menunjukkan efek menguntungkan yang signifikan dalam morbiditas atau mortalitas kanker ini.⁴

Kanker serviks merupakan salah satu kanker ginekologi teratas di seluruh dunia. Menurut data saat ini, kanker serviks peringkat keempat belas di antara semua kanker dan kanker peringkat keempat di antara wanita di seluruh dunia.⁵ Intervensi kanker serviks berfokus pada pencegahan primer dan sekunder.⁶ Pencegahan dan skrining primer adalah metode terbaik untuk mengurangi beban kanker serviks dan mengurangi angka kematian. Di Amerika Serikat dan

negara-negara berkembang lainnya, sebagian besar upaya skrining dan diagnostik diarahkan pada identifikasi dini lesi human papillomavirus (HPV) berisiko tinggi melalui pengujian HPV dan Pap smear. Meskipun tes HPV tidak dianjurkan pada wanita yang lebih muda dari 30 tahun, wanita muda berisiko rendah harus memulai skrining dengan tes Pap smear pada usia 21 dan berlanjut sampai usia 65, menurut rekomendasi *United States Preventive Services Task Force*. Rekomendasi yang terbaru menawarkan interval 3 hingga 5 tahun antara skrining berdasarkan hasil sebelumnya dan penggunaan pap dan HPV co-testing. Karena kanker serviks adalah infeksi menular seksual, itu adalah penyakit yang dapat dicegah. Pendidikan, skrining, dan intervensi yang ditargetkan dapat mengurangi beban penyakit.

Di sisi lainnya, dalam bidang obstetri dan ginekologi sering kali berhadapan dengan tantangan yang kompleks ketika menghadapi kondisi medis yang memerlukan penggunaan kemoterapi. Kemoterapi, yang secara tradisional digunakan untuk mengobati kanker, telah menjadi topik penting dalam perdebatan medis dan etika ketika digunakan pada pasien wanita hamil atau yang berencana hamil. Terlepas dari kemajuan dalam diagnosis dan pengobatan, kanker masih menjadi ancaman serius bagi kesehatan wanita. Kondisi seperti kanker ovarium, kanker serviks, dan kanker payudara tetap menjadi perhatian utama dalam praktik obstetri dan ginekologi.¹

Semua keganasan ginekologi, terutama kanker serviks, ovarium, dan endometrium, dapat terjadi selama kehamilan. Namun, kanker yang terjadi pada kelompok usia reproduksi jarang terjadi kecuali kanker serviks. Tingkat insidensi yang disesuaikan dengan usia untuk kanker serviks, ovarium, dan endometrium adalah 8,1, 12,9, dan 23,5 per 100.000 wanita per tahun, masing-masing. Sekitar 14,5% kanker serviks yang didiagnosis di Amerika Serikat antara 2003 dan 2007 terjadi pada wanita usia 20 hingga 34 tahun, dan 26% didiagnosis antara usia 35 dan 44 tahun. Untungnya, kanker ovarium dan rahim kurang umum. Sebagian besar kanker ginekologi, terutama ovarium dan endometrium, didiagnosis pada populasi perimenopause atau postmenopause. Hanya 3,5% kanker ovarium dan 1,6% kanker rahim yang didiagnosis antara usia 20 dan 34 tahun. Kanker ginekologi lain seperti kanker vulva dan vagina sangat jarang terjadi pada populasi muda ini. Oleh karena

itu, kecuali untuk kanker serviks, kekhawatiran terhadap perkembangan kanker ginekologi selama kehamilan kurang memprihatinkan dibandingkan dengan kanker non-ginekologi seperti melanoma. Mengingat kejadian kanker selama kehamilan yang relatif jarang, bukti penggunaan kemoterapi selama kehamilan sebagian besar didasarkan pada laporan kasus, seri kasus kecil, dan tinjauan bersama. Tidak ada uji acak terkontrol yang mengevaluasi kemoterapi selama kehamilan.²

Kemoterapi adalah pengobatan kanker utama dengan menggunakan obat-obat sitotoksik/anti kanker yang bersifat sistemik, berarti obat didistribusikan ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain. Tujuan kemoterapi adalah untuk mengobati atau memperlambat pertumbuhan kanker atau mengurangi gejalanya.³

Kemoterapi merupakan pengobatan secara sistemik sehingga obat yang diberikan tidak langsung mengenai pada tumor tetapi juga mengenai jaringan normal.⁴ Kemoterapi dalam bidang obstetri dan ginekologi memiliki sejumlah implikasi yang kompleks. Di satu sisi, dapat menjadi alat yang efektif untuk mengendalikan pertumbuhan kanker yang dapat membahayakan ibu hamil atau janinnya. Di sisi lain, penggunaan kemoterapi selama kehamilan melibatkan pertimbangan serius terkait risiko terhadap janin, seperti kelainan, pertumbuhan terhambat, cacat intelektual, dan bahkan risiko kemungkinan kanker anak di masa depan. Oleh karena itu, pengambilan keputusan terkait kemoterapi dalam situasi ini harus mempertimbangkan dengan cermat manfaat potensial bagi ibu dan risiko terhadap janin. Istilah kemoterapi akan merujuk pada kemoterapi konvensional, pada pengaruh kemoterapi terhadap sel-sel darah, karena darah rentan terhadap stres oksidatif dan merupakan salah satu sel yang paling terpengaruh oleh kemoterapi.⁵ Kerusakan jaringan normal dapat bersifat akut atau kronis. Kebanyakan efek samping akut yang timbul seperti mual, muntah, alopesia, dan penekanan sumsum tulang, sedangkan efek samping lambat yang terjadi berbeda-beda dan termasuk pulmonary fibrosis, neuropathy, dan nephropathy.⁴

BAB II

INTERPROFESSIONAL EDUCATION DALAM ONKOLOGI GINEKOLOGI DAN KEMOTERAPI

Interprofessional Education (IPE) adalah salah satu konsep pendidikan terintegrasi untuk peningkatan kemampuan kolaborasi. IPE dapat terjadi ketika dua atau lebih profesi yang berbeda melakukan penanganan dan berkolaborasi bersama untuk meningkatkan kerja sama dan kualitas pelayanan kesehatan. IPE merupakan bentuk pembelajaran di mana berfokus pada belajar dengan, dari, dan tentang masing-masing profesi sehingga dapat mengembangkan kerjasama antara dua atau lebih profesi kesehatan demi terwujudnya pelayanan pasien yang lebih optimal. IPE itu adalah segalanya tentang berusaha saling mengerti dan saling menghargai antar profesi kesehatan, dengan adanya interaksi diantara profesi yang berbeda.

Interprofesi adalah dua profesi atau lebih yang terkait yang belajar dan mempraktekkan kompetensi inter profesional yaitu: kerja sama, komunikasi, etika dan/atau peran profesional termasuk usaha penyatuan aktifitas interprofesi. Inter profesi berbeda dengan multi profesi dimana multi profesi adalah dua profesi atau lebih yang bekerja secara berdampingan sesuai dengan area kerja masing-masing untuk suatu tujuan. Transprofesi adalah ketika para profesi kesehatan melakukan pembelajaran dengan profesi lain non kesehatan (lintas disiplin), terutama para pendukung petugas kesehatan seperti pengelola dan manajer, pembuat kebijakan dan pemimpin masyarakat setempat. Hal tersebut bertujuan untuk meningkatkan kolaborasi.

Menurut Reeves dkk pembelajaran *Interprofessional Education* dalam bidang kesehatan adalah model pendidikan, pelatihan, pengajaran dan pembelajaran dimana terdapat dua atau lebih mahasiswa profesi kesehatan yang berbeda melaksanakan pembelajaran interaktif bersama dengan saling belajar mengajar dan bekerja sama secara efektif dengan tujuan untuk meningkatkan kolaborasi interprofesional dan meningkatkan kesehatan dan atau kesejahteraan pasien.⁹

Tujuan IPE

Secara umum *Inter Professional Education* bertujuan untuk mendorong berbagai profesi bertemu dan mengenal peran serta berinteraksi dengan profesi kesehatan yang lain, sehingga diharapkan mampu untuk berkolaborasi dengan baik saat proses perawatan pasien dalam dunia profesi sesungguhnya.⁹ Pelayanan secara interprofessional Education juga bertujuan menyiapkan seluruh mahasiswa tenaga kesehatan untuk dapat bekerja sama demi tujuan umum pembangunan sistem pelayanan kesehatan pasien yang lebih baik dan lebih aman dan berorientasi populasi atau komunitas.¹⁰

Proses perawatan pasien secara inter professional akan meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dan meningkatkan kepuasan pasien. Menurut Elise & Chintya (2015) tujuan pelaksanaan *Interprofessional Education* adalah:¹¹

- 1) meningkatkan pemahaman interdisipliner dan meningkatkan kerjasama;
- 2) membina kerjasama yang kompeten;
- 3) membuat penggunaan sumberdaya yang efektif dan efisien;
- 4) meningkatkan kualitas perawatan pasien yang komprehensif.

Dalam mewujudkan pendekatan multidisiplin pada pasien kanker, beberapa profesi perlu bekerja satu tim dengan anggota multidisiplin lain dan berkomitmen yang kuat untuk bekerja pada keahlian khususnya secara profesional, bijaksana dan mempunyai kemampuan diplomasi, harus mempunyai suatu kemampuan untuk mendelegasikan dan memengaruhi keputusan seperti halnya untuk membuat penilaian klinis di bawah tekanan emosional yang sulit, dan selalu melakukan pelatihan dan peningkatan penguasaan keterampilan secara terus-menerus tentang terapi sistemik. Dan untuk mencapai tujuan tersebut, harus memadukan kegiatan antar komponen dan antar program melalui perawatan (care), dukungan (support), pengobatan (treatment), promosi (promotion), pencegahan (prevention), rehabilitasi (rehabilitation), dan riset (research).

Beberapa profesi yang turut berperan serta mewujudkan *interprofessional education* dalam bidang iniantara lain:

- a. Dokter
 - Membantu mendiagnosis kanker

Seorang dokter onkolog dapat mendiagnosis penyakit kanker yang diderita oleh pasien, beserta tingkat keparahan atau stadiumnya. Untuk mendiagnosis kanker, ada beberapa pemeriksaan yang akan dilakukan oleh dokter onkolog, antara lain pemeriksaan fisik, tes urine, tes darah, tes pencitraan, dan biopsi.

- Membantu mengobati kanker dan meringankan gejalanya

Metode pengobatan penyakit kanker yang umum diterapkan oleh dokter onkolog adalah pembedahan, kemoterapi, terapi radiasi, imunoterapi menggunakan obat immunosupresan, terapi hormon, dan terapi target. Metode pengobatannya akan dipilih berdasarkan jenis, lokasi, dan tingkat keparahan kanker, serta kondisi pasien secara umum.

Sementara itu, untuk membantu meringankan gejala penyakit kanker yang diderita oleh pasien, dokter onkolog biasanya akan memberikan obat penghilang rasa sakit. Dokter juga akan memberikan obat yang dapat meredakan efek samping terapi kanker, misalnya obat pereda mual.

- Membantu mencegah kekambuhan

Peran seorang dokter tidak hanya mendiagnosis dan mengobati penyakit kanker, tapi juga membantu mencegah penyakit ini muncul kembali. Pasien biasanya akan dianjurkan untuk kontrol secara berkala untuk mengantisipasi kambuhnya kanker.

b. Nurse

Perawat bertugas membantu menjelaskan tentang prosedur pengobatan yang harus dijalani pasien. Selain pada perawatan utama, perawat juga bertugas memantau kondisi pasien, misalnya status nutrisi pasien. Mengingat nutrisi adalah terapi pendukung untuk pasien kanker yang dapat mendukung pengobatan utama, maka perawat bisa cepat mendeteksi saat pasien mengalami malnutrisi, terutama kekurangan gizi. Peran lain perawat adalah memberikan motivasi dengan memberikan semangat pada pasien. Agar semua itu dapat berjalan, maka perawat perlu memiliki pengetahuan medis yang baik, empati, ketelitian, dan kesabaran. Perawat harus menjelaskan kepada keluarga perawat bagaimana protokol pemberian obat dan bagaimana mencegah komplikasi pengobatan. Selain itu, mencatat adanya perubahan fisik dan merawat area penusukan agar tidak infeksi

atau bengkak. Selain itu juga, perawat akan memfasilitasi komunikasi dan rencana perawatan antara tenaga kesehatan dan keluarga, perlu dilakukan pertemuan atau family meeting secara rutin.

c. Psikolog dan Rohaniawan

Peran psikolog dalam menghadapi berbagai jenis kasus kanker di bidang obstetri dan ginekologi secara psikis dan spiritual juga penting, mengingat penderita kanker umumnya diterpa oleh himpitan tekanan biologis akibat intervensi diagnosis dan terapi kanker pada sel sasaran dan pada berbagai komponen tubuh. Tekanan psikologis, kebanyakan dialami sejak saat pasien mengetahui bahwa pasien menderita kanker, tekanan semakin nyata ketika mengetahui bahwa dirinya memang telah nyata didiagnosis kanker. Tekanan psikososial, akan semakin memperberat beban penderita, terutama bila keluarga dan masyarakat memberlakukan stigma dan diskriminasi terhadap pasien kanker. Kepada pasien, keluarga dan masyarakat perlu didorong untuk kembali ke fitrahnya sebagai manusia yang diciptakan Tuhan dengan berbagai kelebihan dari makhluk lain. Pasien dan keluarga juga diberi pengertian agar dapat menerima dan menjalani kehidupan kini dan ke depan secara ikhlas dalam konteks ibadah, serta diupayakan untuk melembagakan ibadah pada setiap lini kehidupan

d. Ahli Gizi

Efek samping dari kemoterapi beberapa diantaranya yaitu mual, muntah, rambut mudah rontok, diare, dan mulut terasa pahit . Kondisi seperti ini yang menyebabkan penurunan nafsu makan dan dapat berpengaruh pada penurunan status gizi dalam jangka Panjang. Kemoterapi dengan status gizi pasien kanker merupakan dua hal yang saling berhubungan secara positif. Kemoterapi yang dilakukan pada pasien kanker menyebabkan terjadinya penurunan nafsu makan akibat mual dan muntahnya. Namun sebaliknya kemoterapi juga akan berhasil secara optimal apabila ditunjang oleh status gizi yang baik. Status gizi yang baik (normal) menandakan bahwa asupan juga baik secara kualitas maupun kuantitas.

Apabila status gizi dan asupan penderita kanker masuk ke dalam kategori yang baik, maka hal tersebut dapat menurunkan risiko penyakit penyerta lain serta dapat menurunkan gejala yang disebabkan akibat efek samping kemoterapi. Selain itu

penderita juga akan merasa lebih sehat dan pemulihan akan berjalan dengan lancar. Di sinilah peran ahli gizi sangat diperlukan. Ahli gizi berperan dalam mengatur jumlah kalori dan jenis nutrisi yang diperlukan untuk tiap penderita kanker yang juga menjalani proses kemoterapi. Diharapkan dengan melakukan pemulihan pasien kanker melalui intervensi nutrisi dapat memperbaiki kekurangan nutrisi atau mencegah nutrisi, mencegah komplikasi dan efek samping yang berhubungan dengan nutrisi, mencegah berkurangnya massa otot, tulang, darah, organ dan massa tubuh yang lain, memberikan kekuatan energi bagi tubuh, mencegah terkena infeksi dan membantu penyembuhan dan meningkatkan kualitas hidup.

Ahli gizi juga perlu melakukan evaluasi selama 6 bulan dengan menanyakan terkait penurunan berat badan, perubahan pola makan, masalah yang mempengaruhi makan seperti mual muntah, diare, konstipasi, mulut kering, perubahan rasa dan bau, sariawan, nyeri, dll pada penderita kanker yang menjalani proses kemoterapi.

BAB III

ONKOLOGI GINEKOLOGI

Kanker Ovarium

Definisi

Kanker ovarium adalah neoplasma ganas di salah satu atau kedua ovarium. Ini adalah salah satu keganasan ginekologi yang paling umum dan memiliki tingkat kematian tertinggi.⁸

Etiologi

Ada berbagai faktor risiko yang terkait dengan kanker ovarium. Ini sebagian besar mempengaruhi wanita pascamenopause, di mana bertambahnya usia dikaitkan dengan peningkatan insiden, stadium lanjut penyakit ini, dan tingkat kelangsungan hidup yang dilaporkan lebih rendah. Paritas menimbulkan peran protektif menurut beberapa studi kasus-kontrol dengan usia yang lebih tinggi saat melahirkan terkait dengan penurunan risiko kanker ovarium. Faktor risiko terkuat kanker ovarium adalah riwayat keluarga positif kanker payudara atau ovarium, di mana riwayat pribadi kanker payudara juga menambah risiko. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan risiko merokok, terutama risiko tumor epitel musinosa.^{9,10}

Epidemiologi

Kanker ovarium menempati urutan kelima penyebab utama kematian terkait keganasan pada wanita.¹¹ Pada tahun 2008, diperkirakan 225.500 wanita didiagnosis menderita kanker ovarium di seluruh dunia, dan pada tahun 2012 diperkirakan ada 238.700 kasus baru, dan 151.900 wanita meninggal karena kanker ovarium.¹² Secara umum, kanker ovarium lebih sering terjadi di negara maju daripada negara berkembang dengan insiden tertinggi di Eropa Utara (13,3 per 100.000 per tahun) dan insiden terendah di Afrika Utara (2,6 per 100.000 per tahun). Di Asia, perkiraan kejadian kanker ovarium di Cina adalah 3,2 per 100.000 per tahun.¹² Di Indonesia, tidak ada data nasional tentang kejadian kanker ovarium, tetapi pada tahun 2002 diperkirakan 829 kasus baru didiagnosis.¹³ Insiden kanker ovarium meningkat seiring bertambahnya usia, dengan insiden puncak pada usia 50-60 tahun.¹⁴

Faktor Risiko

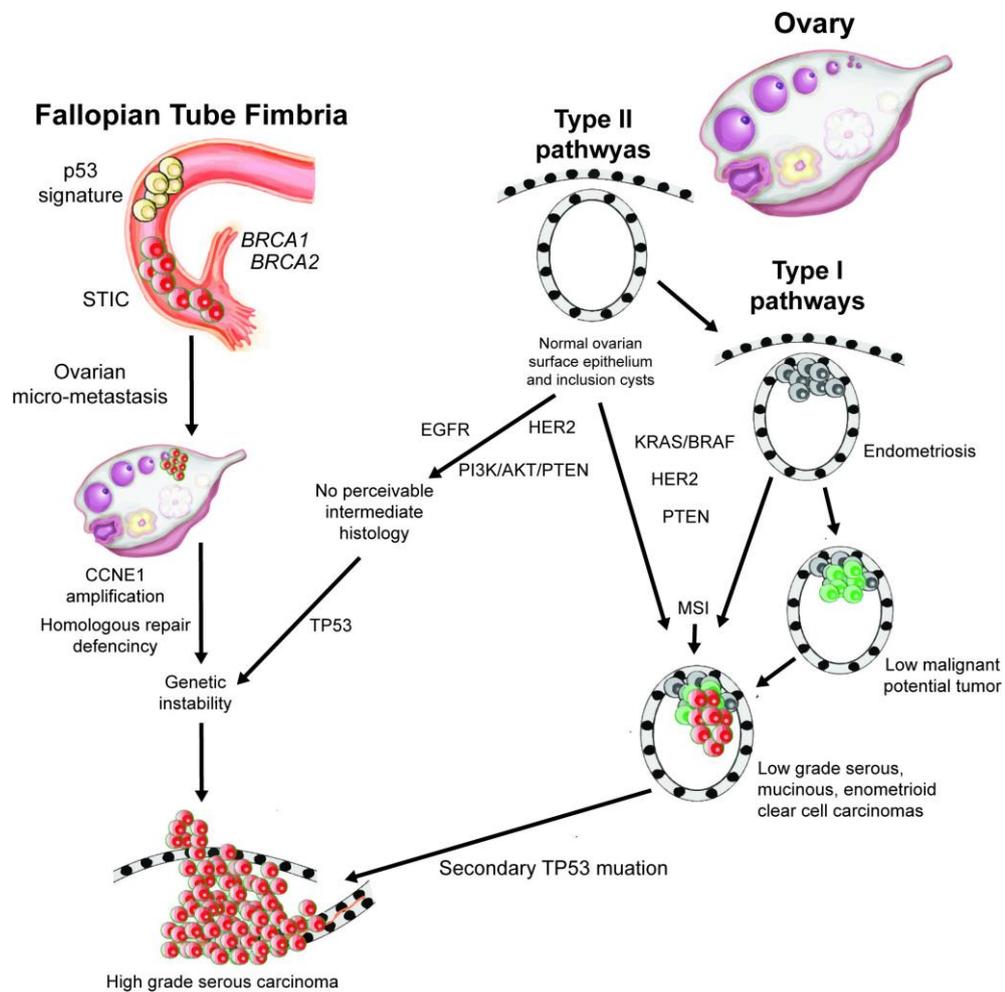
Studi menunjukkan bahwa wanita dengan menarche dini (usia <12 tahun) dan menopause terlambat (usia >50 tahun) berisiko lebih tinggi terkena kanker ovarium karena jumlah siklus ovulasi yang lebih tinggi. Wanita dengan menarche dini dan menopause terlambat berisiko 1,1 hingga 1,5 kali dan 1,4-4,6 kali lebih tinggi dalam berkembangnya kanker ovarium, masing-masing. Sebaliknya, menyusui, kehamilan, dan penggunaan pil kontrasepsi oral, yang menekan ovulasi, merupakan faktor pelindung untuk kanker ovarium. Studi epidemiologi telah menunjukkan hubungan antara kejadian endometriosis dan kanker ovarium melalui mekanisme yang tidak pasti.^{14,15}

Salah satu faktor risiko terpenting untuk kanker ovarium adalah faktor genetik. Predisposisi genetik ditemukan pada 10-15% kasus kanker ovarium. Mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 dikaitkan dengan kanker ovarium dan payudara. BRCA1 dan BRCA2 pertama kali ditemukan pada tahun 1994 dan 1995, dan sampai saat ini adalah gen yang memiliki pengaruh terkuat dengan kejadian kanker ovarium. BRCA1 adalah gen onkosupresor pada kromosom 17q21, dan BRCA2 terletak pada kromosom 13q. Penghapusan atau penyisipan gen-gen ini menyebabkan kodon berhenti sebelum waktunya dan protein yang dihasilkan menjadi lebih pendek. Gen-gen juga berperan dalam proses remodeling kromatin, sehingga mutasi mereka menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Mutasi BRCA1 dan BRCA2 dikaitkan dengan risiko kanker ovarium masing-masing sebesar 50% dan 20%.

Patofisiologi

EOC, selama bertahun-tahun, diyakini muncul terutama dari epitel permukaan ovarium. Namun, dua hipotesis baru untuk patogenesis kanker ovarium *high-grade serous* (HGS) telah diajukan. Pada mekanisme pertama, perubahan genetik yang terjadi di dalam epitel permukaan ovarium normal atau kista inklusi yang berjalan melalui jalur tingkat tinggi tanpa histologi perantara yang terlihat atau jalur tingkat rendah yang mencakup beberapa langkah, jinak dan noninvasif (Gambar 2.1). Sel-sel epitel permukaan ovarium pertama ini mengalami stres berulang melalui beberapa putaran ovulasi, menyebabkan peradangan, kerusakan DNA, dan inisiasi tumorigenesis. Hipotesis ini

didukung oleh bukti penurunan risiko kanker ovarium dengan penggunaan kontrasepsi oral, yang menghambat ovulasi sempurna. Bukti lain mendukung korelasi antara jumlah siklus ovulasi seumur hidup dan peningkatan kejadian kanker ovarium. Sebuah penelitian eksperimental menunjukkan bahwa inaktivasi p53 dan Rb1 pada sel permukaan ovarium tikus juga menyebabkan transformasi tumorigenik.



Gambar 2.1 Jaras Patogenesis dari Kanker Ovarium

Teori kedua, yang telah mendapatkan banyak daya tarik selama dekade terakhir, menggambarkan model perkembangan yang di mana prekursor kanker ovarium berkembang di fimbriae dari okultasi *serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC), sebelum metastasis ke ovarium. Karena sifat agresif dari tumor HGS dan adanya ketidakstabilan genom awal, dihipotesiskan bahwa tumor ovarium HGS adalah lesi metastatik dari sel epitel tuba falopi. Untuk

mengurangi risiko kanker ovarium HGS pada wanita pembawa mutasi BRCA, sangat bermanfaat untuk menjalani salpingo-ooforektomi bilateral (pengangkatan kedua ovarium bersama dengan saluran tuba) daripada hanya ooforektomi (pengangkatan hanya ovarium). Mikrodiseksi epitel tuba falopi setelah salpingo-ooforektomi dari pasien dengan disposisi kanker ovarium menunjukkan lesi dengan perubahan BRCA dan TP53 yang menyerupai tumor HGS. Untuk tindak lanjut, evaluasi ekstensif baik tuba falopi dan permukaan ovarium dari pasien mutan BRCA juga menunjukkan lesi prekursor umum di fimbria dan bukan permukaan ovarium. Berbeda dengan sel epitel permukaan ovarium, inaktivasi Brca, Tp53 atau Pten di Pax8 yang mengekspresikan sel sekretori tuba falopi tikus menyebabkan perkembangan HGSC.¹⁸ Perubahan genomik lain yang umum terjadi pada penyakit HGS seperti amplifikasi CCNE1 dan perubahan nomor salinan lainnya juga ditemukan pada lesi STIC dan mungkin merupakan langkah awal dalam perkembangan kanker ovarium HGS.^{19,20}

Studi lain menunjukkan rute patogenesis kanker yang berbeda, di mana sel punca somatik mengalami mutasi onkogenik dan membuat sel punca kanker yang mengisi tumor. Sementara mekanisme ini telah diperdebatkan dengan bukti bahwa plastisitas sel kanker dapat menginduksi fenotip sel punca dalam sel kanker dari jaringan yang terdiferensiasi, memahami *niche* sel punca apa pun di ovarium dan saluran tuba dapat memberikan wawasan tentang patogenesis kanker ovarium. Epitel permukaan ovarium dan epitel tuba falopi memiliki *niche* sel induk dengan sel dengan sifat regeneratif yang dapat berfungsi sebagai sel progenitor untuk kanker ovarium.²⁰

Secara bersama-sama, data ini mendukung bahwa patogenesis kanker ovarium adalah kompleks dan dengan demikian berkontribusi pada kesulitan klinis dalam mendeteksi penyakit ini secara dini. Karena pemahaman tentang kompleksitas genom kanker ovarium terus berkembang dan jenis asal sel ditentukan lebih lanjut, informasi ini dapat digunakan untuk meningkatkan deteksi pada saat penyakit pada stadium awal dan dapat disembuhkan serta pengembangan terapi yang lebih tepat berdasarkan tumor. pembuatan profil dan pengobatan presisi.²⁰

Diagnosis

Anamnesis

Evaluasi harus dipandu oleh riwayat gejala yang muncul dan penilaian faktor risiko yang disebutkan sebelumnya, termasuk riwayat pribadi dan keluarga kanker ginekologi dan kanker lainnya. Informasi ini dapat membantu menentukan apakah kanker ovarium harus dianggap sebagai penyebab gejala pasien.²¹

Indikasi dari pemeriksaan risiko genetik dari kanker ovarium²¹

Characteristic	Women with ovarian cancer	Family history in women who do not have ovarian cancer
Known mutation in a susceptibility gene*	✓	✓
Ovarian cancer*	✓	✓
Breast cancer diagnosis by age (years)		
≤ 45	✓	✓ (first- or second-degree relative)*
46 to 50		
With ≥ 2 primary breast cancers, or ≥ 1 close blood relatives† with breast cancer (any age)	✓	
51 to 60		
Triple-negative breast cancer (negative for estrogen receptor, progesterone receptor, and <i>HER2</i> receptor)	✓	
Any age		✓ ≥ 2 close blood relatives†
With ≥ 2 relatives with primary breast cancers	✓	✓
≥ 1 relatives with breast cancer (≤ 50 years)	✓	
≥ 1 relatives with epithelial ovarian cancer (any age)	✓	
≥ 2 close blood relatives† with breast and/or pancreatic cancer (any age)	✓	
High-risk population (e.g., Ashkenazi Jews)	✓	
≥ 1 close blood relatives† with pancreatic cancer, prostate cancer (Gleason score ≥ 7), sarcoma, adrenocortical carcinoma, brain tumors, endometrial cancer, leukemia/lymphoma, thyroid cancer, diffuse gastric cancer, or gastrointestinal hamartomas	✓	✓ Plus ≥ 1 close blood relatives† with breast cancer
Male blood relative with breast cancer	✓	✓

NOTE: Only one of the criteria is required, whether a woman has ovarian cancer or not.

*—Further risk assessment and referral for genetic counseling based on family history are warranted when any of the conditions are met for a woman without a history of ovarian cancer, or if there is one third-degree relative with breast and/or ovarian cancer and two or more other close blood relatives with breast cancer (at least one 50 years or older) and/or ovarian cancer.

†—Close blood relative refers to a first- (parent, sibling, or child), second- (grandparent, aunt, uncle, nephew, niece, grandchild, or half-sibling), or third-degree (great-grandparent, great-aunt, great-uncle, great-grandchild, or first cousin) biologic relative from the same side of the family.

Information from references 11, and 13 through 16.

2. Pemeriksaan Fisik

Pasien dengan gejala yang mungkin terkait dengan kanker ovarium harus menjalani pemeriksaan fisik lengkap, termasuk pemeriksaan rektovaginal dengan kandung kemih kosong untuk mengevaluasi massa panggul dan perut. Namun, pemeriksaan fisik memiliki akurasi yang terbatas, terutama pada pasien obesitas, dan massa dapat dengan mudah terlewatkan atau, jika terdeteksi, dapat disebabkan oleh kondisi selain kanker ovarium (tabel 2.2).²¹

Tabel 2.1 Diagnosis Banding dari terabanya masa pada pemeriksaan Pelvis²¹

Table 4. Causes of Palpable Mass on Pelvic Examination That May Be Confused with Ovarian Cancer	
Gynecologic	Nongynecologic
Benign	Benign
Ectopic pregnancy	Appendiceal abscess or mucocele
Endometrioma	Bladder diverticulum
Functional cyst	Diverticular abscess
Leiomyoma	Nerve sheath tumors
Mature teratoma	Paratubal cyst
Mucinous cystadenoma	Pelvic kidney
Serous cystadenoma	Ureteral diverticulum
Tube-ovarian abscess or hydrosalpinx	Malignant
	Gastrointestinal cancer
	Metastasis
	Retroperitoneal sarcoma

Information from reference 23.

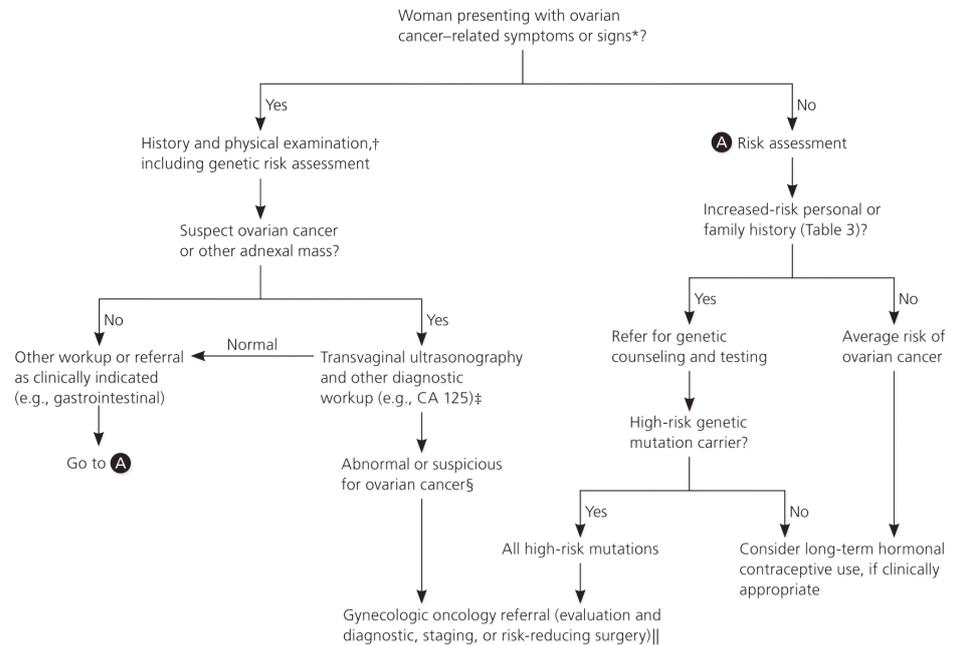
Selain pemeriksaan rektovaginal, pemeriksaan fisik harus menilai tanda-tanda disfungsi endokrin, sindrom paraneoplastic, dan penyakit metastasis, termasuk limfadenopati supraklavikular inguinalis atau kiri, efusi pleura, dan massa pusar (nodul Suster Mary Joseph).²¹



Gambar 2.2 Nodul Suster Mary Joseph

3. Pemeriksaan Penunjang
 - Pemeriksaan pencitraan

Wanita dengan dugaan kanker ovarium berdasarkan presentasi klinis atau massa panggul harus menjalani ultrasonografi transvaginal (Gambar 2.3), yang dapat menilai arsitektur ovarium dan vaskularisasi, membedakan kistik dari massa padat, dan mendeteksi asites. Sensitivitas dan spesifisitas untuk membedakan lesi adneksa jinak dari ganas pada ultrasonografi transvaginal masing-masing adalah 86% hingga 94%, dan 94% hingga 96%.²¹



*—Symptoms include bloating, pelvic or abdominal pain, difficulty eating or feeling full quickly, or urinary urgency or frequency without other obvious sources. Signs include suspicious or palpable pelvic mass, ascites, and abdominal distention. Rarely, ovarian cancer may present with supraclavicular lymphadenopathy, tumor nodules, or paraneoplastic syndromes.

†—Physical examination including an abdominal/pelvic examination should be performed with the bladder empty.

‡—Transvaginal ultrasonography is the test of choice for suspected adnexal masses. Serum CA 125 testing should be considered. Other tests, as indicated, may include: chest imaging, complete blood count, blood chemistry, other imaging tests (chest radiography, computed tomography, or magnetic resonance imaging), and other tumor markers (inhibin A/B, beta human chorionic gonadotropin, α -fetoprotein, lactate dehydrogenase).

§—Features include evidence of metastatic disease; suspicious or persistent complex adnexal mass; ovarian volume > 20 mL in premenopausal non-pregnant women or > 10 mL after menopause; and CA 125 > 200 U per mL (200 kU per L) in premenopausal women or any elevation postmenopause.

||—Definite indications for referral to gynecologic oncology based on American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines: in postmenopausal women—elevated CA 125 level, ascites, nodular or fixed pelvic mass, evidence of abdominal or distant metastasis, or high-risk family history; in premenopausal women—CA 125 level > 200 U per mL, ascites, evidence of abdominal or distant metastasis, or high-risk family history.

Gambar 2.3 Algoritma evaluasi dan manajemen kanker ovarium²¹

- Pemeriksaan Laboratorium

Darah rutin, kimia darah termasuk tes fungsi hati dan kalsium (untuk menilai sindrom paraneoplastic), dan biomarker serum harus diperoleh jika dicurigai kanker ovarium. Antigen kanker (CA) 125 adalah biomarker yang biasa diuji, tetapi utilitas diagnostiknya tergantung pada risiko penyakit dan stadium pada saat presentasi.²¹

CA 125 meningkat pada sekitar 80% kanker ovarium epitel secara keseluruhan, tetapi hanya pada 50% kanker ovarium epitel stadium awal. Selanjutnya, CA 125 dapat meningkat dalam kondisi jinak seperti endometriosis dan fibroid. Spesifisitas dan nilai prediksi positif CA 125 lebih tinggi pada wanita paskamenopause daripada wanita premenopause, sebagian karena probabilitas pretest kanker yang lebih tinggi dan prevalensi lesi jinak yang lebih rendah setelah menopause.²¹

Ada biomarker serum lain yang sedang diselidiki termasuk protein *human epidemio 4* (HE4), glikoprotein yang diekspresikan pada sekitar sepertiga kanker ovarium yang kekurangan CA 125. HE4 digunakan terutama untuk menilai perkembangan penyakit dan memantau kekambuhan. Namun, tingkat HE4 atau CA 125 positif selama proses diagnostik dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas indeks gejala enam item masing-masing menjadi 83,8% dan 98,5%.²⁸ Biomarker untuk kanker ovarium nonepitel termasuk inhibin A / B untuk tumor stroma tali pusat, dan serum α -fetoprotein dan beta kuantitatif human chorionic gonadotropin untuk tumor sel germinal.²¹

Tatalaksana

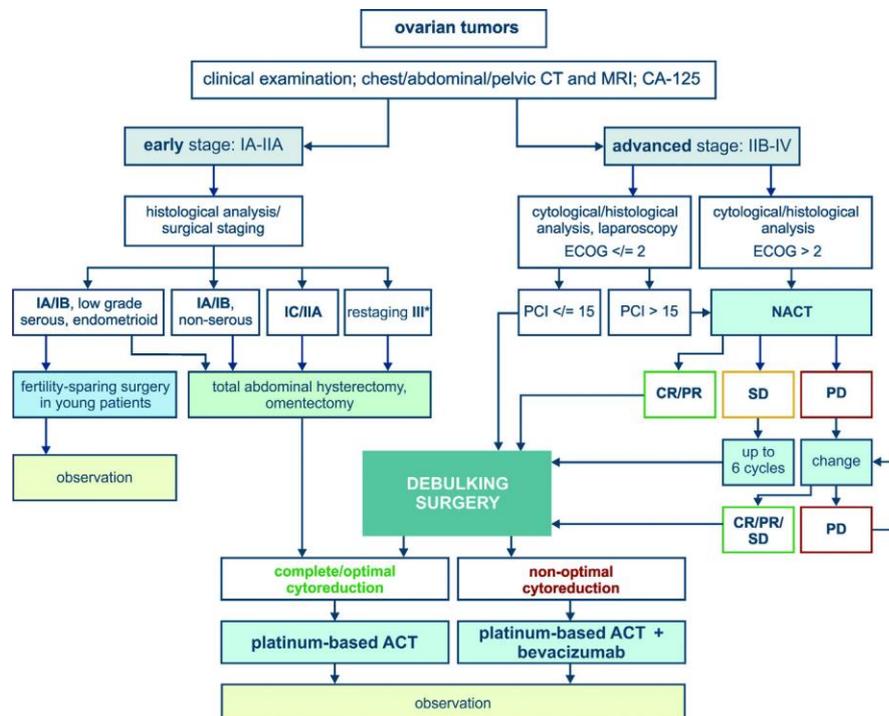
EOC tingkat rendah dan/atau mucinous pada stadium IA-B dapat dikelola dengan operasi saja, mengingat risiko kekambuhannya sedang dan sensitivitas terhadap terapi tambahan juga rendah. Pembedahan *fertility-sparing* dapat dipertimbangkan untuk wanita muda dengan keterlibatan ovarium unilateral. Pasien dengan HGSOE atau *clear cell carcinoma* umumnya memerlukan pemberian terapi berbasis platinum sistemik dan pembedahan. *Cytoreduction* bedah adalah terapi utama untuk pengobatan EOC tingkat lanjut. Penyebaran superfisial massa EOC pada permukaan peritoneum memberikan peluang anatomis untuk reseksi massa tumor yang lengkap atau hampir lengkap. Pembedahan meliputi *Total Abdominal Hysterectomy*, omentektomi, dan eksisi benjolan kanker yang terlihat. Limfadenektomi sistematis memungkinkan untuk mengevaluasi keberadaan metastasis di kelenjar getah bening dan menentukan stadium penyakit. Pengeluaran massa tumor saja diyakini bermanfaat untuk luaran penyakit, bahkan jika beberapa sisa benjolan tumor tidak dapat dieksisi. Harapan hidup meningkat secara signifikan bagi pasien

yang mengalami pengangkatan total fokus kanker yang terlihat setelah operasi. Untuk alasan ini, upaya luar biasa sering dilakukan untuk mencapai apa yang disebut sitoreduksi lengkap; ini mungkin melibatkan interaksi antara ahli bedah ginekologi dan abdomen serta perawatan intensif berkualitas tinggi. Jika perlu, pusat medis lanjutan menggunakan operasi abdominal bagian atas yang ekstensif, termasuk peritonektomi diafragma, splenektomi, pankreatektomi distal, reseksi *wedge* hati, reseksi tumor di porta hepatis dan kolesistektomi. Intervensi bedah dapat disertai dengan *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* (HIPEC). Terapi tambahan untuk EOC biasanya meliputi 6 siklus carboplatin/paclitaxel. Kemanjuran terapi adjuvant untuk mengontrol sisa sel kanker ovarium yang tidak terlihat telah dibuktikan dalam uji klinis.²²

Banyak pasien tidak dapat menjalani operasi debulking primer yang efisien karena penyebaran tumor yang luas dan/atau risiko morbiditas perioperatif yang tinggi. Ada pendekatan yang ditujukan untuk memprediksi peluang individu untuk sitoreduksi lengkap pada operasi debulking primer. Uji klinis prospektif telah menunjukkan, bahwa tingkat CA-125 dan pemeriksaan CT memungkinkan untuk memperkirakan apakah operasi debulking primer dapat berhasil dilakukan. Secara khusus, peluang untuk mencapai sitoreduksi lengkap menurun pada wanita yang memiliki usia tua (≥ 60 tahun), nilai CA-125 tinggi (≥ 600 U/mL) dan status fisik yang buruk (kelas 3-4 menurut American Society of Anesthesiologists). Kehadiran lesi metastatik di cabang arteri mesenterika superior, hilus limpa/ligamen, ligamen gastrohepatik/porta hepatis, fosa kandung empedu/fisura intersegmental serta asites suprarenal secara negatif mempengaruhi kemungkinan reseksi semua benjolan tumor yang terlihat. Pertimbangan parameter ini memungkinkan perhitungan skor prediktif, dengan beberapa pasien masuk dalam kategori kelayakan PDS yang sangat rendah.²³ Beberapa klinik menggunakan evaluasi laparoskopi untuk menilai potensi resektabilitas kanker ovarium.²²

Wanita, yang tidak memenuhi syarat untuk PDS, biasanya menerima terapi sistemik primer yang terdiri dari carboplatin dan paclitaxel. Perawatan sistemik ini biasanya disebut sebagai kemoterapi neoadjuvant/*neoadjuvant chemotherapy* (NACT), sebagian besar pasien menunjukkan pengurangan

dramatis penyebaran tumor dan kemudian memenuhi syarat untuk *interval debulking surgery* (IDS). Beberapa pusat kanker mempraktikkan penggunaan HIPEC selama IDS. IDS mencapai tingkat sitoreduksi lengkap yang lebih tinggi dibandingkan dengan PDS, namun pasien dengan pengangkatan total benjolan tumor makroskopik memiliki harapan hidup yang lebih pendek dibandingkan dengan wanita yang menjadi bebas penyakit setelah PDS. NACT mengurangi ukuran benjolan tumor, sehingga beberapa fokus kanker cenderung tersembunyi dari pemeriksaan bedah. Selain itu, NACT dapat menyebabkan sel kanker menjadi resisten terhadap platinum sehingga mengurangi kemanjuran terapi adjuvan berikutnya. NACT sangat jarang menghasilkan respons lengkap patologis/ *pathologic complete respons* (pCR), yaitu hilangnya penyakit sisa secara mikroskopis.^{22,24}



Gambar 2.4 Terapi Primer dari Kanker Ovarium²²

Klasifikasi dan Stadium

Epithelial ovarian cancer (EOC) diklasifikasikan untuk jenis histologis serosa, endometrioid, mucinous dan clear cell. Selain itu, terdapat pembagian EOC untuk tumor derajat tinggi dan derajat rendah. Karsinoma derajat tinggi serosa dan endometrioid berbagi sifat biologis dan klinis, oleh karena itu jarang dibahas sebagai entitas penyakit yang terpisah; tumor ini biasanya membawa

mutasi TP53, sering timbul melalui inaktivasi jalur BRCA1/2, ditandai dengan penyebaran tumor yang cepat dan menunjukkan sensitivitas tinggi terhadap kemoterapi platinum. EOC non-serosa dan/atau tingkat rendah mengandung spektrum kelainan genetik yang berbeda (BRAF, KRAS, PI3KCA, ARID1A, dll.), cenderung lebih terlokalisasi dan menunjukkan respons terbatas terhadap skema obat konvensional. EOC tingkat rendah dan non-serosa diklasifikasikan sebagai tipe I; tumor ini tumbuh relatif lambat dan lebih mungkin terdeteksi dengan ultrasonografi. *High-grade serous ovarian cancer* (HGSOC) termasuk dalam kategori tipe II: ditandai dengan pertumbuhan yang agresif dan penyebaran metastatik yang luas.²²

Stadium kanker ovarium sesuai dengan American Joint Committee of Cancer (AJCC), *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) sistem *staging* edisi ke-8 dan klasifikasi Tumor, Node, Metastasis (TNM) yang sesuai.

Tabel 2.2 Klasifikasi FIGO untuk staging kanker ovarium²⁵

I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1
IA	Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes No tumor on ovarian or fallopian tube surface No malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b
IC	Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1 Surgical spill intraoperatively IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings	T1c
II	Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer (Tp)	T2
IIA	Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes/and/or ovaries	T2a
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b
III	Tumor involves one or both ovaries, or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis	T1,T2,T3aN1
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)	
IIIA1(i)	Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension (note this is tumor dimension and not lymph node dimension)	T3a/T3aN1
IIIA1(ii)	Metastasis > 10 mm in greatest dimension	
IIIA 2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a/T3aN1
IIIB	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim ≤ 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b/T3bN1
IIIC	Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvic brim > 2 cm in greatest dimension, with or without metastases to the retroperitoneal nodes (Note 1)	T3c/T3cN1
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases	
	Stage IV A: Pleural effusion with positive cytology	Any T, Any N,
	Stage IV B: Metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2)	M1
	(Note 1: includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)	T3c/T3cN1
	(Note 2: Parenchymal metastases are Stage IV B)	

Notes:

1. Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.
2. Parenchymal metastases are Stage IV B.

Prognosis

Prognosis kanker ovarium secara langsung tergantung pada stadium penyakit pada saat diagnosis. Hal ini juga secara signifikan terkait dengan status kinerja dasar, tahap FIGO, dan volume penyakit residual pasca operasi sitoreduktif primer. Kelangsungan hidup rata-rata kanker ovarium adalah

sekitar 40% hingga 50% pada 10 tahun, dengan kelangsungan hidup terkait stadium untuk stadium I antara 70% hingga 92% dibandingkan dengan stadium IV kurang dari 6%.²⁶

Pada wanita dengan penyakit yang menyebar ke jaringan yang berdekatan, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun turun menjadi 80% dan 25% untuk orang-orang dengan penyakit metastasis. Pasien dengan penyakit berulang dapat diobati. Namun, mereka biasanya tidak dapat disembuhkan. Kelangsungan hidup rata-rata kanker ovarium sensitif platinum rekuren adalah sekitar 3 tahun; Namun, ini hanya sekitar 1 tahun untuk pasien yang resisten terhadap platinum.^{26,27}

Sebagian besar pasien dengan kanker ovarium menyebabkan obstruksi usus ganas pada stadium akhir, yang cukup sulit untuk ditatalaksana. Manajemen gejala paliatif adalah andalan pada pasien tersebut. Operasi debulking adalah prediktor terkuat prognosis, di mana volume penyakit residual pasca operasi secara langsung berkorelasi dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan *progression-free survival*.²⁸

Kanker Endometrium

Definisi

Kanker endometrium adalah tumor epitelial maligna dari epitel endometrium dengan diferensiasi glandular, namun kanker jenis ini dapat menunjukkan morfologi yang bervariasi.²⁹

Etiologi

Konsensus saat ini menyatakan bahwa patogenesis sebagian besar karsinoma endometrium dimulai dengan proliferasi endometrium yang tidak terputus, dirangsang secara hormonal oleh estrogen endogen atau eksogen yang tidak dilawan oleh progesteron atau progestin, berkembang melalui keadaan sederhana hingga bentuk kompleks hiperplasia endometrium. Pada lingkungan tersebut, Lesi premaligna atipikal yang dapat dikenali secara histologis, didefinisikan sebagai neoplasia intraepitel endometrium/*endometrial intraepithelial neoplasia* (EIN), dapat berubah menjadi karsinoma

endometrium, ditandai dengan invasi stroma dan/atau miometrium, mutasi PTEN, dan sering mutasi KRAS2, ketidakstabilan mikrosatelit yang disebabkan oleh defek *mismatch repair* (MMR), dan *near-diploid karyotype*. EIN dan karsinoma endometrium biasanya mengekspresikan reseptor estrogen dan progesteron. Faktor etiologi lain yang dicurigai, termasuk resistensi insulin dan hiperandrogenemia, sedang diselidiki.³⁰⁻³²

Faktor Risiko

Usia dan obesitas adalah faktor risiko terkuat untuk karsinoma endometrium endometrioid, sub tipe histologis yang paling umum. Keduanya bertindak melalui proliferasi endometrium yang dipicu estrogen, yang terjadi tanpa adanya progesteron.³³ Kemungkinan mutasi pada proto-onkogen dan gen supresor tumor meningkat selama proliferasi. Tanpa terhalang oleh apoptosis, mutasi ini berkembang secara klonal dan memperoleh mutasi tambahan yang mendorong karsinogenesis. Estrogen diproduksi oleh jaringan adiposa melalui aromatisasi androgen adrenal. Setelah menopause, kurangnya progesteron endogen membuat endometrium tidak terlindungi dari efek estrogen. Dengan demikian, obesitas memberikan risiko kanker endometrium yang lebih tinggi, dengan setiap tambahan 5 kg/m² indeks massa tubuh (BMI) yang terkait dengan peningkatan risiko 50%.³⁴

Tabel 2.3 Faktor Risiko Kanker Endometrium³⁵

Risk factors	Protective factors
Increasing age	Obesity/insulin resistance
Obesity/insulin resistance	Healthy diet
Obesity	Bariatric surgery-induced weight loss
Weight gain in adulthood	High levels of physical activity
Increased waist-to-hip ratio	Reproductive
Taller than average height	Parity (versus nulliparity)
Diabetes mellitus (Type 1 and Type 2)	Later age at last birth
Hypertension	Late menarche
Reproductive	Oral contraceptive use (ever versus never)
Polycystic ovary syndrome	Progestin therapy
Early menarche	Continuous combined hormone replacement therapy
Late menopause	Use of intrauterine devices (any type)
Nulliparity	Breastfeeding
Unopposed estrogen hormone replacement therapy	Lifestyle/other
Genetic	Smoking (ever versus never)
Lynch syndrome	Consumption of coffee
Cowden syndrome	Increased animal fat intake
Family history of endometrial or colorectal cancer	Iatrogenic
Lifestyle	Metformin use (ever versus never)
Physical inactivity	Bisphosphonate use
Dietary factors, e.g. Western diet intake	
Iatrogenic	
Tamoxifen therapy	

Klasifikasi

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Penilaian 3 Kelas dari Komponen Kelenjar:

- Tingkat 1 : Kurang dari atau sama dengan 5% pola pertumbuhan padat non-skuamosa
- Kelas 2 : Enam persen hingga 50% pola pertumbuhan padat non-skuamosa
- Kelas 3 : Lebih besar dari 50% pola pertumbuhan non-skuamosa padat, meningkat 1 tingkat ketika ada atypia nuklir yang terkenal

Kanker endometrium sporadis saat ini dikategorikan secara luas sebagai tipe I atau tipe II, menurut gambaran klinikopatologisnya (Tabel 2.4). Setidaknya 70-80% kanker endometrium sporadis ditetapkan sebagai tipe I. Ini berkembang dari hiperplasia endometrium yang disebabkan oleh paparan estrogenik yang tidak terlawan, melibatkan jalur estrogen, dan mengekspresikan reseptor estrogen dan progesteron. Secara histologis, karsinoma tipe I adalah adenokarsinoma endometrioid yang berdiferensiasi

baik hingga sedang (grade 1 atau grade 2). Secara klinis, karsinoma tipe I berhubungan dengan invasi miometrium minimal, metastasis kelenjar getah bening jarang terjadi, stadium kanker dini dan prognosis yang baik.^{36,37}

Sekitar 10-20% kanker endometrium sporadis ditetapkan sebagai karsinoma tipe II yang tidak melibatkan jalur estrogen dan berkembang dari endometrium atrofi. Ekspresi reseptor estrogen dan progesteron dalam karsinoma ini biasanya tidak ada atau lemah. Karsinoma tipe II cenderung terjadi pada usia yang lebih tua, sekitar 5-10 tahun lebih lambat dari karsinoma tipe I. Karsinoma tipe II adalah adenokarsinoma sel yang paling sering serosa dan lebih jarang jelas. Adenokarsinoma serosa sering berasal dari prekursor yang diduga *endometrial intraepithelial carcinomas* (EIC). Secara klinis, karsinoma tipe II berhubungan dengan invasi miometrium dalam, metastasis kelenjar getah bening, stadium kanker stadium lanjut dan prognosis yang buruk.^{36,37}

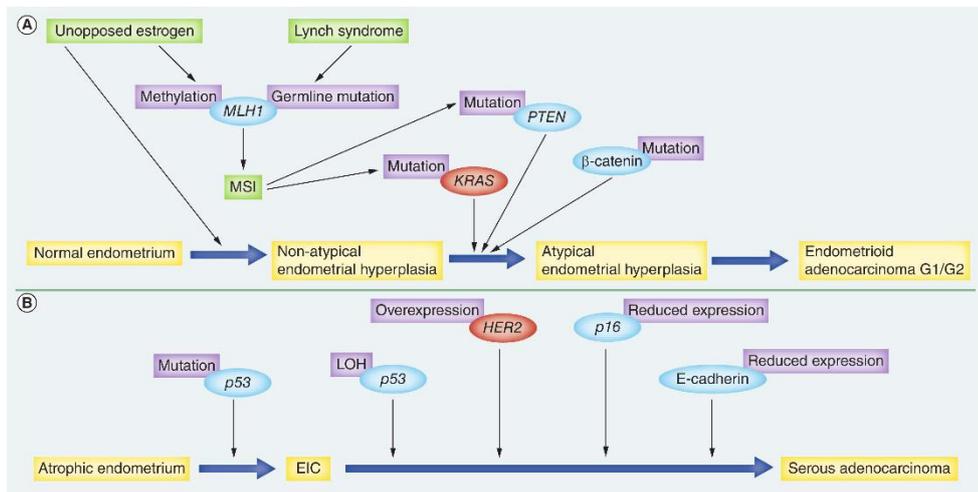
Tabel 2.4 Karakteristik Klinikopatologis Dari Kanker Endometrium³⁷

Parameter	Type I	Type II
Prevalence	70–80%	10–20%
Age	Premenopausal and perimenopausal	Perimenopausal and postmenopausal
Histologic type	Endometrioid adenocarcinoma grade 1/grade 2	Serous adenocarcinoma Clear cell adenocarcinoma
Precursor lesion	Atypical endometrial hyperplasia	Endometrial intraepithelial carcinoma
Unopposed estrogen	Related	Unrelated
Myometrial invasion	Minimal	Deep
Clinical behavior	Indolent	Aggressive

Patogenesis

Tidak terganggu oleh intervensi, sejarah alami karsinoma endometrium dimulai sebagai lesi intraepitel preinvasif, yang berkembang menjadi kanker invasif penuh yang melibatkan stroma endometrium, kemudian menembus lebih dalam ke miometrium untuk melibatkan kapiler limfatik yang membawa keganasan ke kelenjar getah bening regional, dimana metastasis dapat terjadi melalui saluran vaskular. Keterlibatan tumor serviks uterus dan stroma mungkin sebagian besar melalui saluran limfatik, terutama oleh karsinoma yang berdiferensiasi; meskipun penyebaran permukaan dapat terjadi dari kanker endometrium di segmen rahim bawah/*lower uterine segment* (LUS). Kapiler limfatik juga dapat membawa sel-sel karsinoma endometrium ke adnexa,

dengan kata lain, saluran tuba dan ovarium. Secara anatomis, saluran limfatik biasanya mengikuti vena yang sesuai; Dengan demikian perluasan regional kanker terbatas pada korpus uterus atau diperluas hanya ke organ adneksa dianggap sebagai node para-aorta dan para-cava; sedangkan, perpanjangan regional kanker endometrium invasif yang melibatkan serviks uterus dan LUS adalah ke kelenjar getah bening para-ureter dan panggul. Kanker endometrium yang berkembang secara lokal dapat menembus miometrium dan serosa uterus dan menyebabkan keterlibatan peritoneum di sekitarnya, jaringan pendukung dan organ panggul lainnya. Karsinoma endometrium *Low-grade*, karsinoma endometrioid tipe 1 cenderung tetap terbatas pada rahim dan ditandai dengan prognosis yang agak menguntungkan; sedangkan, karsinoma endometrioid dan non-endometrioid tipe 2 *high-grade* dengan mutasi TP53 sering bermetastasis melalui sistem limfatik atau transit melalui lumen falopi untuk menyebar ke seluruh pelvis dan perut, bermanifestasi pada stadium lanjut dan menandakan prognosis buruk.³²

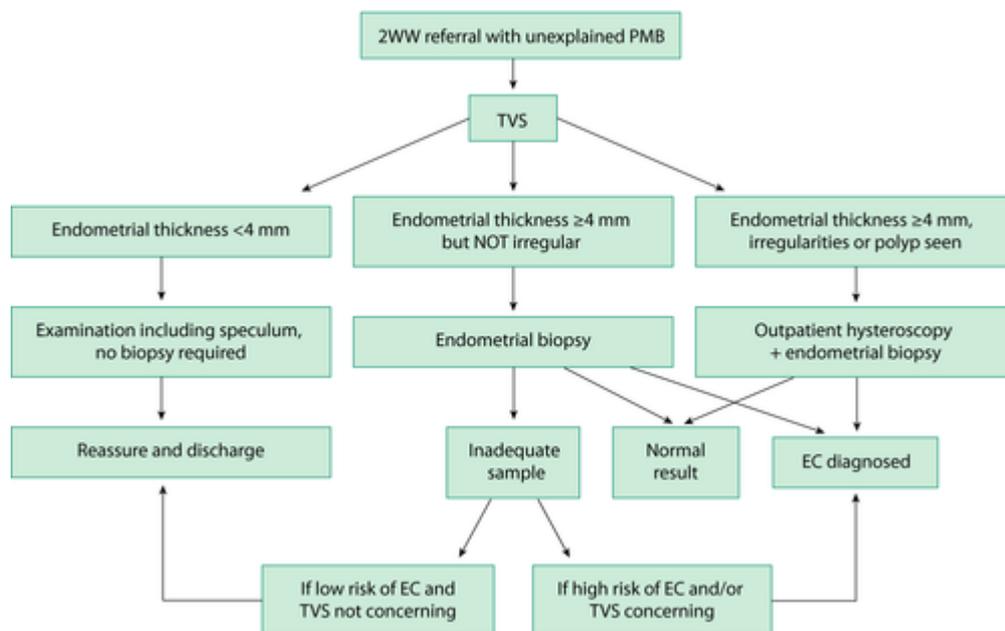


Gambar 2.5 Karsinogenesis endometrium pada kanker endometrium tipe 1 dan 2³⁷

Diagnosis

Perdarahan pascamenopause, didefinisikan sebagai perdarahan vagina yang terjadi lebih dari 12 bulan setelah penghentian menstruasi saat menopause, adalah gejala *red flag* yang paling umum untuk kanker endometrium. Lebih dari 90% wanita dengan kanker endometrium hadir dengan Perdarahan pascamenopause, tetapi lebih dari 90% wanita dengan Perdarahan

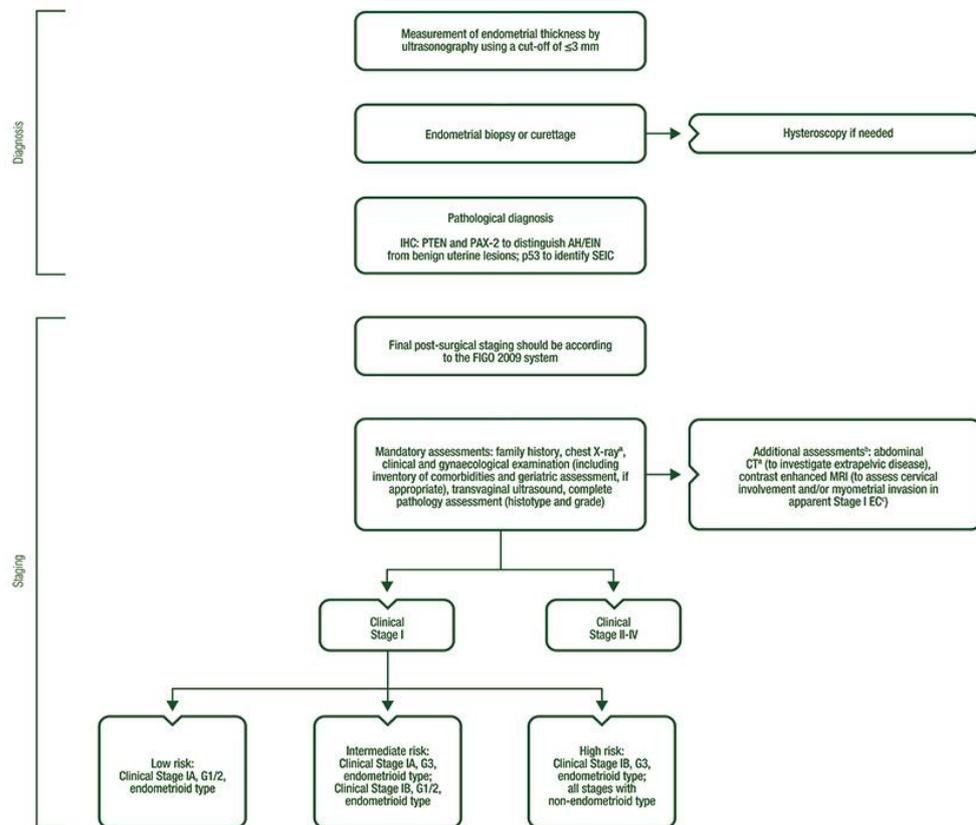
pascamenopause dapat menunjukkan penyakit lainnya yang jinak. Perdarahan pascamenopause dapat disangka sebagai hematuria, memicu penyelidikan urologis yang mendesak. Keputihan atau piometria lebih jarang ditemukan. Pada wanita premenopause, wanita mengeluh perdarahan menstruasi berat intermenstrual atau persisten. Penyakit stadium akhir muncul dengan distensi perut, gejala tekanan panggul atau nyeri. Skrining serviks berbasis sitologi mendeteksi sel-sel kelenjar atipikal pada hingga setengah dari wanita yang kemudian didiagnosis dengan kanker endometrium, dan mungkin juga diidentifikasi secara kebetulan pada USG, *computed tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI) yang dilakukan karena alasan lain.³⁵



Gambar 2.6 Algoritma diagnostik pada wanita dengan perdarahan paska menopause³⁵

Tabel 2.5 Penyebab perdarahan Paska Menopause

<p>Malignant: Endometrial cancer Cervical cancer Vulval cancer Vaginal cancer Ovarian or fallopian tube cancer Choriocarcinoma Cancer in adjacent organs (e.g. urethra, bladder, bowel)</p> <p>Pre-malignant: Endometrial hyperplasia</p> <p>Benign: Endometrial polyps Atrophy of the vaginal mucosa or endometrium Endometritis</p> <p>Iatrogenic: Unscheduled bleeding in women using hormone replacement therapy Anticoagulant therapy Post radiation therapy</p> <p>No cause identified</p>



*When abdominal CT is performed, thoracic assessment can replace chest x-ray; *According to the clinical situation; *MRI to assess myometrial invasion in apparent Stage I EC should only be undertaken in institutions where the indication for LND is tailored according to risk groups
 AH, atypical hyperplasia; CT, computed tomography; EC, endometrial cancer; EIN, endometrial intraepithelial neoplasia; FIGO, [18F]2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; G, grade; IHC, immunohistochemistry; LND, lymph node dissection; MRI, magnetic resonance imaging; PAX2, paired box 2; PET, positron emission tomography; PTEN, phosphatase and tensin homolog; SEIC, serous endometrial intraepithelial carcinoma

Gambar 2.7 Alur Diagnostik Dan Staging Dari Kanker Endometrium

Tatalaksana

Prosedur bedah standar untuk pasien dengan karsinoma endometrium adalah histerektomi total dengan salpingo-ooforektomi bilateral (TH/BSO) dan penilaian kelenjar getah bening (kecuali pada kandidat pasien untuk dengan *fertility-sparing*). Preservasi ovarium dapat menjadi pilihan pada pasien premenopause dengan kanker endometrium FIGO stadium IA G1. Preservasi ovarium tidak direkomendasikan untuk pasien dengan risiko genetik untuk kanker ovarium (misalnya, mutasi germline BRCA, sindrom Lynch). Pendekatan bedah dapat laparotomi, robot, vaginal, atau abdominal. Namun, standar pada pasien dengan penyakit uterus terbatas adalah melakukan prosedur melalui teknik minimal invasif. Hal ini menyebabkan penurunan tingkat infeksi luka bedah, perdarahan, serta tromboemboli vena, waktu rawat inap yang lebih singkat, dan biaya perawatan yang lebih rendah, tanpa mengorbankan hasil onkologis. Baik *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dan pedoman Eropa menyetujui pendekatan bedah minimal invasif, bahkan pada pasien dengan karsinoma endometrium berisiko tinggi.³⁸ Selain itu, kedua pedoman menyarankan tidak terjadi tumor tumpah ke intra-peritoneal, termasuk ruptur tumor atau morselasi. Jika risiko ruptur uteri dengan ekstraksi vagina tinggi, tindakan lain harus diambil (misalnya laparotomi mini, penggunaan endobag).

Tumor dengan metastasis di luar rahim dan leher rahim (tidak termasuk metastasis kelenjar getah bening) merupakan kontraindikasi relatif untuk pembedahan invasif minimal, tetapi beberapa pasien metastasis dengan karsinoma endometrium simptomatik (misalnya, metrorrhagia tanpa henti) juga merupakan kandidat untuk histerektomi paliatif dengan menggunakan prosedur yang kurang invasif. Pada pasien dengan karsinoma endometrium serosa, karsinosarcoma, dan karsinoma yang tidak berdiferensiasi, karena risiko tinggi metastasis omentum mikroskopis, pengobatan utama meliputi histerektomi total, salpingo-ooforektomi bilateral dengan stadium bedah, pencucian peritoneal untuk sitologi, pengambilan sampel omentum, biopsi peritoneal, dan tumor. debulking diperuntukkan untuk *gross disease*. jika memungkinkan, operasi invasif minimal adalah teknik yang lebih disukai.

Perbedaan utama di antara pedoman adalah jenis pengambilan sampel omental. NCCN menyarankan biopsi omentum, sedangkan pedoman Eropa menyarankan omentektomi infra-kolik. Selain itu, pedoman NCCN mempertimbangkan biopsi omentum bahkan pada *clear cell carcinoma*, sementara ESGO menyatakan untuk tidak melakukan pengambilan sampel omentum pada pasien ini, karena tingkat metastasis omentum yang rendah pada *clear cell carcinoma*.³⁹

Pada karsinoma endometrium stadium III dan IV (termasuk karsinosarkoma), sitoreduksi maksimal harus dipertimbangkan hanya jika reseksi komplis makroskopik dapat dilakukan dengan tingkat morbiditas yang dapat diterima (kedua pedoman setuju). Terlebih lagi, dalam kasus ini, pembedahan harus dilakukan di fasilitas kesehatan terspesialisasi.³⁹

Sitologi peritoneal positif merupakan faktor prognostik negatif, meskipun tidak mempengaruhi stadium FIGO. Kedua pedoman setuju untuk tetap mendapatkan hasil sitologi karena sitologi positif mungkin berguna untuk memandu keputusan klinis.³⁹

Pengobatan adjuvan sangat bergantung pada kelompok risiko prognostik. Namun, sementara pedoman ESGO–ESTRO–ESP dan ESMO mengusulkan manajemen yang berbeda sesuai dengan lima kategori risiko, NCCN membagi pasien menjadi pasien dengan penyakit terbatas rahim, pasien dengan penyakit ektrauterin, dan pasien dengan penyakit metastasis berulang. Faktanya, NCCN tidak mempertimbangkan biologi molekuler sebagai alat untuk menentukan kelompok prognostik dan terapi tambahan. Dalam praktiknya, penyakit yang terbatas pada rahim berpotensi dimasukkan dalam kelompok risiko rendah, menengah, tinggi-menengah, dan tinggi, invasi pembuluh darah getah bening dan karakterisasi molekuler.³⁹

Tabel 2.6 Kelompok Risiko dari Kanker Endometrium

Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known
Low	Stage IA endometrioid + low-grade (G1-2) + LVSI negative or focal	Stage I-II POLEmut, no residual disease Stage IA MMRd/NSMP endometrioid + low-grade (G1-2) + LVSI negative or focal
Intermediate	Stage IB endometrioid + low-grade (G1-2) + LVSI negative or focal Stage IA endometrioid + high-grade (G3) + LVSI negative or focal Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion.	Stage IB MMRd/NSMP endometrioid + low-grade (G1-2) + LVSI negative or focal Stage IA MMRd/NSMP endometrioid + high-grade (G3) + LVSI negative or focal Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion. Stage IB endometrioid high-grade G3 regardless of LVSI status Stage II	Stage I MMRd/NSMP endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion Stage IB MMRd/NSMP endometrioid high-grade G3 regardless of LVSI status Stage II MMRd/NSMP endometrioid.
High	Stage III-IVA with no residual disease Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease.	Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid, with no residual disease Stage I-IVA p53abn endometrial with myometrial invasion, with no residual disease Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced disease	Stage III-IVA with residual disease Stage IVB	Stage III-IVA with residual disease of any molecular type Stage IVB of any molecular type

Kanker endometrium berisiko rendah (dengan mempertimbangkan klasifikasi molekuler) adalah semua karsinoma endometrium stadium I-II POLE ultra-muted dan semua karsinoma endometrioid MMRd/NSMP stadium IA, grade rendah, dengan invasi ruang vaskular getah bening (LVSI) negatif atau focal. Untuk pasien ini, menurut pedoman Eropa, tidak ada pengobatan tambahan yang direkomendasikan.^{39,40s}

Risiko menengah meliputi pasien dengan karsinoma endometrioid stadium IB MMRd/NSMP dan stadium rendah, tanpa LVSI atau invasi focal, pasien dengan karsinoma endometrioid stadium IA MMRd/NSMP dan stadium tinggi, tanpa LVSI atau invasi focal dan stadium IA p53abn, dan/atau non-karsinoma endometrioid. Pada pasien tersebut, *brachytherapy adjuvant* dapat direkomendasikan untuk mengurangi rekurensi vaginal. Hal ini terbukti memberikan kontrol yang sangat baik dan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi, mirip dengan setelah adjuvan *external beam radiotherapy* (EBRT).^{39,41}

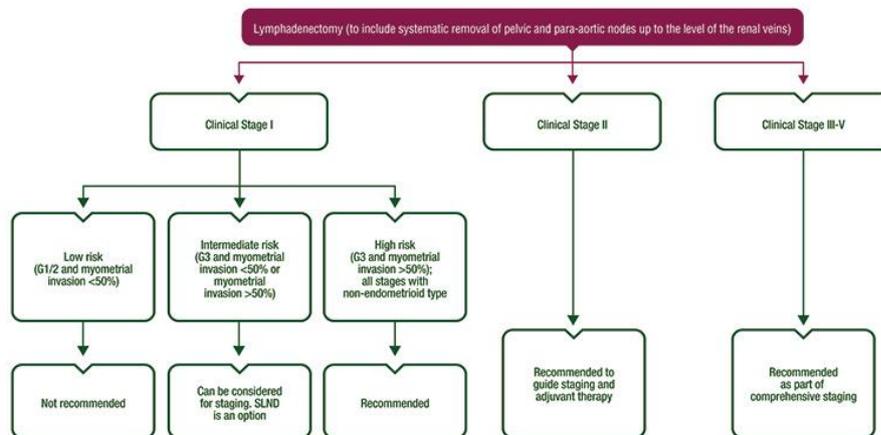
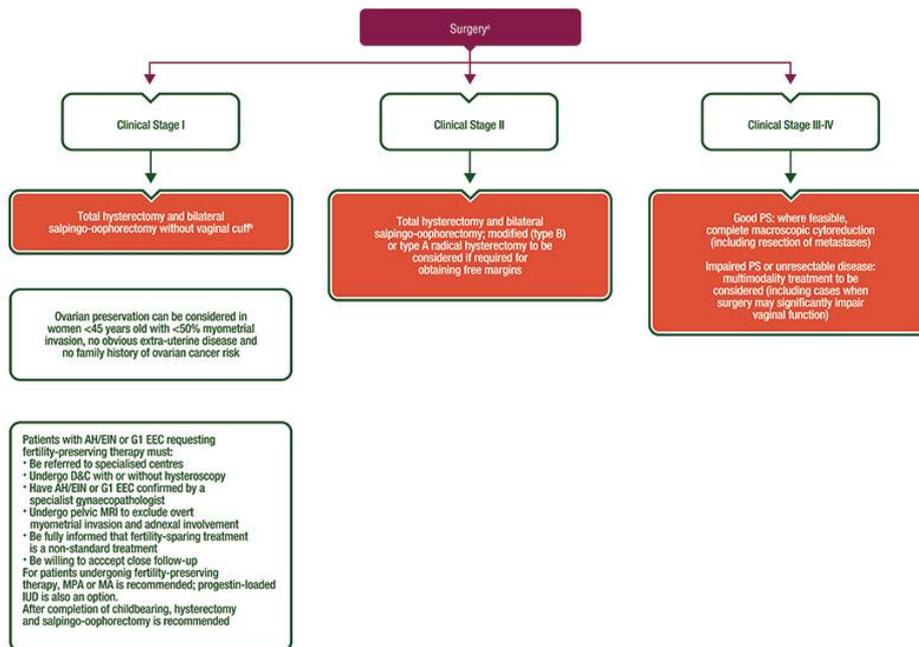
Kelompok Risiko tinggi-menengah termasuk karsinoma endometrioid derajat rendah stadium IA atau IB dengan karsinoma endometrioid stadium tinggi LVSI atau stadium IB terlepas dari LVSI, dan karsinoma endometrioid stadium II. Mempertimbangkan risiko kekambuhan yang lebih tinggi (bahkan dengan kelenjar getah bening negatif), radioterapi adjuvan direkomendasikan, karena mengurangi kejadian kekambuhan kelenjar panggul dan para-aorta. Brakiterapi vagina adjuvan saja dapat dipertimbangkan pada kasus tanpa LVSI

substansial dan untuk karsinoma endometrioid derajat rendah stadium II. Dalam prakteknya, pada kasus derajat rendah stadium IA (G1 atau G2), observasi dan tindak lanjut yang dekat lebih disukai (mempertimbangkan *vaginal brachytherapy* hanya jika LVSI+ dan usia \geq dari 60 tahun. Dalam kasus stadium IA derajat tinggi (G3), *vaginal brachytherapy* adalah pilihan yang lebih disukai, mengingat EBRT jika LVSI +. Dalam kasus stadium IB, *vaginal brachytherapy* tingkat rendah lebih disukai (mempertimbangkan EBRT jika G2 dan LVSI +), sedangkan dalam kasus stadium IB tingkat tinggi, rejimen favorit termasuk EBRT dan/atau *vaginal brachytherapy* dengan atau tanpa terapi sistemik. Pedoman NCCN merekomendasikan EBRT dengan atau tanpa terapi sistemik untuk semua stadium II (semua derajat).³⁹

Menurut pedoman Eropa, pasien risiko tinggi termasuk pasien dengan karsinoma endometrioid stadium III-IVA MMR-d atau NSMP tanpa penyakit residual dan stadium I-IVA p53abn semua-histologi atau karsinoma non-endometrioid stadium IB-IVA tanpa penyakit residual. Dalam beberapa studi, karsinoma endometrium stadium lanjut menunjukkan tingkat kerberlangsungan hidup yang lebih baik jika diobati dengan kemo-radioterapi gabungan pasca operasi (disampaikan dengan metode sandwich atau berurutan), dibandingkan dengan radioterapi atau kemoterapi saja. EBRT dengan kemoterapi bersamaan atau berurutan direkomendasikan pada pasien berisiko tinggi ini, dengan lapangan RT diperluas pada kasus keterlibatan nodus para-aorta atau iliaka. Peningkatan *brachytherapy* tambahan dapat dipertimbangkan dalam kasus LVSI substansial, invasi stroma endoserviks, dan/atau stadium IIIB-IIIC. Kemoterapi sendiri merupakan pilihan alternatif. NCCN merekomendasikan penggunaan kombinasi kemoterapi dan radioterapi pada kelompok ini, mengingat tingginya risiko kekambuhan. Radioterapi saja tidak dianjurkan. Sekali lagi, klasifikasi molekuler tidak disebutkan. Dalam kasus karsinoma endometrium sel jernih dan serosa, NCCN menyarankan penggunaan terapi sistemik dengan atau tanpa EBRT dalam kasus kedua stadium IA non-invasif dengan hasil sitologi positif, baik stadium IB hingga IV, kedua pedoman setuju bahwa manfaat pasti dari kemoterapi tambahan tidak jelas untuk pasien dengan *clear cell carcinoma* stadium I-II. Kemoterapi platinum-taxane adjuvant

adalah rejimen pilihan pada pasien dengan karsinoma serosa uterus dan *clear cell carcinoma*. Pedoman Eropa sekali lagi menyarankan pendekatan berdasarkan klasifikasi molekuler, karena sekitar 40-50% *clear cell carcinoma* dan karsinoma serosa adalah p53abn dan harus dimasukkan dalam karsinoma risiko tinggi, dengan hasil yang sebanding. Panel NCCN sekarang menganggap carboplatin/paclitaxel sebagai rejimen terapi tambahan yang lebih disukai untuk karsinosarcoma terbatas pada uterus atau rekuren/metastatik. Regimen berdasarkan kombinasi ifosfamide dan paclitaxel bisa menjadi pilihan dalam histologi ini.³⁹

Pasien dengan penyakit lanjut atau berulang menunjukkan *survival rate* dalam 5 tahun sebesar 20-25%. Pada karsinoma endometrium stadium III dan IV dan pada karsinosarkoma, pembedahan dengan debulking tumor harus dilakukan jika reseksi lengkap memungkinkan, dengan tetap memberikan morbiditas dan kualitas hidup yang dapat diterima bagi pasien. Keadaan terkini merekomendasikan, jika pembedahan tidak memungkinkan, penggunaan terapi target sistemik atau lokal primer. Untuk pasien dengan penyakit lokal lanjut yang tidak dapat dioperasi tetapi tidak ada bukti beberapa metastasis jauh, pilihan pengobatan termasuk radioterapi definitif atau kemoterapi neoadjuvan diikuti dengan pembedahan atau radioterapi definitif, tergantung pada respons individu. Dalam kasus khusus ini, pedoman ESGO menyarankan untuk mempertimbangkan kemoterapi bersamaan untuk meningkatkan efek radiasi dan kemoterapi adjuvan setelah pengobatan lokal primer (pembedahan atau radioterapi) untuk mengurangi risiko metastasis jauh.

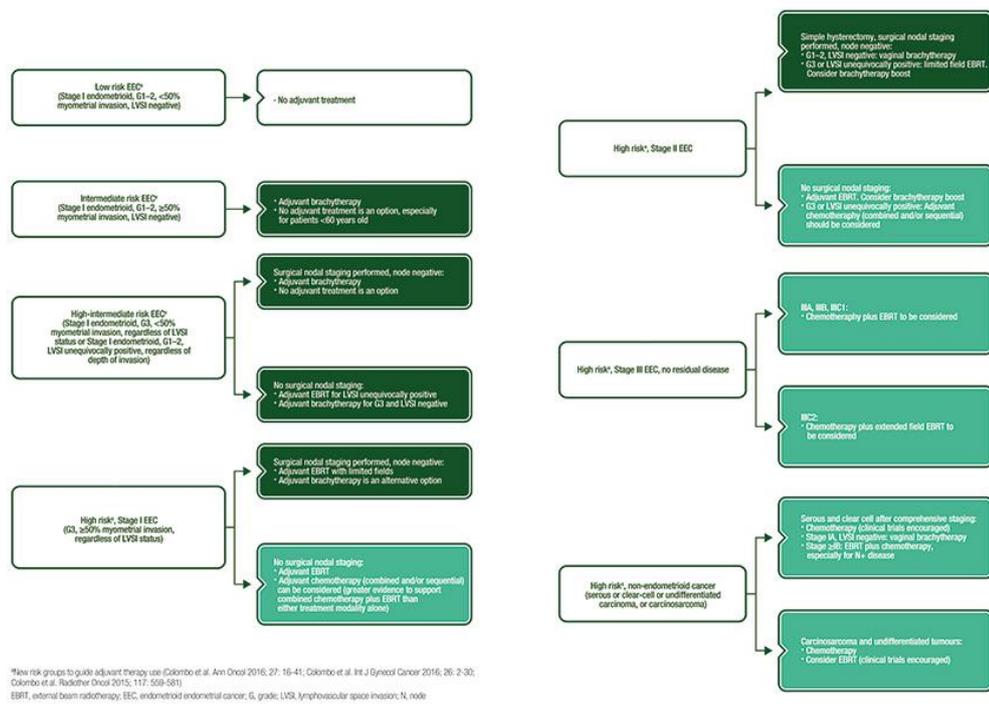


*Patients considered medically unfit for laparoscopy/laparotomy can be managed either by vaginal hysterectomy (with bilateral salpingo-oophorectomy wherever possible), RT or hormone treatment

[†]Minimally invasive surgery is recommended for low- and intermediate-risk EC and can be considered for high-risk EC

AH, atypical hyperplasia; D&C, dilatation and curettage; EEC, endometrioid endometrial cancer; EC, endometrial cancer; EIN, endometrial intraepithelial neoplasia; G, grade; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; IUD, intrauterine device; MA, megestrol acetate; MPA, medroxyprogesterone acetate; PS, performance status; RT, radiotherapy; SLND, sentinel lymph node dissection

Gambar 2.8 Algoritma manajemen operatif⁴²



Gambar 2.9 Algoritma Terapi Adjuvant⁴²

Kanker Serviks

Definisi

Serviks merupakan sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris, menonjol dan berhubungan dengan vagina melalui ostium uteri eksternum. Serviks terbagi menjadi ektoserviks dan endoserviks. Ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamosa dan endoserviks dilapisi oleh sel epitel kolumnar yang menghasilkan sekret. Diantara kedua bagian ini terdapat suatu zona transisi yang memiliki risiko tinggi terkena infeksi virus neoplastik.⁴³

Kanker serviks merupakan suatu keganasan yang mengenai serviks atau mulut rahim yang disebabkan oleh virus HPV. Sekitar 90% kanker serviks merupakan kanker sel skuamosa yang mengenai zona transformasi ektoserviks. Sebanyak 10% lainnya adalah adenokarsinoma yang mengenai epitel kolumnar endoserviks.¹

Epidemiologi

Kanker serviks sampai saat ini masih menjadi keganasan terbanyak pada wanita di Asia dan menjadi penyebab kematian akibat kanker di negara-negara dengan penghasilan menengah kebawah. Pada tahun 2018 sebanyak 106,430 (10,7 per 100.000) kasus kanker serviks terdiagnosis di negara China. Sementara itu di India kasus kanker serviks terjadi sebanyak 96.922 kasus dengan 60.078 kematian akibat kanker serviks.⁴⁴

Indonesia memiliki sebanyak 93,15 juta populasi wanita usia 15 tahun keatas yang memiliki risiko terkena kanker serviks. Saat ini diperkirakan sebanyak 32,469 wanita terdiagnosis kanker serviks dengan 18,279 kasus kematian akibatnya.⁴⁵

Etiologi

Terdapat lebih dari 100 tipe virus HPV, namun kebanyakannya tidak berhubungan dengan kanker serviks. Sebanyak 70% kasus kanker serviks yang dilaporkan hanya ditemukan 2 tipe virus yang menjadi penyebabnya yaitu virus HPV (*Human Papilloma Virus*) subtype onkogenik, terutama subtype 16 dan 18. Dua subtype lainnya yaitu HPV 6 dan 11 tidak menyebabkan kanker serviks melainkan menyebabkan kutil pada kemaluan atau kondiloma.⁴⁶

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan salah satu infeksi genital yang ditransmisikan melalui hubungan seksual. Kebanyakan infeksi HPV akan hilang dalam 1-2 tahun, namun infeksi oleh virus HPV risiko tinggi (HPV 16 dan HPV 18) dapat berkembang menjadi kanker serviks.⁴⁷

Faktor Risiko

Infeksi oleh virus HPV merupakan infeksi menular seksual, baik pria maupun wanita dapat membawa, dan mentransmisikan virus ini. Oleh karena itu faktor risiko yang berhubungan dengan infeksi ini berkaitan dengan aktifitas seksual seseorang.

Adapun faktor risiko terjadinya kanker serviks antara lain : aktivitas seksual pada usia muda, berhubungan seksual dengan *multipartner*, merokok, mempunyai anak banyak, social ekonomi rendah, pemakaian pil KB, penyakit menular seksual,

dan gangguan imunitas.⁴⁸ Hampir semua pria dan wanita akan terinfeksi virus HPV segera setelah inisiasi hubungan seksual. Penetrasi vagina oleh penis tidak harus terjadi dikarenakan virus ini dapat ditransmisikan melalui kontak kulit di sekitar genital.⁴⁶

1. Usia saat pertama berhubungan seks

Beberapa penelitian mengatakan bahwa hubungan seks pertama saat usia muda merupakan faktor risiko infeksi HPV dan kanker serviks. Usia pertama saat berhubungan seksual menjadi alasan utama dalam melakukan deteksi dini kanker serviks meskipun penyakit ini tidak pernah mengenai wanita usia dibawah 25 tahun.⁴⁹

2. Jumlah pasangan seks

Faktor risiko utama infeksi HPV adalah jumlah partner hubungan seks dan pada wanita jumlah partner seks pasangannya.⁴⁹

3. Tingkat Pendidikan

Berdasarkan penelitian dikatakan bahwa pendidikan rendah, *income* yang rendah, dan riwayat infeksi genital meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks. Pada daerah rural, para wanita memiliki tingkat pendidikan yang rendah akibat ketidakmampuan membaca dan menulis. Oleh karena itu, jika seorang wanita memiliki tanda terjadinya kanker serviks, mereka mungkin tidak akan pergi ke rumah sakit untuk memeriksakan dirinya.⁴⁹

4. *Personal hygiene*

Persoanal hygiene yang buruk merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker serviks. Hal ini dikarenakan wanita dengan status sosial ekonomi yang rendah cenderung memiliki pengetahuan yang kurang baik mengenai kebersihan dan kesehatan dirinya.⁴⁹

Patofisiologi

Wanita muda memiliki jumlah sel epitel metaplastik imatur yang banyak, sehingga rentan untuk terkena infeksi oleh virus HPV karsinogenik. Keganasan yang diakibatkan oleh virus HPV berkembang dalam 2 tahun setelah infeksi pertama *endocervix*, namun kebanyakan kanker berkembang melalui lesi prekursor yang berkembang dari satu stadium ke stadium yang lebih tinggi selama lebih dari

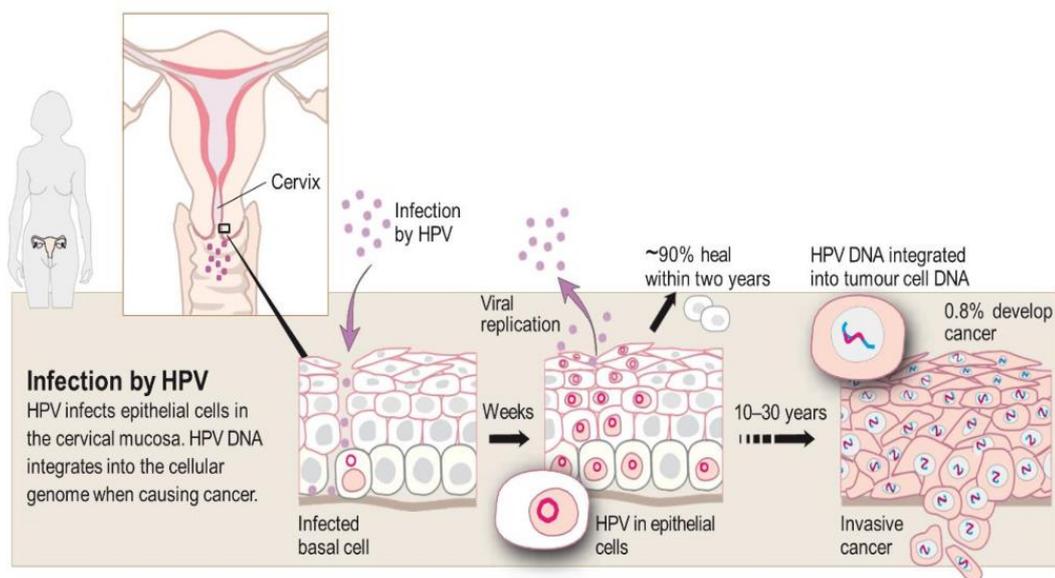
10 tahun. Seiring berjalannya waktu, sel epitel squamos yang tidak terinfeksi akan menjadi matur, dan lebih rentan terinfeksi oleh virus HPV-6 yang memiliki kecenderungan infeksi pada sel epitel matur.⁵⁰

Sel-sel pada zona transformasi tidak mendadak berubah menjadi kanker, sel serviks yang normal mulanya akan mengalami perubahan abnormal yang disebut sel “prekanker”. Perkembangan kanker invasive berawal dari terbentuknya lesi neoplastik pada lapisan epitel serviks, dimulai dari Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS) 1, NIS 2, NIS 3, atau *karsinoma in situ* (KIS). Selanjutnya setelah menembus membrana basalis akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif.⁴⁶

- NIS 1 atau yang disebut *mild dysplasia* : tidak banyak sel yang mengalami perubahan
- NIS 2 atau NIS 3 (*moderate/severe dysplasia*) : lebih banyak jumlah jaringan yang mengalami perubahan, dan merupakan lesi pre kanker yang lebih serius.

Jenis-jenis patologi kanker serviks yang dapat dijumpai adalah⁵¹ :

- a. *Squamous cell carcinoma* secara histopatologis dapat dibagi menjadi, - *large cell keratinizing*, - *large cell non keratinizing*, dan - *small cell type*.
- b. *Adenocarcinoma* , berasal dari kanalis endoserviks
- c. Tumor neuroendokrin, sangat agresif



Diagnosis

Untuk mendiagnosis dan skrining kanker serviks saat ini digunakan pemeriksaan Tes Pap. Tes pap direkomendasikan untuk dilakukan saat mulai melakukan aktivitas seksual atau setelah menikah. Setelah tiga kali pemeriksaan pap setiap tahun, interval pemeriksaan dapat lebih lama dilakukan (tiap 3 tahun sekali). Namun untuk wanita yang memiliki risiko tinggi dianjurkan dilakukan pemeriksaan pap setiap tahun. Untuk memastikan diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan biopsi serviks.⁵²

Diagnosis dapat diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan ginekologi, termasuk evaluasi kelenjar getah bening, pemeriksaan panggul dan rektal. Pemeriksaan radiologi berupa foto paru-paru, pielografi intravena dan *CT-scan* merupakan pemeriksaan penunjang untuk menyingkirkan diagnosis lain.⁵²

a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Durasi munculnya gejala tidak berhubungan dengan stadium kanker serviks. Saat stadium awal kanker serviks dapat bersifat asimtomatik. Gejala awal yang mungkin muncul mungkin tidak spesifik seperti keluarnya sekret vagina yang agak berlebihan dan kadang disertai bercak pendarahan. Gejala umum berupa perdarahan pervaginam (pascasenggama dan perdarahan diluar haid) dan keputihan terutama pada wanita usia diatas 35 tahun. Pada stadium lanjut keluhan berupa keluar cairan pervaginam yang berbau busuk, nyeri panggul, nyeri pinggang dan pinggul, sering berkemih, buang air kecil dan air besar yang sakit.^{51,52} Pada pemeriksaan fisik dapat dilakukan pemeriksaan inspekulo dan tampak lesi berupa erosi yang meluas pada serviks. Lesi akan berdarah jika mengalami gesekan. Pemeriksaan bimanual akan teraba lesi indurasi, rapuh, dan berdarah jika disentuh. Serviks *mobile* jika digerakkan.⁵¹

b. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) untuk mengukur ukuran tumor, dan keterlibatan organ sekitar. Pemeriksaan *CT-scan* sering digunakan untuk mengetahui keterlibatan dan metastase ke organ lain. Pemeriksaan *Positron Emission Topography* (PET) memiliki kedudukan yang lebih tinggi dibandingkan MRI dan CT scan untuk mendeteksi metastase nodul

(ukuran > 5mm). Pemeriksaan PET digunakan untuk perencanaan terapi radiasi atau kemoterapi palliative.⁵¹

Klasifikasi

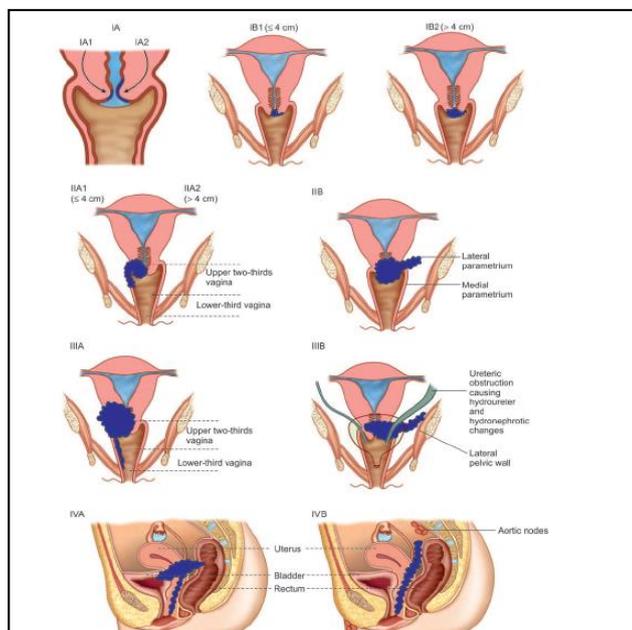
Berikut merupakan klasifikasi lesi prakanker hingga karsinoma invasive serviks uteri. Pemeriksaan sitologi papsmear digunakan sebagai skrining, sedangkan pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnostik.

Stadium kanker serviks ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan klinik sehingga diperlukan pemeriksaan yang cermat dan tepat. Stadium klinik ini tidak berubah bila kemudian ada penemuan baru. Jika terdapat keraguan dalam menentukan stadium, maka dipilih stadium yang lebih rendah. Penentuan stadium dilakukan dengan mengkombinasikan hasil pemeriksaan fisik, endoskopi, dan modalitas pencitraan berdasarkan pedoman *Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), namun tidak selalu perlu menggunakan semua modalitas pada semua pasien.⁵³

Klasifikasi stadium kanker serviks menurut FIGO antara lain sebagai berikut⁵³ :

0	Karsinoma in situ (karsinoma preinvasif)
I	Karsinoma serviks terbatas di uterus (ekstensi ke korpus uterus dapat diabaikan)
IA	Karsinoma invasif didiagnosis hanya dengan mikroskop. Semua lesi yang terlihat secara makroskopik, meskipun invasi hanya superfisial, dimasukkan ke dalam stadium IB
IA1	Invasi stroma tidak lebih dari 3,0 mm kedalamannya dan 7,0 mm atau kurang pada ukuran secara horizontal
IA2	Invasi stroma lebih dari 3,0 mm dan tidak lebih dari 5,0mm dengan penyebaran horizontal 7,0 mm atau kurang
IB	Lesi terlihat secara klinik dan terbatas di serviks atau secara mikroskopik lesi lebih besar dari IA2
IB1	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter lebih sama dengan 5,0 mm atau kurang
IB2	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari sama dengan 2 cm

IB3	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari sama dengan 4 cm
II	Invasi tumor keluar dari uterus tetapi tidak sampai ke dinding panggul atau mencapai 1/3 bawah vagina
IIA	Tanpa invasi ke parametrium
IIA1	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar kurang 4,0 cm
IIA2	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari sama dengan 4,0 cm
IIB	Tumor dengan invasi ke parametrium
III	Tumor meluas ke dinding panggul/ atau mencapai 1/3 bawah vagina dan/atau menimbulkan hidronefrosis atau afungsi ginjal
IIIA	Tumor mengenai 1/3 bawah vagina tetapi tidak mencapai dinding panggul
IIIB	Tumor meluas sampai ke dinding panggul dan / atau menimbulkan hidronefrosis atau afungsi ginjal
IVA	Tumor menginvasi mukosa kandung kemih atau rectum dan? Meluas keluar panggul kecil (<i>true pelvis</i>)
IVB	Metastasis jauh (termasuk penyebaran pada peritoneal, keterlibatan dari kelenjar getah bening supraklavikula, mediastinal, atau para aorta, paru, hati atau tulang)



Stadium kanker serviks berdasarkan FIGO

Tatalaksana

Tatalaksana kanker serviks dapat diberikan berdasarkan klasifikasi stadium klinis oleh *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Dengan adanya program deteksi dini yang adekuat, lesi prakanker dapat dideteksi dan ditangani lebih awal dengan modalitas seperti *cryotherapy*, prosedur *loop electrosurgical excision*, atau *thermoregulation*. Jika lesi semakin berkembang menjadi lebih invasif, modalitas tatalaksana yang diperlukan akan menjadi lebih ekstensif seperti pembedahan radikal atau kemoradiasi yang memiliki biaya yang lebih tinggi.⁵⁴

Pada lesi prakanker yang ditemukan saat pemeriksaan awal dapat dilakukan modalitas terapi yaitu dengan destruksi lokal : krioterapi dengan N₂O dan CO₂, elektrokauter, dan laser. Terapi ini bertujuan untuk destruksi lokal lapisan epitel dengan kelainan lesi prakanker yang kemudian akan digantikan oleh epitel skuamosa saat fase penyembuhan.^{48,54}

Tatalaksana kanker serviks invasif stadium 0 / kis (karsinoma in situ) dilakukan dengan metode konisasi (*cold knife conization*). Bila margin bebas konisasi sudah adekuat pada yang masih memerlukan fertilitas. Bila margin tidak bebas, maka diperlukan re-konisasi. Bila fertilitas tidak diperlukan, maka dilakukan histerektomi total.⁴⁸

Pada kanker serviks stadium IA1 (LVSI negative) dilakukan konisasi bila margin bebas dan fertilitas dibutuhkan. Bila margin tidak bebas dilakukan rekonsiasi atau *simple histerektomi*. Histerektomi total bila fertilitas tidak diperlukan. Sedangkan pada stadium IA2 dilakukan operasi trakelektomi radikal dan limfadenektomi pelvik apabila fertilitas dipertahankan dan jika operasi tidak dapat dilakukan akibat adanya kontraindikasi maka dilakukan Brakhiterapi.⁴⁸

Pilihan terapi untuk kanker serviks stadium IA2, IB1, IIA1 adalah dengan histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik (ajuvan terapi kemoradiasi jika terdapat factor risiko) atau non operatif dengan radiasi atau kemoradiasi. Sedangkan stadium IB2 dan IIA2 dilakukan histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik atau neoajuvan kemoterapi (rekomendasi C). Stadium IIB dapat dipilih antara lain kemoradiasi, radiasi atau ajuvan kemoterapi.⁴⁸

Pasien dengan stadium IIIA, IIIB dapat dilakukan kemoradiasi dan radiasi, sementara stadium IIIB dengan CKD dilakukan nefrostomi/hemodialisa (jika diperlukan), kemoradiasi dengan regimen non cisplatin atau radiasi. Pada stadium IVA tanpa CKD dengan fistula vaginal direkomendasikan kolostomi lebih dulu kemudian kemoradiasi paliatif atau radiasi paliatif. Dan pasien stadium IVA dengan CKD dan IVB dilakukan paliatif, dan dapat dipertimbangkan kemoterapi paliatif jika tidak terdapat kontraindikasi.⁴⁸

Pencegahan

A. Pencegahan primer

Pencegahan primer kanker serviks dapat dilakukan dengan menghindari infeksi virus HPV. Hal ini dapat dilakukan dengan berbagai cara seperti, *avoidance* aktivitas seksual, perkawinan monogami dan perawan, atau dengan penggunaan kondom (tidak memiliki proteksi 100%). Namun tindakan pencegahan primer yang efektif yakni dengan melakukan vaksinasi HPV. Vaksin HPV bivalen dan kuadriavalen pertama kali tersedia pada tahun 2006 dan menunjukkan efektivitas lebih dari 90% dalam mencegah HPV tipe 16 dan 18.⁵⁵

Pada negara-negara dimana program vaksinasi HPV sudah dikenalkan, terdapat penurunan insidensi terjadinya kanker serviks, namun tidak begitu kentara selama beberapa tahun dikarenakan periode laten antara infeksi kronik virus HPV dan terjadinya keganasan. Pada negara Australia yang merupakan negara pertama dengan program vaksinasi HPV (tahun 2007) yang menggunakan vaksin kuadriavalen Gardasil dengan cakupan 70% pada remaja wanita dan pria, sebanyak 38% pengurangan dysplasia sel serviks pada wanita dibawah 18 tahun. Hal ini diobservasi selama 3 tahun implementasi program. Pada negara-negara dengan cakupan vaksinasi minimal 50% terdapat penurunan infeksi virus HPV 16 dan 18 hampir sebanyak 70%.⁵⁵

Vaksinasi virus HPV dapat mencegah lebih dari 95% infeksi HPV oleh virus HPV tipe 16 dan 18, serta proteksi pada infeksi HPV jenis lainnya. Vaksin tersebut juga dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi HPV tipe 6 dan 11 yang menyebabkan penyakit kutil kelamin. Vaksin ini dapat bekerja dengan baik apabila diberikan sebelum paparan oleh virus HPV. *World Health Organization*

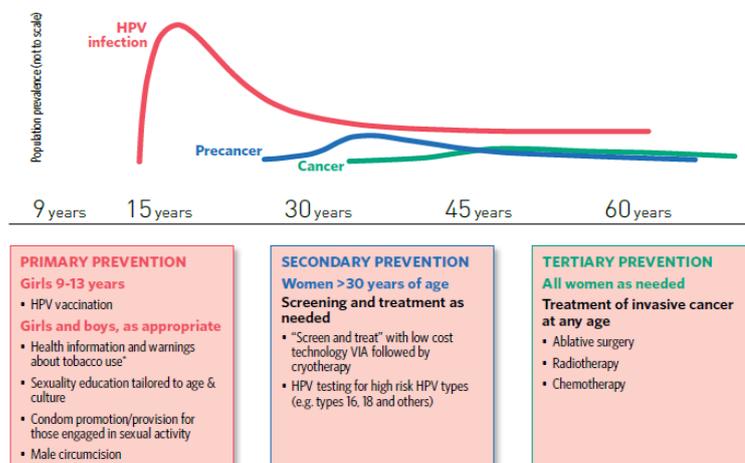
(WHO) merekomendasikan pemberian vaksin pada populasi remaja wanita usia 9-14 tahun yang belum aktif secara seksual.⁵⁶

Terdapat 3 jenis vaksin HPV yang telah disetujui oleh *The US Food and Drug Administration* (FDA) antara lain⁵⁷ :

- Gardasil 9 yang menargetkan HPV tipe 6,11,16 dan 18 serta 31,33,45,52,58. Sebagian virus ini mengakibatkan kanker serviks dan kutil genital
- Vaksin bivalen (Cervarix) menargetkan hanya virus HPV 16 dan 18
- Vaksin kuadrivalen (Gardasil) yang menargetkan virus HPV 6, dan 18 serta vorus 6 dan 11.

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) merekomendasikan vaksin pertama pada wanita usia 11 atau 12 tahun, namun dapat diberikan sejak usia 9 tahun. Dosis kedua diberikan 6-12 bulan sejak diberikannya dosis pertama. Pada wanita yang memulai vaksin HPV pada usia 15-45 tahun diperlukan pemberian dosis ke 3 pada bulan 0, antara 1 dan 2, dan bulan ke 6). Pasien dengan Riwayat hubungan seksual atau mengalami kekerasan seksual harus menerima vaksis dosis pertama saat usia 9 tahun. Pada pasien dengan *immunocompromised* harus diikuti oleh 3 dosis vaksinasi terlepas dari jenis kelaminnya atau saat usia pertama kali mendapat imunisasi.⁵⁷

FIGURE 1: OVERVIEW OF PROGRAMMATIC INTERVENTIONS OVER THE LIFE COURSE TO PREVENT HPV INFECTION AND CERVICAL CANCER



* Tobacco use is an additional risk factor for cervical cancer.

Gambar 3. Program pencegahan kanker serviks⁵⁷

B. Pencegahan Sekunder

Pemeriksaan *papsmear* atau *papanicolau smear* merupakan pemeriksaan yang dilakukan untuk skrining kanker serviks. Pada 4 penelitian *randomized trial* di Eropa menyatakan bahwa skrining infeksi virus HPV memiliki proteksi terhadap terjadinya kanker serviks dikarenakan mampu mendeteksi lesi prakanker dibandingkan dengan pemeriksaan sitologi.⁵⁵

BAB IV

KEMOTERAPI ONKOLOGI GINEKOLOGI

Definisi

Kemoterapi adalah terapi di mana obat yang menghambat pertumbuhan sel dimasukkan ke dalam tubuh melalui pembuluh darah atau mulut. Meskipun tingkat keparahan obat kimia bervariasi, penggunaan obat kimia dapat menyebabkan efek toksik yang parah dan disfungsi sistemik. Obat tidak hanya menghancurkan sel kanker, namun juga menyerang sel sehat terutama sel yang membelah dengan cepat, misalnya selaput lendir, sel rambut, sumsum tulang, dan organ reproduksi, sehingga memiliki efek samping.

Kemoterapi adalah bentuk agresif dari terapi obat kimia yang dimaksudkan untuk menghancurkan sel-sel yang tumbuh dengan cepat dalam tubuh. Biasanya digunakan untuk mengobati kanker, karena sel-sel kanker tumbuh dan membelah dengan lebih cepat daripada sel-sel lain. Kemoterapi sering digunakan dalam kombinasi dengan terapi lain, seperti bedah, radiasi, atau terapi hormon. Penggunaan terapi kombinasi ini bergantung pada tahap dan jenis kanker, kesehatan secara keseluruhan, pengobatan kanker sebelumnya, lokasi sel-sel kanker. Kemoterapi telah terbukti efektif dalam menyerang sel-sel kanker, tetapi dapat menyebabkan efek samping serius yang dapat sangat memengaruhi kualitas hidup.

Tujuan Penggunaan Kemoterapi

Kemoterapi dapat digunakan untuk berbagai alasan yaitu untuk mencapai remisi atau penyembuhan (kemoterapi kuratif). Kemoterapi dapat diberikan sebagai pengobatan utama dengan tujuan mengurangi atau menghilangkan tanda dan gejala kanker (sering disebut sebagai remisi atau respons lengkap). Untuk membantu perawatan lain. Kemoterapi dapat diberikan sebelum atau sesudah perawatan lain seperti pembedahan atau terapi radiasi. Jika digunakan sebelumnya (terapi neoadjuvan), tujuannya adalah untuk mengecilkan kanker sehingga pengobatan lain (biasanya pembedahan) lebih efektif. Jika diberikan setelah (terapi adjuvan), tujuannya

adalah untuk membuang sel kanker yang 9 tersisa. Kemoterapi sering diberikan dengan terapi radiasi agar terapi radiasi lebih efektif (kemoradiasi). Untuk mengontrol kanker Bahkan jika kemoterapi tidak dapat mencapai remisi atau respons lengkap), kemoterapi dapat digunakan untuk mengontrol bagaimana kanker tumbuh dan menghentikan penyebarannya untuk jangka waktu tertentu. Ini dikenal sebagai kemoterapi paliatif. Untuk meredakan gejala dengan mengecilkan kanker yang menyebabkan rasa sakit dan gejala lainnya, kemoterapi dapat meningkatkan kualitas hidup. Ini juga disebut kemoterapi paliatif. Untuk menghentikan kanker datang kembali: Kemoterapi mungkin berlanjut selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah remisi. Ini disebut kemoterapi pemeliharaan dan dapat diberikan dengan terapi obat lain. Ini bertujuan untuk mencegah atau menunda kembalinya kanker.

Cara Pemberian Kemoterapi

Kemoterapi paling sering diberikan ke pembuluh darah (intravena). Kemoterapi terkadang diberikan dengan cara lain, seperti tablet (kemoterapi oral), krim yang dioleskan ke kulit atau berupa suntikan ke berbagai bagian tubuh. Pilihannya tergantung pada jenis kanker yang dirawat dan obat kemoterapi yang digunakan. Tim medis akan memutuskan cara yang paling tepat untuk memberikan obat.

Cara pemberian kemoterapi:

a. Intravena

Pemberian intravena untuk terapi sistemik, dimana obat setelah melalui jantung dan hati baru sampai ke tumor primer. Cara intravena ini yang paling banyak digunakan untuk kemoterapi. Dalam pemberian intravena usahakan jangan ada ekstrasvasasi obat.

b. Intraarterial

Pemberian intra arteri adalah terapi regional melalui arteri yang memasok darah ke daerah tumor dengan cara infuse intra arteri menggunakan catheter dan pompa arteri. Infus intra arteri digunakan untuk memberikan obat selama beberapa jam atau hari.

c. Intraoral

d. Intracavitas/intra peritoneal

Obat disuntikkan atau di instalasi ke dalam rongga tubuh, seperti intra: pleura, peritoneum, pericardial, vesikal atau tekal.

e.Sub kutan

f.Topikal

Indikasi Kemoterapi

1. Ajuvan : kanker stadium awal atau stadium lanjut lokal setelah pembedahan.
2. Neo ajuvan (induction chemotherapy) : kanker stadium lanjut lokal.
3. Paliatif : kanker stadium lanjut jauh.
4. Sensitisizer : kemoterapi yang dilakukan bersama-sama radioterapi

Kontraindikasi :

1. Kontra Indikasi absolut
 - a. Penyakit stadium terminal.
 - b. Hamil trimester pertama, kecuali akan digugurkan.
 - c. Septokemia.
 - d. Koma.
2. Kontra Indikasi Relatif.
 - a. Usia lanjut, terutama untuk tumor yang pertumbuhannya lambat dan sensitivitasnya rendah.
 - b. Status performance yang jelek.
 - c. Gangguan fungsi organ vital yang berat, seperti : hati, ginjal, jantung, sumsum tulang, dll.
 - d. Dementia
 - e. Penderita tidak dapat datang ke klinik secara teratur.
 - f. Pasien tidak kooperatif.
 - g. Tumor resisten terhadap obat.

Cara Kerja Kemoterapi

Semua sel dalam tubuh tumbuh dengan membelah atau membelah menjadi dua sel. Kemoterapi merusak sel yang membelah dengan cepat. Sebagian besar obat kemoterapi memasuki aliran darah dan berjalan ke seluruh tubuh untuk menargetkan sel kanker yang membelah dengan cepat di organ dan jaringan. Ini dikenal sebagai pengobatan sistemik. Terkadang kemoterapi diberikan langsung ke kanker. Ini dikenal sebagai kemoterapi local.⁸

Efek Samping Kemoterapi

Salah satu pengobatan yang dianjurkan bagi pasien kanker yaitu kemoterapi, sebuah terapi untuk membunuh sel-sel kanker. Obat-obatan itu disebut sitotoksik yang berarti racun bagi sel, sehingga kemoterapi dapat mengganggu fungsi dan reproduksi sel yang bertujuan sebagai penyembuhan, pengontrolan dan paliatif. Perempuan dengan kanker serviks yang menjalani kemoterapi akan mengalami efek samping secara fisik dan psikologis selama menjalani kemoterapi. Dampak fisiologis dari kemoterapi antara lain rasa lelah, lesu, kerontokan rambut, gangguan usus dan rongga mulut seperti mual muntah, mukositis rongga mulut, gangguan sumsum tulang belakang, kemandulan, gangguan menstruasi, menopause dan gangguan pada organ lain. Dampak psikologis yang timbul adalah stress dan cemas mulai saat didiagnosis, selama pengobatan, selama perawatan paliatif dan bahkan saat masa penyembuhan atau pemulihan sehingga dapat menimbulkan keinginan untuk kematian.

Efek psikologis yang biasanya timbul adalah kecemasan yang dapat disebabkan oleh efek samping kemoterapi seperti mual muntah, rambut rontok dan hot flushes. Gejala stres yang dialami misalnya gemetar, berkeringat, detak jantung meningkat, nyeri abdomen dan sesak nafas serta perubahan perilaku seperti gelisah, bicara cepat, reaksi terkejut. Pasien kanker dengan kecemasan dapat meningkatkan perasaan sedih, putus asa, pesimis, merasa diri gagal, tidak puas akan kehidupannya, merasa lebih buruk jika dibandingkan hidup orang lain, penilaian rendah terhadap tubuhnya dan merasa tidak berdaya. Dibutuhkan terapi nonfarmakologis karena intervensi ini lebih mudah, murah, aman dan menyenangkan. Jenis-jenis intervensi berupa terapi untuk

mengatasi kecemasan dan stres dengan menggunakan teknik non farmakologi diantaranya yaitu relaksi otot progresif dan autogenik, terapi musik, guided imagery, virtual reality dan mindfulness training, sehingga pada systematic review ini peneliti tertarik untuk menganalisis berbagai terapi non farmakologis untuk mengurangi kecemasan pada pasien kanker dengan kemoterapi beserta mekanisme dan manfaatnya.

Efek samping fisik yang paling umum dari kemoterapi adalah mual muntah, perubahan indra kecap, kerontokan rambut parah (alopsia), mucositis, infeksi kulit, kelelahan, kulit menjadi kering, perubahan kuku dan kulit menjadi gelap, kehilangan selera makan dan nyeri tulang. Efek seperti ini menjadikan penderita tidak nyaman, sehingga mengalami ketakutan dan kecemasan, malas, atau bahkan depresi selama perawatan. Efek samping kemoterapi dipengaruhi oleh masing-masing agen memiliki toksisitas yang spesifik terhadap organ tubuh tertentu, dosis, jadwal pemberian, cara pemberian dan faktor individual pasien yang memiliki kecenderungan efek toksisitas pada organ tertentu. Kemoterapi bermanfaat untuk membunuh sel kanker, tetapi dapat menimbulkan efek samping yang menurunkan kualitas hidup pasien. Beberapa efek samping yang bisa terjadi akibat prosedur kemoterapi adalah :

- Mual dan muntah
- Badan terasa lelah atau lemas
- Rambut rontok
- Mudah terkena infeksi
- Anemia
- Hilang nafsu makan
- Perubahan di kulit dan kuku
- Demam
- Sariawan atau luka di dalam mulut
- Sembelit
- Diare
- Gangguan konsentrasi dan ingatan

Ada juga sejumlah efek samping yang muncul beberapa bulan atau tahun setelah kemoterapi. Efek samping tersebut dapat berupa timbulnya kanker baru, gangguan jantung, kerusakan paru-paru, gangguan ginjal, dan gangguan saraf tepi (neuropati perifer). Banyak efek samping kemoterapi yang dapat dicegah dan diobati. Sebagian besar efek samping tersebut akan hilang begitu kemoterapi dihentikan. Kendati demikian, tindakan medis perlu segera dilakukan jika pasien mengalami berbagai keluhan berikut:

- Nyeri dada
- Nyeri otot
- Gusi berdarah atau mimisan
- Sariawan yang mengakibatkan sulit makan atau minum
- Diare
- Muntah terus-menerus
- Menggigil
- Sesak napas

Kemoterapi Dalam Bidang Obstetri dan Ginekologi

Kemoterapi pada Saat Hamil

Kemoterapi mungkin diperlukan untuk mengobati kanker selama kehamilan. Untungnya, memulai kemoterapi selama kehamilan adalah peristiwa yang jarang terjadi. Dengan sekitar 50% kehamilan yang tidak direncanakan, wanita mungkin secara tidak sengaja terpapar obat-obatan yang sebenarnya tidak dimaksudkan digunakan selama kehamilan. Selain itu, sejumlah besar wanita hamil membutuhkan terapi berkelanjutan seperti antikoagulan untuk kondisi kronis. Penggunaan banyak obat ini menjadi rumit karena hampir tidak pernah diuji pada wanita hamil pada saat mereka diperkenalkan ke dalam pengaturan klinis. Hanya ada sejumlah terbatas obat yang terbukti sebagai teratogen manusia, termasuk thalidomide, isotretinoin, derivat warfarin, asam valproat, dan antagonis folat. Dalam beberapa kasus, kombinasi dari beberapa obat dapat meningkatkan risiko teratogenik dengan cara yang belum teridentifikasi.

Meskipun kemoterapi dapat menyelamatkan nyawa ibu, kemoterapi memiliki potensi untuk memengaruhi kehamilan secara negatif. Kekhawatiran tentang pemberian kemoterapi sitotoksik selama kehamilan muncul karena kemoterapi cenderung membunuh sel-sel yang berkembang dengan cepat, dan janin merupakan massa sel yang berkembang dengan cepat. Risiko pemberian kemoterapi selama kehamilan tergantung pada obat yang digunakan dan usia kehamilan. Kemoterapi yang diberikan pada trimester pertama (yaitu, selama periode organogenesis) dapat menyebabkan cacat tabung saraf, bibir sumbing, amelia, cacat jantung, keguguran janin, dan cacat lainnya.

Risiko malformasi janin berkurang ketika digunakan setelah trimester pertama; namun, janin masih berisiko mengalami retardasi pertumbuhan intrauterin (IUGR). Semua agen kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker termasuk dalam kategori kehamilan D, yang berarti efek buruk telah terjadi pada janin manusia yang terpapar oleh obat-obatan individu. Namun, risiko keguguran spontan, kematian janin, dan malformasi besar bervariasi dengan agen spesifik yang digunakan dan trimester kehamilan. Kehamilan dikaitkan dengan perubahan fisiologis yang dapat memengaruhi farmakokinetika agen kemoterapi, seperti peningkatan volume plasma, penyebaran cairan ketiga dalam cairan amnion, dan peningkatan klirens renal dan metabolisme hepatic obat-obatan. Karena penelitian farmakokinetik pada wanita hamil kurang, tidak diketahui apakah modifikasi dosis mungkin diperlukan. Teratogenisitas adalah masalah utama saat mengobati wanita hamil. Sebagian besar agen sitotoksik memiliki berat molekul <400 kDa dan oleh karena itu dapat secara bebas melewati plasenta dan mencapai janin. Sebagian besar informasi tentang kemoterapi selama kehamilan berasal dari seri yang menggunakan protokol multiagen, dan oleh karena itu sulit untuk memisahkan efek janin dari obat-obatan individu. Secara umum:

- Selama 4 minggu pertama kehamilan (2 minggu pertama setelah konsepsi), embrio belum terdiferensiasi. Paparan janin terhadap agen sitotoksik pada titik ini menghasilkan fenomena "semua atau tidak sama sekali": entah keguguran atau tidak ada efek buruk.

- Dari 4 minggu kehamilan hingga akhir trimester pertama, yang merupakan periode organogenesis, pemberian obat sitotoksik (terutama antimetabolit) membawa risiko peningkatan malformasi janin. Sebuah tinjauan terhadap 217 wanita hamil yang diobati dengan terapi sitotoksik antara tahun 1983 dan 1995 untuk berbagai jenis kanker dan kondisi medis lainnya melaporkan 18 bayi baru lahir dengan kelainan bawaan, 2 dengan kelainan kromosom, 4 lahir mati, dan 15 keguguran spontan. Mayoritas bayi yang lahir mati dan bayi dengan kelainan kromosom atau bawaan memiliki ibu yang diberi kemoterapi pada trimester pertama. Risiko ini lebih tinggi dengan kemoterapi multiagen daripada kemoterapi agen tunggal (sekitar 25% vs. 10%). Dibandingkan dengan itu, risiko dasar malformasi bawaan dalam populasi umum adalah 3% hingga 4%.

- Selama trimester kedua dan ketiga kehamilan, risiko malformasi janin secara signifikan berkurang. Dalam satu tinjauan, insiden malformasi janin pada 150 wanita yang diberi kemoterapi selama trimester kedua atau ketiga kehamilan adalah 1,3%. Namun, kemoterapi pada trimester kedua atau ketiga dikaitkan dengan retardasi pertumbuhan intrauterin, prematuritas, dan berat badan lahir rendah pada sekitar setengah dari bayi yang terpapar. Selain itu, kemoterapi juga dapat menyebabkan toksisitas janin yang mirip dengan yang diamati pada ibu (misalnya, penekanan sumsum tulang, ototoksitas). Risiko ini harus diimbangi dengan manfaat kemoterapi yang segera dibandingkan dengan tertunda untuk ibu. Pertimbangan etis dalam pengobatan dalam situasi ini menekankan peran otonomi pasien dan konsep beneficence dan nonmaleficence baik untuk ibu maupun janin.

- Pemberian kemoterapi dalam 3 minggu menjelang perkiraan kelahiran atau setelah 35 minggu kehamilan tidak disarankan untuk menghindari myelosupresi neonatal sementara dan komplikasi potensial seperti perdarahan, sepsis, dan kematian saat persalinan. Selain itu, toksisitas neonatal dapat lebih tinggi jika kemoterapi diberikan peripartum karena klirens obat plasenta umumnya lebih efektif daripada klirens obat hati dan/atau ginjal neonatal.

Berbagai jenis obat antineoplastik dapat diberikan sebagai terapi utama atau tambahan. Meskipun kemoterapi sering kali meningkatkan hasil kesehatan ibu jangka

panjang, banyak yang ragu untuk menggunakannya selama kehamilan. Kekhawatiran terkait janin termasuk kelainan lahir, keterbatasan pertumbuhan, gangguan intelektual, dan risiko kanker anak di masa depan. Risiko ini tergantung terutama pada usia janin saat terpapar, dan sebagian besar agen dapat berpotensi merugikan selama trimester pertama selama organogenesis. Bahkan, dalam satu tinjauan, 14 persen kelainan lahir utama dapat diatribusikan pada paparan obat sitotoksik pada trimester pertama

Setelah trimester pertama, sebagian besar obat antineoplastik tidak memiliki dampak buruk jangka pendek yang jelas pada janin. Demikian pula, efek mutagenik akhir tampaknya terbatas. Meskipun tidak selalu dapat dilakukan, beberapa merekomendasikan agar kemoterapi ditunda dalam 3 minggu sebelum perkiraan tanggal persalinan karena neutropenia atau pansitopenia dapat menyebabkan risiko yang tidak perlu bagi ibu terhadap infeksi atau pendarahan. Salah satu kekhawatiran lain adalah bahwa kemampuan hati dan ginjal neonatal untuk membersihkan metabolit kemoterapi terbatas. Oleh karena itu, sebagian besar agen kemoterapi sitotoksik tidak dianjurkan selama menyusui.

Diagnosis kanker saat hamil adalah hal yang jarang terjadi - diperkirakan bahwa satu dari setiap 1000 wanita hamil terkena dampaknya. Pemberian kemoterapi pada trimester pertama (12 minggu) dapat meningkatkan risiko keguguran atau cacat lahir, tetapi tampaknya risiko ini lebih rendah pada tahap kehamilan yang lebih lanjut. Obat-obatan kemoterapi juga dapat menyebabkan persalinan prematur, dan bayi prematur seringkali mengalami masalah kesehatan lainnya, seperti masalah pernapasan. Jika A sudah hamil, mungkin masih memungkinkan untuk menjalani beberapa jenis kemoterapi. Sebaiknya diskusikan potensi risiko dan manfaat dengan ahli onkologi atau hematologi sebelum memulai pengobatan. Dalam beberapa kasus, kemoterapi dapat ditunda hingga setelah kelahiran bayi. Pengobatan yang direkomendasikan akan didasarkan pada jenis kanker yang dimiliki, tahapnya, pilihan pengobatan lainnya, dan bagaimana menghindari merugikan perkembangan bayi.

Jika menjalani kemoterapi selama kehamilan, kemungkinan akan disarankan untuk menghentikannya setidaknya 3-4 minggu sebelum tanggal persalinan. Hal ini karena efek samping kemoterapi pada sel darah akan meningkatkan risiko pendarahan

atau infeksi saat melahirkan. Menghentikan kemoterapi memberikan waktu bagi tubuh untuk pulih dari efek samping. Akan disarankan untuk tidak menyusui selama menjalani kemoterapi karena obat-obatan dapat disalurkan ke bayi melalui ASI.

Pertumbuhan Janin dan Risiko dari Kemoterapi

Risiko kemoterapi terhadap janin bervariasi dengan kematangan embriogenik dan usia kehamilan. Waktu yang paling rentan terhadap teratogenisitas adalah trimester pertama, 13 minggu pertama setelah dimulainya periode menstruasi terakhir, atau setara dengan 11 minggu pertama setelah konsepsi. Selama minggu pertama setelah konsepsi, sel cenderung tahan terhadap teratogen. Sel telur yang telah dibuahi atau embrio berkembang menjadi morula 16 sel pada hari ke-3 dan struktur multilapis dengan rongga atau blastosista pada hari ke-5, diikuti oleh penanaman di rongga uterus pada hari ke-6. Selama periode ini, sel mengalami "fenomena semua atau tidak sama sekali" sehingga jika terjadi cedera, sel akan mati dengan hilangnya blastosista awal tanpa kesempatan untuk berkembang menjadi struktur yang abnormal. Selama trimester pertama, janin paling rentan terhadap efek teratogenik kemoterapi. Pemberian kemoterapi sebaiknya dihindari selama periode ini jika memungkinkan.

Trimester kedua dan ketiga adalah periode pertumbuhan janin. Sebagian besar organ telah terbentuk dan terus membesar selama periode ini. Namun, otak dan gonad masih berbeda dan berkembang. Dalam umumnya, aman untuk memberikan kemoterapi selama trimester kedua dan ketiga; namun, ada laporan tentang keterbatasan pertumbuhan intrauterin dan berat badan lahir rendah pada sekitar setengah dari bayi-bayi ini.

Pemberian kemoterapi 3 minggu sebelum persalinan tidak disarankan. Kewaspadaan terkait pengobatan selama periode ini disebabkan terutama oleh efek maternal daripada efek janin. Pengembangan neutropenia atau pansitopenia dapat meningkatkan risiko pendarahan, infeksi, dan kematian pada ibu dan janin, terutama di sekitar waktu persalinan. Selain itu, metabolit aktif tidak dibersihkan dengan baik oleh sistem hati dan ginjal neonatus.

Meskipun efek pada embriogenesis dapat diisolasi pada trimester pertama, penting untuk dicatat bahwa transmisi kemoterapi dan metabolitnya terjadi selama semua tahap kehamilan. Obat kemoterapi dan metabolitnya dapat terdeteksi dalam jaringan plasenta, cairan amnion, darah tali pusat, dan ASI. Konsentrasi yang dapat dideteksi bervariasi, tergantung pada dosis yang diberikan, usia kehamilan pada saat pengobatan, durasi infus kemoterapi, dan proses metabolisme janin.

Idealnya, studi tentang obat kemoterapi dan dampaknya pada perkembangan janin harus dengan jelas mendefinisikan risiko janin dan neonatal sehingga kita dapat sepenuhnya memahami dampak dari obat-obatan ini. Sebagian besar pengujian keamanan obat dilakukan dalam studi hewan, dan hasil ini mungkin sulit untuk diterapkan pada situasi klinis manusia. Seringkali, dosis obat yang digunakan dalam pengujian hewan jauh melebihi yang diberikan kepada manusia.²

Kemoterapi pada *Gestational Trophoblastic Disease*

Bentuk ganas dari GTD disebut neoplasia trofoblas gestasional (GTN). Ini termasuk mola invasif, koriokarsinoma, tumor trofoblas situs plasenta, dan tumor trofoblas epiteloid. Keganasan ini berkembang dalam beberapa minggu atau tahun setelah jenis kehamilan apa pun, tetapi lebih sering setelah mola hidatidiform. Setiap jenis keganasan GTN memiliki karakteristik histologis yang berbeda dan variasi dalam kecenderungannya untuk menyerang dan metastasis. Namun, diagnosis ini jarang diidentifikasi dari spesimen histologis yang sebenarnya. Sebaliknya, pengukuran kadar hCG serum dan temuan klinis lebih sering digunakan untuk mendiagnosis dan mengobati keganasan ini. Oleh karena itu, GTN sering dikelola sebagai satu entitas klinis komposit tunggal. Dengan kemoterapi, sebagian besar tumor saat ini sangat dapat disembuhkan. Dalam beberapa kasus GTN tanpa penyakit ekstrauterin, evakuasi uterus kedua mungkin menjadi pilihan terapi tambahan untuk menghindari atau meminimalkan penggunaan kemoterapi. Dalam kasus lain, kuretase hisap mungkin jarang diperlukan untuk mengatasi pendarahan atau menghapus sejumlah besar jaringan mola yang masih tertinggal. Dalam kasus tertentu, histerektomi bisa menjadi pengobatan utama atau tambahan.

Protokol kemoterapi dengan satu agen biasanya cukup untuk neoplasia nonmetastatik atau berisiko rendah. Dalam tinjauan mereka terhadap 108 wanita dengan penyakit berisiko rendah, Abrão dan rekan-rekan melaporkan bahwa protokol monoterapi dengan metotreksat atau aktinomisin D sama efektifnya dibandingkan dengan regimen yang mengandung keduanya. Secara umum, metotreksat lebih sedikit toksik daripada aktinomisin D. Regimen ini diulang sampai kadar serum β -hCG tidak terdeteksi.

Kemoterapi kombinasi diberikan untuk penyakit berisiko tinggi, dan tingkat kesembuhan yang dilaporkan sekitar 90 persen. Beberapa regimen berhasil. Salah satunya adalah EMA-CO, yang mencakup etoposida, metotreksat, aktinomisin D, siklofosamid, dan vinkristin (Oncovin). Dalam kasus-kasus tertentu, pembedahan dan radioterapi adjuvan juga dapat digunakan. Meskipun berhasil dalam umumnya, penyebab kematian yang sering termasuk pendarahan dari situs metastatik, gagal napas, sepsis, dan kegagalan multiorgan akibat penyakit kemoresisten yang menyebar luas.

Kemoterapi pada Kanker Serviks

Kanker serviks adalah kanker ginekologi yang paling umum didiagnosis selama kehamilan. Pengelompokan kanker serviks tetap sama seperti pada pasien non-hamil dan didasarkan pada pemeriksaan fisik dan tes seperti intravenous pyelogram, sinar-X dada, enema barium, sistoskopi, dan proktoskopi. Pemeriksaan gambar yang lebih canggih dapat dilakukan untuk menilai penyakit jauh atau hidronefrosis, dan dapat berharga untuk perencanaan pengobatan. Prosedur eksisi bedah termasuk konus pisau dingin dengan penempatan cerclage simultan mungkin sesuai untuk diagnosis. Limfadenektomi penelitian selama kehamilan juga telah dilakukan. Pengobatan bedah dapat mencakup histerektomi radikal dan diseksi kelenjar getah bening pada saat operasi caesar.

Jika kehamilan masih jauh dari persalinan, keputusan pengobatan sebagian besar didasarkan pada keinginan pasien terhadap kehamilan, serta keinginan untuk melahirkan anak di masa depan. Penyakit invasif tahap awal dapat diobati dengan pembedahan berupa histerektomi c-seksi radikal, konus pisau dingin yang dalam, atau

trakektomi radikal, tergantung pada usia gestasional pasien, keinginan kehamilan, serta keinginan kesuburan di masa depan. Pada kanker tahap awal seperti ini, tampaknya penundaan pengobatan untuk meminimalkan risiko janin atau untuk menyelesaikan kehamilan tidak menghasilkan penurunan kelangsungan hidup.

Baru-baru ini, pendekatan neoadjuvant telah diusulkan untuk pengobatan pasien yang tidak hamil. Sebuah meta-analisis dari 6 uji klinis acak menggunakan kemoterapi neoadjuvant diikuti oleh penanganan bedah kanker serviks tidak menunjukkan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan. Namun, dalam konteks kehamilan, kemoterapi neoadjuvant dapat menawarkan pilihan pengobatan untuk memungkinkan kelanjutan kehamilan hingga kedewasaan janin terjadi pada pasien yang dipilih dengan tepat. Pada pasien hamil, setidaknya 13 kasus pengobatan neoadjuvant kanker serviks telah dilaporkan dalam literatur. Stadium klinis berkisar dari Ib1 hingga IIIb. Semua didiagnosis antara 12 dan 24 minggu, dan menerima kemoterapi pada trimester kedua. Agensi kemoterapi yang paling umum melibatkan cisplatin, sendiri atau dalam kombinasi dengan bleomisin, vinkristin, dan paclitaxel. Tidak ada dari 9 anak yang lahir memiliki kelainan bawaan atau defisit yang signifikan ketika diikuti hingga saat ini, mulai dari 5 hingga 80 bulan. Satu pasien melahirkan kehamilan kembar. Pasien dengan penyakit tahap awal, yang berjumlah 6, bebas dari penyakit selama masa pemantauan yang tersedia, mulai dari 12 hingga 80 bulan. Namun, di antara wanita dengan penyakit tahap lanjut (II hingga IIIb), 6 dari 7 pasien meninggal akibat kanker serviks antara 10 hingga 59 bulan setelah diagnosis. Pasien yang selamat telah bebas dari penyakit selama 4,1 tahun.²

Kemoterapi pada Kanker Ovarium

Kanker ovarium selama kehamilan sering kali didiagnosis saat eksplorasi bedah untuk massa adneksa. Massa adneksa yang persisten atau membesar ke trimester kedua, memiliki komponen padat atau campuran padat dan kistik pada pemeriksaan ultrasonografi atau pemindaian lainnya, bersifat kompleks bilateral, atau disertai oleh asites adalah tanda-tanda yang mencurigakan untuk kanker ovarium. Penanda tumor yang meningkat seperti CA-125 dan alfa-fetoprotein dapat membantu dalam diagnosis, tetapi harus diinterpretasikan dengan hati-hati karena penanda-penanda ini meningkat

secara fisiologis selama kehamilan. Jika diperlukan, prosedur eksplorasi sebaiknya dilakukan selama trimester kedua karena ini adalah waktu paling aman untuk melakukan operasi. Ada semakin banyak laporan tentang pendekatan laparoskopi yang berhasil dilakukan selama kehamilan. Tujuan bedah pada pasien hamil adalah untuk mengangkat seluruh tumor kasar dan mempertahankan uterus dan kehamilan hingga persalinan, di mana pada saat itu penyelesaian bedah dapat dilakukan. Sebagian besar kanker ovarium yang didiagnosis selama kehamilan adalah kanker ovarium epitel, meskipun beberapa sumber melaporkan sekitar 40% insiden tumor sel germinal dan persentase yang lebih kecil dari tumor sel stroma cord.

Pilarnya pengobatan kanker ovarium epitel termasuk pengobatan dengan agen platinum. Telah ada banyak laporan tentang penggunaan cisplatin dalam kanker ovarium epitel selama kehamilan. Dalam satu tinjauan terhadap 36 kehamilan yang terpapar cisplatin, terdapat hubungan antara paparan platin dan pembatasan pertumbuhan intrauterin, kelahiran prematur, oligohidramnios, polihidramnios, ventrikulomegali, dan mikroftalmia. Penggunaan karboplatin selama kehamilan juga dilaporkan, meskipun dengan bukti yang lebih sedikit hingga saat ini. Namun, dari 7 kasus yang dilaporkan sejauh ini, tidak ada peristiwa janin yang merugikan yang diamati. Taxane telah digunakan lebih jarang dalam kanker ovarium; namun, kita telah banyak belajar tentang penggunaan taxane dari pengobatan kanker payudara selama kehamilan. Studi terbesar tentang penggunaan taxane selama kehamilan meninjau 40 kasus, termasuk 27 untuk kanker payudara. Tidak ada efek ibu atau janin yang signifikan yang terkait dengan penggunaan taxane. Kesepakatan konferensi internasional pada tahun 2006 tidak mendukung penggunaan taxane selama kehamilan karena data yang tidak memadai. Mengingat informasi yang bertentangan ini, penggunaan taxane selama kehamilan untuk pengobatan kanker ovarium memerlukan keputusan yang dipersonalisasi.

Mengingat kekhawatiran akan toksisitas saat memberikan kemoterapi taxane selama kehamilan, pendekatan alternatif adalah mengobati pertama dengan agen berbasis platin selama kehamilan, diikuti secara berurutan dengan agen berbasis taxane

setelah persalinan. Data tentang kemoterapi berurutan berasal dari studi acak yang membandingkan pengobatan berurutan dengan cisplatin dan paclitaxel versus pengobatan bersamaan pada pasien kanker ovarium stadium lanjut. Ada laporan kasus kombinasi paclitaxel dan karboplatin yang diberikan selama trimester kedua kehamilan tanpa efek ibu atau janin yang merugikan.

Kemoterapi intraperitoneal telah dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup saat mengobati kanker ovarium stadium lanjut. Kemoterapi intraperitoneal tidak telah diuji pada wanita hamil dan tidak disarankan untuk wanita hamil. Adalah wajar untuk mempertimbangkan untuk memulai dengan kemoterapi intravena berbasis platin dan menunda kemoterapi intraperitoneal hingga setelah persalinan pada pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut. Tumor sel germinal pada umumnya sangat responsif terhadap kemoterapi. Ketika diindikasikan, kemoterapi adjuvan dengan bleomisin, etoposid, dan cisplatin direkomendasikan, yang juga adalah rejimen yang direkomendasikan untuk pasien yang tidak hamil. Penggunaan bleomisin, vinblastin, dan cisplatin tidak dikaitkan dengan efek ibu yang merugikan, meskipun satu pasien melahirkan pada minggu ke-31 karena hipertensi yang diinduksi kehamilan. Hanya satu kasus yang melaporkan hasil janin yang merugikan termasuk ventrikulomegali, atrofi serebral, anemia, dan neutropenia. Baru-baru ini, paclitaxel dan karboplatin telah digunakan untuk mengobati disgerminoma ovarium selama kehamilan, tanpa efek yang merugikan yang signifikan pada ibu atau janin; pasien tetap bebas dari penyakit selama periode pemantauan 22 bulan yang dilaporkan.²

Kemoterapi pada Kanker Payudara

Pengobatan kanker payudara melibatkan seorang obstetri, ahli bedah payudara, dan ahli onkologi medis. Pada awalnya, keinginan untuk melanjutkan kehamilan dibahas, dan data menunjukkan bahwa penghentian kehamilan tidak memengaruhi perkembangan atau prognosis kanker payudara. Dengan melanjutkan kehamilan, pengobatan umumnya sama dengan yang diberikan kepada wanita yang tidak hamil. Penting untuk diingat bahwa kemoterapi dan bedah ditunda hingga trimester kedua, dan radioterapi adjuvan ditunda hingga setelah persalinan. Penundaan harus dihindari

karena risiko metastasis meningkat dengan setiap beberapa bulan sebesar 5 hingga 10 persen.¹

Kemoterapi biasanya diberikan pada kanker payudara dengan nodus positif dan negatif. Pada wanita premenopause, tingkat kelangsungan hidup dengan pendekatan ini ditingkatkan, bahkan jika nodus limfe bebas kanker. Untuk penyakit dengan nodus positif, kemoterapi dengan beberapa agen dimulai jika persalinan tidak diantisipasi dalam beberapa minggu. Saat ini, digunakan cyclophosphamide, doxorubicin, dan cisplatin (Euhus, 2016). Jika digunakan agen berbasis antrasiklin seperti doxorubicin, echokardiografi maternal sebelum terapi dilakukan karena adanya kardi toksisitas yang terkait.¹

Kemoterapi adjuvan tidak menjadi kontraindikasi selama kehamilan dan harus dipertimbangkan pada wanita dengan tumor > 1 hingga 2 cm atau yang ditemukan memiliki keterlibatan kelenjar getah bening. Penggunaan uji gen seperti Oncotype Dx sering digunakan untuk menentukan potensi manfaat/peran terapi adjuvan pada pasien nonhamil dengan tumor reseptor estrogen-positif dan kelenjar getah bening reseptor estrogen-negatif; namun, penggunaan mereka belum dievaluasi dalam PABC. Pertimbangan echokardiogram sebelum kemoterapi berbasis antrasiklin disarankan.¹¹

Kemoterapi neoadjuvan harus dipertimbangkan untuk pengobatan pasien yang memiliki tumor payudara besar di mana pengangkatan massa akan sulit dilakukan tanpa melakukan mastektomi atau jika pasien tidak ingin melakukan mastektomi. Perawatan neoadjuvan biasanya melibatkan 4 hingga 6 bulan terapi. Bedah dapat dilakukan pada akhir pengobatan ini atau dapat ditunda hingga setelah persalinan tetapi sebaiknya tidak dilakukan dalam 3 hingga 4 minggu setelah kemoterapi karena risiko neutropenia pada ibu dan janin. PABC sama sensitif terhadap kemoterapi seperti PABC dan sebagian besar studi menyarankan bahwa taxane harus menjadi bagian dari rejimen kemoterapi neoadjuvan untuk PABC. Selama kehamilan, dosis tidak boleh berbeda dari yang digunakan di luar kehamilan, meskipun data farmakokinetik dan farmakodinamik yang sedikit tersedia selama kehamilan. Trastuzumab adalah antibodi monoklonal IgG yang mengarahkan onkogen HER2. Penambahan trastuzumab ke kemoterapi telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker payudara

dengan tumor yang mengungkapkan berlebihan HER2, baik dalam pengaturan adjuvan maupun metastasis, tetapi profil keamanan trastuzumab selama kehamilan awal tidak jelas. Namun, IgG biasanya tidak menyeberangi plasenta meskipun telah dikaitkan dengan oligohidramnios. Pemantauan janin selama kemoterapi diperlukan karena risiko IUGR dan persalinan prematur. Dengan demikian, kami menyimpulkan bahwa kanker payudara pada pasien hamil harus diobati sama seperti pasien yang tidak hamil, kecuali bahwa kemoterapi dan bedah harus ditunda hingga trimester kedua dan radioterapi harus ditunda hingga setelah persalinan, jika memungkinkan.¹¹

Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Hasil pemeriksaan imunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan.¹²

Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (first line) adalah:¹²

1) CMF

Cyclophosphamide 100 mg/m², hari 1 s/d 14 (oral) (dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 dan 8)

Methotrexate 50 mg/m² IV, hari 1 dan 8 Fluoro-uracil 500 mg/m² IV, hari 1 dan 8

Interval 3-4 minggu, 6 siklus

2) CAF

Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1

Doxorubin 50 mg/m², hari 1

Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

3) CEF

Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1

Epirubicin 70 mg/m², hari 1

Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

Regimen Kemoterapi lainnya seperti:

1) AC

Adriamicin 80 mg/m², hari 1

Cyclophosphamide 600 mg/m², hari 1

Interval 3-4 minggu, 4 siklus

2) TA (Kombinasi Taxane – Doxorubicin)

Paclitaxel 170 mg/m², hari 1 Doxorubin 90 mg/m², hari 1 atau

Docetaxel 90 mg/m², hari 1

Doxorubin 90 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu/21 hari, 4 siklus

3) ACT TC

Cisplatin 75 mg/m² IV, hari 1

Docetaxel 90 mg/m², hari 1 Interval 3 minggu/21 hari, 6 siklus

Pilihan kemoterapi untuk kelompok HER2 negatif adalah dose dense AC + paclitaxel atau docetaxel cyclophosphamide. Pilihan kemoterapi untuk HER2 positif adalah AC + TH atau TCH.

Masa Peripartum dan Laktasi

Secara umum, disarankan untuk tidak menyusui selama menjalani pengobatan kemoterapi. Agen yang paling umum digunakan untuk kanker ovarium epitel meliputi cisplatin, carboplatin, dan paclitaxel. Ketika diberikan secara sistemik kepada wanita yang menyusui, cisplatin telah ditemukan dalam ASI dalam konsentrasi berkisar dari 0% hingga 10% dari kadar serum ibu dan berkorelasi dengan dosis sistemik. Tidak ada data yang tersedia tentang ekskresi carboplatin atau paclitaxel ke dalam ASI. Secara teoritis, paclitaxel dapat diekskresikan ke dalam ASI karena sifatnya yang lipofilik. Untuk pengobatan tumor sel germinal ovarium, disarankan kombinasi bleomisin, etoposide, dan cisplatin. Etoposide juga diekskresikan ke dalam ASI, meskipun kadar pada bayi belum terdokumentasi. Rekomendasi adalah menahan diri dari menyusui setidaknya selama 24 jam setelah menerima dosis 80 mg/m². Jika digunakan dosis

yang lebih tinggi, menahan diri dari menyusui selama periode yang lebih lama disarankan. Tidak ada informasi yang tersedia mengenai bleomisin atau vinblastin dan laktasi.² Obat lain yang jarang digunakan untuk pengobatan kanker ginekologi selama kehamilan adalah yang digunakan untuk penyakit trofoblas gestasional. Informasi tentang obat-obatan untuk regimen ini terbatas. Siklofosamid diekskresikan dalam bentuk tidak termetabolisme dalam waktu 1 hingga 6 jam setelah menerima infus intravena. Laporan kasus menunjukkan kemungkinan terjadinya neutropenia dan trombositopenia pada bayi yang disusui selama pengobatan dengan siklofosamid. Metotreksat telah ditemukan dalam ASI, meskipun kadar bervariasi dari tidak ada hingga rendah. Dalam satu laporan, dosis 22,5 mg per hari menghasilkan kadar ASI sebesar 2,7 µg/L pada hari ke-2 dan hari ke-3 pengobatan. Jika laktasi dilakukan selama penggunaan metotreksat, bayi yang disusui harus dipantau dengan melakukan pemeriksaan darah lengkap dan diferensial mingguan.¹¹

Kesuburan dan Kehamilan Setelah Terapi Kanker

Onco-Fertility adalah disiplin yang sedang berkembang untuk menjaga kesuburan pada orang dewasa muda yang didiagnosis dengan kanker. Kesuburan dapat berkurang setelah kemoterapi atau radioterapi. Konseling sebaiknya dilakukan sebelum pengobatan kanker, dan panduan telah dikembangkan oleh American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (2018) dan kelompok-kelompok utama lainnya. Sebelum terapi, kriopreservasi embrio atau oosit adalah pilihan yang diakui. Kriopreservasi jaringan ovarium tersedia dalam pengaturan penelitian (American Society for Reproductive Medicine, 2013a, b, 2014).¹

Jika radioterapi panggul direncanakan, transposisi bedah memindahkan ovarium dan pasokan darah utama utuh mereka keluar dari panggul. Ovarium kemudian dipasang pada dinding perut lateral pada situs 3 hingga 4 cm di atas level pusar. Klip logam ditempatkan untuk membantu mengidentifikasi ovarium dalam pencitraan masa depan. Dalam satu tinjauan, pelestarian fungsi dilaporkan sekitar 65 hingga 94 persen, tergantung pada jenis radioterapi.¹

Dalam memberi konseling kepada penyintas kanker, bukti menunjukkan bahwa paparan kebanyakan agen radioterapi atau kemoterapi tidak secara signifikan

meningkatkan risiko anomali kongenital atau penyakit genetik pada keturunan mereka . Pada mereka yang diobati sebagai anak-anak, kemoterapi tidak menunjukkan kaitan yang konsisten dengan hasil obstetrik yang buruk . Data terbatas pada mereka yang diobati sebagai orang dewasa, dan beberapa studi menunjukkan angka yang sedikit lebih tinggi untuk kelahiran prematur dan persalinan caesar.¹

BAB V

PENUTUP

Modul ini disusun untuk proses pembelajaran bagi pengembangan dan pencapaian kompetensi Onkologi dan Kemoterapi di Bidang Obstetri dan Ginekologi. Melalui sesi pembelajaran di dalam kelas dan praktik dalam situasi yang sesungguhnya terkait dengan standar keilmuan dan praktik terbaik agar tujuan pembelajaran dapat dicapai dalam waktu yang telah dialokasikan dan tingkatan kompetensi sesuai dengan yang disyaratkan. Dalam modul ini di terapkan metode Interprofesional dalam pelaksanaannya agar Pendidikan interprofesi (*Interprofessional Education*, selanjutnya disingkat IPE) merupakan upaya strategis untuk mempersiapkan peserta didik dalam menghadapi masalah kesehatan yang kompleks serta perkembangan teknologi bidang kesehatan yang pesat. Pendidikan interprofesi merupakan aplikasi konsep pendidikan kolaborasi yang mencakup banyak aspek didalamnya, antara lain kerjasama dalam tim, komunikasi inter dan antarprofesi dan pemahaman peran dan tugas setiap profesi. Dalam memberikan pelayanan terhadap asuhan persalinan syariah dibutuhkan komunikasi dari berbagai pihak dan disinilah peran penting dari IPE sehingga pasien mendapat penanganan yang cepat dan tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno JSD. Williams Obstetrics 26th Edition. Vol. 6. 2022. 128 p.
2. Ko EM, Le L Van. Chemotherapy for Gynecologic Cancers Occurring During Pregnancy. 2011;66(5):291–8.
3. Hermanto A, Sukartini T, Esti Y. DOI: <http://dx.doi.org/10.33846/sf11401> Terapi Non Farmakologis untuk Mengurangi Kecemasan pada Pasien Kanker dengan Kemoterapi: 2020;11(6):334–7. Available from: <https://forikes-ejournal.com/index.php/SF/article/view/sf11401/0>
4. Herfiana S, Arifah S. Dampak Fisiologis Kemoterapi Pada Anak Dengan Leukemia di Rumah Sakit. J Ber Ilmu Keperawatan. 2019;12(1):1–6.
5. Febriani A, Rahmawati Y. Efek Samping Hematologi Akibat Kemoterapi dan Tatalaksananya. J Respirasi. 2019;5(1):22.
6. Dewi RK. Hubungan Kepatuhan Menjalani Kemoterapi dengan Kualitas Hidup Pasien Kanker Payudara di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. J Ilm Kesehatan Masy Media Komun Komunitas Kesehat Masy. 2020;12(4):158–63.
7. Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(12):725–41.
8. Sheard R. Understanding chemotherapy: A guide for people with cancer, their families and friends. Cancer Council Australia. 2020;
9. Team RK. Panduan Kemoterapi RSUD Kraton Kabupaten Pekalongan. 2019;
10. Zhang QY, Wang FX, Jia KK, Kong LD. Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. Front Pharmacol. 2018;9(NOV).
11. Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in Pregnancy. 2011;54(4):602–18.
12. Indonesia KMKR. tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Kanker Payudara. Transcommunication [Internet]. 2018;53(1):1–8. Available from: <http://www.tfd.org.tw/opencms/english/about/background.html> <http://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001> <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055> <https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006> <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.04.024>