

**PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
KANKER GINEKOLOGI**

**HOGI**

**2018**



## DAFTAR KONTRIBUTOR

Prof. dr. Suhatno, SpOG(K)  
Prof. dr. Herman Susanto, SpOG(K)  
Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG(K)  
Prof. dr. M. Fauzie Sahil, SpOG(K)  
dr. Sunjoto, SpOG(K)  
Dr. dr. Laila Nuranna, SpOG(K)  
dr. Agustria Zainu Saleh, SpOG(K)  
Dr. dr. Supriadi Gandamihardja, SpOG(K)  
dr. Sigit Purbadi, SpOG(K)  
Dr. dr. Poedjo Hartono, SpOG(K)  
Dr. dr. Maringan DL Tobing, SpOG(K)  
dr. John S. Khoman, SpOG(K)  
dr. Deri Edianto, Mked(OG), SpOG(K)  
dr. Rizal Sanif, MARS, SpOG(K)  
Dr. dr. Brahmana Askandar, SpOG(K)  
Dr. dr. Yudi Mulyana Hidayat, SpOG(K)  
Dr. dr. Hariyono Winarto, SpOG(K)  
Dr. dr. Gatot Purwoto, SpOG(K)  
dr. Irawan Sastradinata, MASR, SpOG(K)  
dr. Ali Budi Harsono, SpOG(K)  
dr. Gatot NAW, SpOG(K)  
dr. Andi Darma Putra, SpOG(K)  
dr. Sarah Dina, Mked(OG), SpOG(K)  
Dr. dr. Fitriyadi Kusuma, SpOG(K)  
dr. Triskawati Indang Dewi, SpOG(K)  
dr. Roy Yustin Simanjuntak, SpOG(K)  
dr. Dodi Suardi, SpOG(K)  
Dr. dr. Tofan Widya Utami, SpOG(K)  
dr. Riza Rivany, SpOG(K)  
dr. Patiyus Agustiansyah, MARS, SpOG(K)

dr. Cut Adeya Adella, SpOG(K)  
Dr. dr. Wita Saraswati, SpOG(K)  
dr. Indra Yulianti, SpOG(K)  
dr. T. Dewi Anggraeni, SpOG(K)  
dr. Kartiwa Hadi Nuryanto, SpOG(K)  
dr. Siti Salima, SpOG(K)  
dr. Amirah Novaliani, SpOG(K)  
dr. Pungky Mulawardhana, SpOG(K)  
dr. Andi Kurniadi, SpOG(K). MKes  
dr. Primandono Perbowo, SpOG(K)  
dr. Muhammad Rizki Yaznil, SpOG(K)

## **DAFTAR ISI**

- I. KANKER SERVIKS**
- II. KANKER ENDOMETRIUM**
- III. KANKER OVARIUM**
- IV. TUMOR TROFOBLAS GESTASIONAL**

# **Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran KANKER SERVIKS**

**HOGI**

**2018**



## **DAFTAR KONTRIBUTOR**

Prof. dr. Suhatno, SpOG(K)  
dr. Sunjoto, SpOG(K)  
Dr. dr. Poedjo Hartono, SpOG(K)  
Dr. dr. Brahmana Askandar, SpOG(K)  
Dr. dr. Wita Saraswati, SpOG(K)  
dr. Indra Yuliati, SpOG(K)  
dr. Pungky Mulawardhana, SpOG(K)  
dr. Primandono Perbowo, SpOG(K)

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul</b>	<b>0</b>
<b>Daftar Tim Penyusun</b>	<b>1</b>
<b>Daftar Isi</b>	<b>2</b>
<b>Daftar Tabel</b>	<b>4</b>
<b>Daftar Singkatan</b>	<b>5</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang	6
B. Permasalahan	6
C. Tujuan	7
D. Sasaran	7
<b>BAB II. METODOLOGI</b>	
A. Penelusuran Kepustakaan	8
B. Penilaian-Telaah Kritis Pustaka	8
C. Peringkat Bukti ( <i>Hierarchy of Evidence</i> )	8
D. Derajat Rekomendasi	9
<b>BAB III. DEFINISI, FAKTOR RISIKO, ETIOLOGI, PENAPISAN, DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI</b>	
A. Definisi	10
B. Etiologi	10
C. Faktor Risiko	11
D. Penapisan	11
E. Diagnosis	14
F. Klasifikasi	15
<b>BAB IV. PENATALAKSANAAN</b>	
A. Kanker serviks mikroinvasif	18
B. Kanker serviks makroskopis	18
C. Kanker serviks dengan kondisi khusus	21
<b>BAB V. PROGNOISIS &amp; FOLLOW UP</b>	<b>23</b>

<b>BAB VI. KESIMPULAN &amp; REKOMENDASI</b>	25
A. Diagnosis dan pemeriksaan Pre-terapi	25
B. Tatalaksana Kanker Serviks	25
C. Tatalaksana Kanker Serviks dengan kondisi khusus	26
D. <i>Follow up</i> dan rekurensi	27
<b>Wewanti (<i>Disclaimer</i>)</b>	28
<b>Daftar Pustaka</b>	29



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rekomendasi skrining serviks ( <i>ACOG/ American College of Obstetricians and Gynecologists</i> ).	8
Tabel 2. Sistem Penetapan Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan FIGO 2009.	10

## DAFTAR SINGKATAN

- ACOG : *American College of Obstetricians and Gynecologists*  
ASGO : *Asian Society of Gynecological Oncology*  
DNA : *Deoxyribo Nucleic Acid*  
ESGO : *European Society of Gynecological Oncology*  
EUA : *Evaluation Under Anesthesia*  
FIGO : *International of Gynecology and Obstetrics*  
HPV : *Human Papilloma Virus*  
IAHPC : *International Association of Hospice and Palliative Care*  
IAP : *International Academy of Pathology*  
IARC : *International Agency for Research on Cancer*  
IVA : *Inspeksi Visual Asetat*  
IGCS : *International Gynecologic Cancer Society*  
ISSTD : *International Society of the Study of Trophoblastic Diseases*  
KGB : *Kelenjar Getah Bening*  
LVSI : *Lymph Vascular Space Involvement*  
PNPK : *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran*  
PPK : *Panduan Praktik Klinis*  
SGO : *Society of Gynecologic Oncology*  
UICC : *Union for International Cancer Control*  
WHO : *World Health Organization*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Kanker serviks adalah kanker wanita tersering nomor 3 dari segi insiden (527.600 kasus baru) dan mortalitas (265.700 kematian) di seluruh dunia, setelah kanker payudara dan kolorektal. Kanker ini menempati urutan ke 2 paling sering dan urutan ke 3 sebagai penyebab kematian akibat kanker pada wanita di negara berkembang. Hampir 90% kematian karena kanker serviks terjadi pada populasi masyarakat dengan ekonomi lemah, dimana akses skrining dan pencegahan kanker serviks sangat terbatas.<sup>1</sup>

Angka kejadian kanker serviks di Indonesia pada tahun 2012 sebesar 20.928 kasus dengan angka kematian sebanyak 9.498. Kebanyakan pasien datang pada stadium lanjut yaitu stadium IIB-IVB, sebanyak 66,4%.

*Human Papilloma Virus* (HPV) sangatlah penting pada perkembangan neoplasma serviks dan bisa dideteksi pada 99,7% kasus kanker serviks.<sup>2</sup> Tipe histologi dari kanker serviks terbanyak adalah karsinoma sel skuamous (69% dari kanker serviks) dan adenokarsinoma (25%).<sup>3</sup>

Mayoritas kanker serviks terdiagnosis pada stadium lanjut (stadium IIB-IIIIB), dimana keberhasilan terapi sangat tergantung dari ketersediaan radioterapi dan kemoterapi. Deteksi dini lesi dan pencegahan lesi pra kanker serviks memiliki peranan penting dalam penurunan kejadian kanker serviks ke depan.

### **B. Permasalahan**

1. Kanker serviks merupakan salah satu kanker wanita dengan angka kejadian dan angka kematian tertinggi di dunia.
2. Angka kejadian dan angka kematian akibat kanker serviks sangat tinggi di Indonesia, pada tahun 2012 tercatat ada 20.928 kasus baru dan 9.498 kematian akibat kanker serviks.
3. Belum ada panduan nasional penanganan kanker serviks di Indonesia

4. Akibat yang ditimbulkan oleh kanker serviks bukan hanya masalah kedokteran yang kompleks baik jangka pendek maupun jangka panjang, namun juga masalah ekonomi yang besar.

### **C. Tujuan**

#### **1. Tujuan umum**

Berkontribusi dalam penanganan dan penurunan morbiditas mortalitas akibat kanker serviks

#### **2. Tujuan khusus**

- a. Membuat rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu para praktisi dalam melakukan diagnosis, evaluasi dan tatalaksana kanker serviks.
- b. Memberi rekomendasi bagi rumah sakit/ penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

### **D. Sasaran**

1. Semua tenaga medis yang terlibat dalam penanganan kasus kanker serviks, di bawah koordinasi seorang konsultan ginekologi onkologi.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

## **BAB II**

### **METODOLOGI**

#### **A. Penelusuran Kepustakaan**

Penelusuran bukti ilmiah berupa uji klinis, meta-analisis, uji kontrol teracak samar, dilakukan secara sistematis menggunakan kata kunci “cervical cancer, diagnosis and treatment” secara online pada Pubmed, Medline, dan Cochrane, serta mengacu pada panduan penatalaksanaan oleh FIGO (*International of Gynecology and Obstetrics*), WHO (*World Health Organization*), UICC (*Union for International Cancer Control*), IGCS (*International Gynecologic Cancer Society*), ASGO (*Asian Society of Gynecological Oncology*), ESGO (*European Society of Gynecological Oncology*), SGO (*Society of Gynecologic Oncology*), ISSD (*International Society of the Study of Trophoblastic Diseases*), IARC (*International Agency for Research on Cancer*), IAP (*International Academy of Pathology*), dan IAHPIC (*International Association of Hospice and Palliative Care*) yang berlaku dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

#### **B. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka**

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh para pakar dalam bidang Onkologi Ginekologi, Patologi, Radiologi, Radioterapi, dan Hematologi Onkologi.

#### **C. Peringkat bukti (*hierarchy of evidence*)**

Peringkat bukti ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* sebagai berikut:

- IA Metaanalisis, uji klinis
- IB Uji klinis yang besar dengan validitas yang baik
- IC *All or none*
- II Uji klinis tidak terandomisasi
- III Studi observasional (kohort, kasus kontrol)
- IV Konsensus dan pendapat ahli

#### **D. Derajat Rekomendasi**

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi dibuat sebagai berikut:

- 1) Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA atau IB
- 2) Rekomendasi B bila berdasar pada bukti level IC atau II
- 3) Rekomendasi C bila berdasar pada bukti level III atau IV

### **BAB III**

## **DEFINISI, ETIOLOGI, FAKTOR RISIKO, PENAPISAN, DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI**

#### **A. DEFINISI**

Serviks adalah bagian paling bawah dari rahim, berbentuk silinder dan berhubungan dengan vagina. Kanker serviks adalah keganasan pada serviks yang disebabkan oleh infeksi HPV grup onkogenik risiko tinggi; terutama HPV 16 dan 18 serta filogeniknya. Lebih dari 95% kanker serviks adalah tipe epithelial yang terdiri atas jenis karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma.

Kanker serviks dapat berasal dari mukosa permukaan serviks atau dari dalam kanal serviks (endoserviks). Kanker ini dapat tumbuh secara lokal dan kemudian meluas ke arah rahim, vagina, jaringan paraserviks dan organ panggul.

Kanker serviks dapat menyebar ke KGB (Kelenjar Getah Bening) regional dan kemudian dapat juga menyebar melalui peredaran darah menuju organ jauh. Studi pada *Sentinel lymph nodes* menunjukkan bahwa serviks mengalami drainase ke KGB tingkat 1 yaitu: iliaka eksterna (43%), obturator (26%) dan parametrium (21%), dan kemudian akan mengalami drainage ke KGB iliaka komunis dan pada akhirnya KGB para aorta. Lokasi paling sering dari terjadinya penyebaran jauh meliputi KGB para aorta, KGB mediastinal, KGB supraklavikula, paru-paru, liver dan tulang.

#### **B. ETIOLOGI**

HPV tipe onkogenik diyakini sangat penting dalam perkembangan neoplasma serviks, dan dapat dideteksi pada 99,7% kanker serviks.

Ada 4 langkah utama perkembangan kanker serviks:

- infeksi HPV onkogenik pada epitel metaplasia dari zona transformasi serviks.
- Infeksi HPV persisten
- Perkembangan klon sel epitel dari infeksi virus persisten menuju pra kanker
- Perkembangan menjadi kanker dan invasi melalui membran basalis

Infeksi HPV genital sangatlah umum, tidak menimbulkan gejala dan sering terjadi walau kanker serviks yang terjadi akibatnya hanya terjadi pada sebagian kecil wanita.

Diperkirakan bahwa 75-80% wanita yang aktif seksual akan pernah mengalami infeksi HPV sebelum usia 50 tahun

Diantara 40 jenis tipe HPV genital yang diidentifikasi, ada 15 tipe yang merupakan onkogenik. HPV subtipe 16 dan 18 ditemukan berada pada lebih dari 70% kanker serviks. Kebanyakan infeksi HPV bersifat sementara, keberadaan virus itu sendiri tidak cukup untuk menyebabkan terjadinya neoplasia serviks. Ketika infeksi HPV terjadi persisten, waktu yang diperlukan dari infeksi pertama untuk berkembang menjadi CIN dan pada akhirnya kanker invasif, memakan waktu rata-rata 15 tahun, walaupun ada banyak laporan kasus dimana perkembangan yang lebih cepat terjadi.

### **C. FAKTOR RISIKO**

Kebanyakan faktor risiko kanker serviks berhubungan dengan peningkatan risiko terjangkitnya HPV atau penurunan respon imun terhadap infeksi HPV, termasuk antara lain:

- hubungan seksual dini – wanita yang menjalani hubungan seksual awal < 18 tahun memiliki risiko 2x lipat, sedangkan usia 18-20 tahun memiliki risiko 1,5x lipat dibandingkan dengan wanita yang menjalani hubungan seksual awal > 21 th
- berganti-ganti pasangan – wanita dengan 2 partner seksual akan memiliki risiko 2x lipat, sedangkan wanita dengan 6 atau lebih partner seksual akan memiliki risiko 3x lipat dibandingkan wanita dengan 1 partner seksual
- riwayat penyakit menular seksual
- kondisi immunosupresi (HIV, penggunaan obat immunosupresi)
- sosio ekonomi rendah
- merokok

### **D. PENAPISAN**

Pada tahap/stadium awal (pra kanker) tidak ada gejala yang jelas, namun setelah berkembang menjadi kanker timbul gejala-gejala keputihan yang tidak sembuh walaupun sudah diobati, keputihan yang keruh dan berbau busuk, perdarahan setelah berhubungan seksual, perdarahan di luar siklus haid dan lain-lain. Pada stadium lanjut dimana sudah terjadi penyebaran ke organ-organ sekitar mungkin terdapat keluhan nyeri daerah panggul, sulit berkemih, buang air besar berdarah dan lain-lain.



*Pap smear* merupakan salah satu pemeriksaan sitologi yang dapat mendeteksi adanya perubahan-perubahan sel serviks yang abnormal, yaitu suatu pemeriksaan dengan mengambil lendir pada serviks dengan spatula kemudian dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop.

Saat ini telah ada teknik *thin prep (liquid base cytology)*, merupakan metoda *pap smear* yang dimodifikasi yaitu sel usapan serviks dikumpulkan dalam cairan dengan tujuan untuk menghilangkan kotoran, darah, lendir serta memperbanyak sel serviks yang dikumpulkan sehingga akan meningkatkan sensitivitas. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan semacam sikat (*brush*) kemudian sikat dimasukkan ke dalam cairan dan *disentrifuge*, sel yang terkumpul diperiksa dengan mikroskop.

*Pap smear* hanyalah sebatas skrining, bukan diagnosis adanya kanker serviks. Jika ditemukan hasil *pap smear* yang abnormal, maka dilakukan pemeriksaan standar berupa kolposkopi. Kolposkopi merupakan pemeriksaan dengan pembesaran (4-10x) yang digunakan untuk mengamati secara langsung permukaan serviks dan bagian serviks yang abnormal. Dengan kolposkopi akan tampak jelas lesi-lesi pada permukaan serviks, kemudian dilakukan biopsi terarah pada lesi-lesi tersebut.

IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) tes merupakan alternatif skrining untuk kanker serviks. Tes sangat mudah dan praktis dilaksanakan, sehingga dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan non dokter ginekologi, bidan praktek dan tenaga kesehatan yang terlatih dan berkompeten. Prosedur pemeriksaannya sangat sederhana, permukaan serviks diolesi dengan asam asetat 3-5%, sehingga akan tampak bercak-bercak putih pada permukaan serviks yang abnormal (acetowhite positif).

Pemeriksaan HPV DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) baik secara *Hybrid capture* atau *genotyping* dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan virus HPV terutama yang *high risk*. Pemeriksaan HPV memiliki beberapa peran dalam penapisan kanker serviks, antara lain: meningkatkan *negative predictive value*, memberikan hasil prediksi lesi pra kanker lebih baik, dan lebih obyektif dibanding pemeriksaan sitologi saja (sebagai penapisan kanker serviks).

Tabel 1 Rekomendasi skrining serviks (ACOG/ *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

JENIS PEMERIKSAAN DAN USIA	FREKUENSI
Pap smear untuk wanita > 20 Tahun	Setiap 1-3 tahun sekali
Pemeriksaan HPV DNA untuk wanita > 30 tahun	Setiap 1-3 tahun sekali
Pemeriksaan <i>co testing</i> Pap smear + HPV DNA untuk wanita > 30 tahun	Setiap 1-3 tahun sekali
IVA untuk wanita > 20 tahun	Setiap 1-3 tahun sekali

> 65 tahun tidak memerlukan skrining, jika hasil 2 kali pemeriksaan skrining sebelumnya negatif

Rekomendasi tentang vaksinasi HPV:

- Vaksin dapat diberikan mulai usia 10-55
- Jadwal pemberian : 0, 1, 6 bulan (Bivalent); 0, 2, 6 bulan (Quadrivalent), pemberian ketiga bisa bulan 6-12. Interval minimum antara dosis pertama dan kedua adalah 4 minggu, interval minimum antara dosis kedua dan ketiga adalah 12 minggu.
- Pada usia 9-13 tahun, kedua vaksin dapat diberikan pada 0, 6 bulan (2 kali pemberian)
- Kontra indikasi: Hamil, Terkena Lesi Pra kanker atau kanker terkait HPV, Demam tinggi, Hipersensitivitas thd vaksin
- Boleh diberikan saat laktasi
- Penyimpanan Vaksin : pada suhu 2-8°C (tidak boleh dibekukan)
- Cara pemberian IM (Deltoid)
- Booster : belum diperlukan
- Vaksin pada pria terbukti menurunkan insiden kanker terkait HPV (10-26 th)
- Vaksin pada wanita yang telah terpapar HPV terbukti menurunkan insiden kanker terkait HPV
- Bukan untuk terapi lesi pra kanker atau kanker
- Tidak menggantikan/ mengubah jadwal penapisan

## E. DIAGNOSIS

Diagnosis kanker serviks ditegakkan atas dasar histopatologi spesimen biopsi serviks. Pada stadium awal biasanya belum timbul gejala klinis yang spesifik. Sebagian besar mengeluh keputihan berulang berbau dan bercampur darah. Selain itu, perdarahan sesudah bersenggama yang kemudian berlanjut dalam bentuk perdarahan abnormal. Pada stadium lanjut, sel kanker invasif ke parametrium dan jaringan di rongga pelvis. Hal ini dapat menimbulkan gejala perdarahan spontan dan nyeri panggul; bahkan menjalar ke pinggul dan paha. Beberapa penderita mengeluh nyeri berkemih, kencing berdarah dan perdarahan dari dubur. Metastasis ke KGB inguinal dapat menimbulkan edema tungkai bawah. Invasi dan metastasis dapat menimbulkan penyumbatan ureter distal yang mengakibatkan gejala uremia dan gagal ginjal.

Apabila diagnosis kanker serviks invasif telah ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi maka tahap selanjutnya adalah penentuan stadium (*clinical staging*). Tujuan penetapan stadium adalah untuk menentukan jenis pengobatan dan prognosis. Penentuan stadium kanker serviks ditentukan berdasarkan pemeriksaan klinis (palpasi, inspeksi, kolposkopi, kuret endoserviks, histerokopi, sistoskopi, proktoskopi/sigmoidoskopi, urografi intravena serta foto X paru dan tulang). Evaluasi penentuan stadium dapat juga dilakukan di bawah pengaruh anestesi (EUA/ *Evaluation Under Anesthesia*). CT scan, MRI dan PET scan sangat bernilai untuk perencanaan terapi, dilakukan pada senter tersier agar penatalaksanaan lebih akurat. Jika ada kecurigaan metastasis ke kandung kemih dan rektum dapat dilakukan pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi (*clinical staging*), dan dilakukan biopsi untuk membuktikan adanya keterlibatan organ tersebut. Bila didapatkan pembesaran KGB inguinal atau supraklavikula, dapat dilakukan FNAB. Pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal dan liver juga dilakukan.

Berdasarkan literatur yang ada dan terkini serta *level of evidence* masing-masing pernyataan, direkomendasikan penatalaksanaan kanker serviks sebagai berikut :

1. MRI merupakan pencitraan radiologik terbaik untuk tumor primer lebih dari 10 mm. **(Rekomendasi B).**
2. CT dan/ atau MRI dan/ atau PET dapat memberikan informasi tentang status KGB dan penyebaran sistemik. Adanya lesi yang tampak pada pemeriksaan PET harus dibuktikan dengan pemeriksaan histologi untuk membuktikan adanya

metastasis. **(Rekomendasi B)**.

3. Bila dibandingkan dengan evaluasi secara radiologik, maka diseksi kelenjar paraaorta lebih akurat dalam menilai adanya keterlibatan KGB para aorta tersebut. **(Rekomendasi B)**. Evaluasi status KGB para aorta dapat memberikan informasi tentang prognosis dan menjadi acuan seberapa luas area radioterapi.

Diagnosis stadium IA1 dan IA2 didasarkan dari pemeriksaan mikroskopis jaringan konisasi, atau spesimen histerektomi atau trakelektomi yang mencakup semua lesi. Status LVSI (*Lymph Vascular Space Involvement*) tidak mengubah stadium tetapi dicatat secara spesifik karena dapat mempengaruhi terapi. Perluasan kanker ke corpus uteri tidak mempengaruhi stadium.

Pada kasus dimana tindakan dilakukan tindakan operasi, spesimen patologi dapat menilai luas penyakit, tetapi tidak dapat mengubah stadium klinis. Stadium ditentukan saat diagnosis primer dan tidak berubah bahkan saat terjadi kekambuhan.

## F. KLASIFIKASI

Sistem penetapan stadium FIGO 2009 (Tabel 1) dinilai berdasarkan pemeriksaan klinis.<sup>4</sup> Pemeriksaan ginekologi yang menyeluruh sangat penting dalam menentukan stadium FIGO, pemakaian anestesi selama pemeriksaan dapat dilakukan bila terjadi keraguan dalam penentuan stadium

Tabel 2 Sistem Penetapan Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan FIGO 2009.

Stadium	Kriteria
I	Kanker terbatas pada serviks, penyebaran ke korpus uteri tidak dinilai secara khusus
IA	Mikroskopik karsinoma invasif, kedalaman invasi stroma < 5 mm dan lebar $\leq 7$ mm.
IA1	Invasi stroma kedalaman $\leq 3$ mm dan lebar $\leq 7$ mm
IA2	Invasi stroma kedalaman antara 3 -5 mm dan lebar $\leq 7$ mm.
IB	Secara klinis lesi tampak terbatas pada cervix uteri atau lesi mikroskopis yang lebih dari stadium IA
IB1	Ukuran tumor $\leq 4$ cm
IB2	Ukuran tumor > 4 cm

II	Kanker invasi keluar uterus tetapi tidak mencapai 1/3 vagina distal, dan tidak mencapai dinding panggul
IIA	Kanker invasi keluar uterus tetapi tidak mencapai 1/3 vagina distal dan tanpa keterlibatan parametrium.
IIA1	Ukuran tumor $\leq$ 4 cm
IIA2	Ukuran tumor $>$ 4 cm
IIB	Kanker invasi ke parametrium tetapi belum mencapai dinding panggul
III	Kanker invasi ke dinding pelviks dan atau mencapai 1/3 distal vagina
IIIA	Kanker invasi ke 1/3 distal vagina
IIIB	Kanker invasi ke dinding lateral panggul, atau menyebabkan hidronefrosis/ gangguan ginjal
IV	Kanker invasi ke luar pelvis mayor dan atau invasi ke mukosa kandung kemih dan/atau mukosa rektum
IVA	Kanker invasi ke kandung kemih dan/atau mukosa rektum
IVB	Kanker menyebar ke organ jauh

Diagnosis Banding:

Kanker endometrium (terutama stadium II)

Servisititis kronis

Semua kanker harus diverifikasi secara mikroskopis, kasus kanker diklasifikasikan sebagai kanker serviks bila pertumbuhan primernya berasal dari serviks (Pemeriksaan imunohistokimia dapat dilakukan untuk memastikan asal kanker).

Klasifikasi Histopatologi

Skamosa (keratinizing, non-keratinizing; verrucous)

Adenocarcinoma

Adenoskuamosa

Lain-lain

## Diferensiasi Histopatologi

Gx – Diferensiasi tidak dapat dinilai;

G1 – Diferensiasi baik;

G2 – Diferensiasi sedang;

G3 – Diferensiasi buruk.

## **BAB IV**

### **PENATALAKSANAAN**

Biopsi tumor dapat dilakukan oleh spesialis obstetri ginekologi, selanjutnya konsultasi dengan konsultan ginekologi onkologi.

#### **A. Kanker Serviks mikroinvasif**

##### **Stadium IA1**

Konisasi adalah pilihan terapi utama pada stadium IA1. Bila pasien tidak menghendaki untuk hamil lagi, maka dapat dipertimbangkan histerektomi total (secara laparotomi, vaginal maupun laparoskopi).<sup>5</sup>

*Follow up* pasca terapi dengan Pap smear dilakukan setiap 3 bulan selama 2 tahun, kemudian setiap 6 bulan pada 3 tahun berikutnya. Bila *follow up* normal selama 5 tahun, maka tidak lagi diperlukan tindakan deteksi adanya kekambuhan. **(Rekomendasi C)**.

##### **Stadium IA2**

Pada stadium ini, angka kejadian metastasis kelenjar getah bening pelvis meningkat (3,2%) oleh karena itu harus dilakukan diseksi kelenjar getah bening pelvis. Terapi yang direkomendasikan adalah histerektomi radikal tipe 2 dengan limfadenektomi kelenjar getah bening pelvis.

Bila fungsi reproduksi masih diperlukan, pilihan terapi adalah :

1. Konisasi serviks dengan limfadenektomi pelvik, atau
2. Trakhelektomi radikal (abdominal, vaginal atau laparoskopi) dan limfadenektomi pelvik.<sup>6</sup>

*Follow up* pasca terapi sama dengan stadium IA1

#### **B. Kanker Serviks makroskopis**

##### **Stadium IB-IIA**

Terapi pembedahan untuk stadium IB-IIA adalah *modified* histerektomi radikal tipe 2 atau histerektomi radikal tipe 3 (laparotomi atau laparoskopi) dan limfadenektomi pelvis. **(Rekomendasi B)**.<sup>8</sup>

Resiko kekambuhan setelah operasi radikal meningkat dengan adanya KGB positif, parametrium positif, atau tepi irisan positif. Pemberian kemoradiasi/ radiasi sebagai terapi ajuvan (golongan platinum) akan memperbaiki “*overall survival*”, “*progression-free survival*” dan rekurensi baik lokal maupun jauh dibandingkan dengan pemberian radiasi pelvik saja. **(Rekomendasi B).** <sup>12</sup>

Terapi ajuvan dengan radiasi (dengan/ tanpa kemoterapi) dapat memberikan keuntungan pada kasus adenokarsinoma atau adenoskuamosa, karena tingginya angka kekambuhan. **(Rekomendasi C).** <sup>13</sup>

Pasien dengan KGB iliaka komunis atau para aorta yang positif sebaiknya diterapi dengan radiasi dengan lapangan radiasi yang lebih luas baik dengan atau tanpa kemoterapi. **(Rekomendasi C).** <sup>14</sup>

## **Stadium IIB**

Kemoradiasi merupakan terapi standar pada stadium IIB. Kemoradiasi konkuren yang standar termasuk radiasi eksternal dan brakiterapi intrakaviter. Pada kondisi dimana brachytherapy tidak tersedia, pemberian booster radiasi eksternal merupakan pilihan yang dapat diberikan untuk mencapai kontrol lokal. **(Rekomendasi A).** <sup>16</sup>

Dosis radiasi eksternal yang disarankan adalah 45-50 Gy pada 180-200 cGy per fraksi. Pemberian rangkaian radiasi dengan tepat waktu sangatlah penting untuk hasil akhir yang optimal, direkomendasikan bahwa pemberian radiasi eksternal dan brakiterapi diselesaikan dalam 56 hari. <sup>17</sup>

Pemberian kemoradiasi (menggunakan *chemosensitizer*) memberikan *overall survival* dan *disease-free survival* yang lebih baik, menurunkan angka rekurensi lokal dan jauh dibandingkan dengan pemberian radiasi saja.

Pilihan lain adalah pemberian kemoterapi neoajuvan adalah mengecilkan masa tumor sehingga sehingga menjadi operabel. Tujuan lainnya adalah untuk mensterilkan kelenjar getah bening dan parametrium, sehingga dapat mengurangi faktor risiko untuk penggunaan terapi ajuvan setelah pembedahan.

Pada daerah dengan fasilitas radioterapi yang kurang memadai, dapat diberikan kemoterapi neoajuvan sebelum terapi utama. Regimen kemoterapi yang dapat digunakan antara lain kemoterapi kombinasi golongan platinum based, taxan, ifosfamide + uromitexane



### **Stadium IIIA – IVA**

Standar terapi adalah radiasi atau kemoradiasi : radiasi eksternal yang disarankan adalah 45-50 Gy + brachytherapy 2100 cGy atau modifikasi *box system* (bila brachytherapy tidak tersedia) dengan *radiosensitizer*

Eksenterasi pelvik primer dapat dipertimbangkan pada stadium IVA yang belum mengalami perluasan ke dinding pelvik atau ekstra-pelvik. **(Rekomendasi C).**<sup>9</sup>

### **Stadium IVB**

#### **1. Terapi Sistemik**

Kemoterapi merupakan terapi suportif terbaik untuk kanker serviks stadium IVB. Beberapa bukti menyatakan bahwa kemoradiasi konkuren memberikan respons lebih baik daripada kemoterapi sistemik saja. Rencana terapi harus mempertimbangkan fakta bahwa median lama ketahanan hidup untuk stadium IVB adalah 7 bulan.

Walaupun dengan respon yang kurang baik, kemoterapi yang menjadi standart adalah cisplatin. Cisplatin bisa dikombinasikan dengan golongan taxane, topotecan, 5-FU, gemcitabine atau vinorelbine. Kombinasi carboplatin-paclitaxel memberikan hasil yang baik pada beberapa kasus.<sup>20</sup>

Beberapa studi menunjukkan dengan penambahan bevacizumab 15 mg/kgBB pada kemoterapi cisplatin-paclitaxel atau topotecan-paclitaxel, terjadi peningkatan *overall survival* (17 bulan vs 13,3 bulan) dan respon yang lebih baik (48% vs 36%). Pemberian bevacizumab juga dapat meningkatkan insidens hipertensi tingkat 2 atau lebih (25% vs 2%), kejadian tromboemboli tingkat 3 atau lebih (8% vs 1%) dan fistula gastrointestinal tingkat 3 atau lebih (3% vs 0%).<sup>21</sup>

#### **2. Radiasi paliatif untuk gejala lokal**

Radiasi lokal bisa diberikan pada area metastasis yang memberikan gejala, misalnya nyeri yang ditimbulkan akibat pembesaran kelenjar getah bening paraaorta atau supraklavikuler, metastasis tulang dan gejala yang terkait metastasis otak. Biasanya digunakan fraksi tunggal besar, 20 Gy dalam lima fraksi dan 30 Gy dalam 10 fraksi.

#### **3. Penanganan paliatif yang komprehensif**

Pasien kanker serviks yang tak terobati biasanya mengalami gangguan terkait nyeri, gagal ginjal akibat obstruksi ginjal, perdarahan, keputihan yang berbau menyengat, limfedema dan fistula. Penanganan pasien sangat individual tergantung keluhan yang

timbul, demikian pula aspek psikologis dan dukungan pada pasien itu sendiri dan keluarganya. Pemberian morfin oral dapat dijadikan sebagai bagian penting dalam penanganan paliatif.

## **C. Kanker serviks dengan kondisi khusus**

### **1. Kanker serviks yang terdiagnosa pasca operasi**

Kanker serviks yang terdiagnosis pasca histerektomi atas indikasi lain maka PET/ CT atau CT atau MRI dan foto thoraks sebaiknya dilakukan untuk menilai luas dari penyakit. Dapat dilakukan parametrektomi dan limfadenektomi kelenjar getah bening pelvis bilateral sebagai terapi kuratif. Bila terdapat KGB yang sangat dicurigai positif dan infiltrasi parametrium maka radioterapi atau kemoradiasi merupakan pilihan utama. **(Rekomendasi C).**<sup>22</sup>

### **2. Kanker serviks selama kehamilan**

Suatu tim multidisiplin melibatkan ahli obstetri, neonatologi, ahli Jiwa dan penasehat agama disarankan untuk membuat perencanaan terapi individual. Semua rencana harus didiskusikan dengan pasien dan suaminya, dan keinginan pasien harus dihormati.

Secara umum, manajemen kanker serviks selama kehamilan mengikuti prinsip yang sama dengan wanita tidak hamil. Kasus yang didiagnosa sebelum 16-20 minggu harus segera mendapatkan terapi dengan operasi atau kemoradiasi.

Sejak kehamilan trimester kedua dan setelahnya, operasi dan kemoterapi dapat diberikan pada kasus tertentu dengan tetap mempertahankan kehamilannya. **(Rekomendasi C).**

Jika diagnosa dibuat diatas 20 minggu, penundaan terapi merupakan salah satu pilihan pada stadium IA2 dan IB1 tanpa adanya gangguan prognosis dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Saat janin dinyatakan viabel, terapi dengan SC klasik dan diikuti radikal histerektomi dapat dilakukan (secara umum < 34 mgg kehamilan). **(Rekomendasi C).**

Pada stadium yang lebih lanjut, belum diketahui apakah penundaan terapi akan mempengaruhi survival. Jika penundaan terapi direncanakan pada wanita dengan *locally advanced disease*, kemoterapi neoajuvan dapat diberikan untuk mencegah

perkembangan penyakit.

### **3. *Fertility Sparring Management***

Pada wanita penderita kanker serviks dengan usia reproduksi yang masih menginginkan fungsi fertilitas, dapat dilakukan konisasi atau radikal trakelektomi (abdominal/ vaginal).

Konisasi dapat dikerjakan pada:

- Kanker serviks IA1 tanpa LVSI
- Kanker serviks IA2 (dilakukan konisasi dan limfadenektomi pelvis bilateral)

Radikal Trakelektomi dapat dikerjakan dengan syarat:

- Ada keinginan kuat untuk mempertahankan kesuburan
- Usia reproduksi (< 40 th)
- Karsinoma skuamous atau adenokarsinoma; histologi risiko tinggi tidak diperbolehkan (contoh neuroendokrin)
- Stadium IA1 dengan LVSI, IA2, atau IB1
- Masa ukuran  $\leq$  dengan penyebaran endoserviks yang terbatas (dinilai dengan kolposkopi dan MRI)
- Tidak ada penyebaran metastasis KGB (bisa dilakukan laparoskopi limfadenektomi sebelum radikal trakelektomi)
- LVSI adalah faktor risiko untuk kekambuhan KGB, tetapi bukan merupakan kontraindikasi trakelektomi

Rekurensi paska radikal trakelektomi memiliki angka yang serupa dengan paska radikal histerektomi dengan ukuran lesi yang serupa.

## **BAB V**

### **PROGNOSIS DAN *FOLLOW UP***

Dari review sistematis 17 percobaan klinis tentang *follow up* pasien pasca terapi kanker serviks didapatkan waktu median kekambuhan setelah terapi bervariasi antara 7-36 bulan setelah terapi primer.<sup>19</sup>

Pada *Follow Up* dilakukan anamnesa tentang keluhan pasien, pemeriksaan fisik dan ginekologi rutin untuk mendeteksi adanya kekambuhan, efek samping terapi dan juga morbiditas psikoseksual yang mungkin terjadi. Pemeriksaan biopsi jaringan, foto thorax, USG, CT scan, MRI, PET dapat dilakukan apabila didapatkan kecurigaan kekambuhan. **(Rekomendasi D).**

Kekambuhan sentral kecil memiliki potensi kesembuhan yang tinggi, oleh karenanya *follow up* selama 2-3 tahun pasca terapi sangat penting. Sitologi vagina atau serviks rutin tidak meningkatkan deteksi dini kekambuhan penyakit secara signifikan. Pasien bisa kembali kepada jadwal skrining normal setelah bebas penyakit 5 tahun.<sup>19</sup>

Kekambuhan kanker serviks dapat terjadi pada pelvis, paraaorta, pada tempat yang jauh atau kombinasi. Resiko kekambuhan meningkat dengan besarnya masa tumor baik kekambuhan pelvis maupun jauh, mayoritas kekambuhan timbul dalam 3 tahun sejak diagnosis ditegakkan, prognosisnya jelek dan pasien meninggal akibat penyakit yang tidak dapat dikendalikan. Keputusan jenis intervensi yang akan diberikan sangat bergantung pada kondisi pasien, lokasi dan luasnya kekambuhan/ metastasis serta terapi yang sudah diberikan sebelumnya.

Pasien dengan tumor lokal yang ekstensif atau metastasis jauh akan diterapi dengan tujuan paliatif berupa terapi suportif. Untuk pasien dengan status performa yang bagus, percobaan dengan menggunakan terapi sistemik kombinasi platinum dapat dilakukan

Pasien dengan kekambuhan lokal setelah terapi (operasi atau radioterapi) memiliki kemungkinan kesembuhan. Faktor prognostik dikatakan baik bila lesi terisolir di panggul sentral tanpa perluasan ke dinding panggul, suatu interval bebas penyakit yang lama, dan ukuran rekurensi < 3 cm.

Kekambuhan di panggul pasca operasi dapat diterapi dengan kemoradiasi atau eksenterasi panggul. Luas dari penyakit dan keterlibatan KGB pelvis adalah faktor prognostik utama ketahanan hidup. **(Rekomendasi C).**

Eksenterasi panggul dapat menjadi pilihan terapi yang memungkinkan pada pasien yang mengalami kekambuhan pasca radiasi. Kandidat untuk tindakan tersebut adalah pasien tanpa adanya penyebaran intra peritoneal maupun di luar panggul, dan mereka yang memiliki ruangan bebas tumor di sepanjang dinding panggul. **(Rekomendasi C)**. Konseling yang bagus diperlukan karena tingginya morbiditas tindakan ini, dan hanya dilakukan apabila tindakan tersebut dapat dilakukan dengan potensi kesembuhan yang baik.

Setelah panggul, KGB para aorta merupakan lokasi rekurensi kedua yang cukup sering terjadi. Kemungkinan kesembuhan jangka lama dapat dicapai dengan radiasi atau kemoradiasi pada 30% pasien dengan rekurensi yang terisolir KGB para aorta. Pasien yang tidak memiliki gejala dan mengalami kekambuhan > 24 bulan dari terapi utama memiliki hasil akhir yang lebih baik. **(Rekomendasi C)**.

**BAB VI**  
**KESIMPULAN DAN REKOMENDASI**

**A. Diagnosis dan pemeriksaan Pre-terapi**

Tingkat Bukti	Rekomendasi
B	MRI merupakan pencitraan radiologik terbaik untuk tumor primer lebih dari 10 mm.
B	CT dan/ atau MRI dan/ atau PET dapat memberikan informasi tentang status KGB dan penyebaran sistemik. Adanya lesi yang tampak pada pemeriksaan PET harus dibuktikan dengan pemeriksaan histologi untuk membuktikan adanya metastasis.
B	Bila dibandingkan dengan evaluasi secara radiologik, maka diseksi kelenjar paraaorta lebih akurat dalam menilai adanya keterlibatan KGB para aorta tersebut.

**B. Tatalaksana Kanker Serviks**

Tingkat Bukti	Rekomendasi
C	<i>Follow up</i> pasca terapi dengan Pap smear dilakukan setiap 3 bulan selama 2 tahun, kemudian setiap 6 bulan pada 3 tahun berikutnya. Bila <i>follow up</i> normal selama 5 tahun, maka tidak lagi diperlukan tindakan deteksi adanya kekambuhan.
B	Terapi pembedahan untuk stadium IB-IIA adalah <i>modified</i> histerektomi radikal tipe 2 atau histerektomi radikal tipe 3 (laparotomi atau laparoskopi) dan limfadenektomi pelvis.
B	Resiko kekambuhan setelah operasi radikal meningkat dengan adanya KGB positif, parametrium positif, atau tepi irisan positif. Pemberian kemoradiasi/ radiasi sebagai terapi ajuvan (golongan platinum) akan memperbaiki “ <i>overall survival</i> ”, “ <i>progression-free survival</i> ” dan rekurensi baik lokal

maupun jauh dibandingkan dengan pemberian radiasi pelvik saja.

C	Terapi ajuvan dengan radiasi (dengan/ tanpa kemoterapi) dapat memberikan keuntungan pada kasus adenokarsinoma atau adenoskuamosa, karena tingginya angka kekambuhan.
C	Pasien dengan KGB iliaka komunis atau para aorta yang positif sebaiknya diterapi dengan radiasi dengan lapangan radiasi yang lebih luas baik dengan atau tanpa kemoterapi.
A	Kemoradiasi merupakan terapi standar pada stadium IIB. Kemoradiasi konkuren yang standar termasuk radiasi eksternal dan brakiterapi intrakaviter. Pada kondisi dimana brachytherapy tidak tersedia, pemberian booster radiasi eksternal merupakan pilihan yang dapat diberikan untuk mencapai kontrol lokal.
C	Eksenterasi pelvik primer dapat dipertimbangkan pada stadium IVA yang belum mengalami perluasan ke dinding pelvik atau ekstra-pelvik.

### **C. Tatalaksana Kanker Serviks dengan kondisi khusus**

Tingkat Bukti	Rekomendasi
C	Kanker serviks yang terdiagnosis pasca histerektomi atas indikasi lain maka PET/ CT atau CT atau MRI dan foto thoraks sebaiknya dilakukan untuk menilai luas dari penyakit. Dapat dilakukan parametrektomi dan limfadenektomi kelenjar getah bening pelvis bilateral sebagai terapi kuratif. Bila terdapat KGB yang sangat dicurigai positif dan infiltrasi parametrium maka radioterapi atau kemoradiasi merupakan pilihan utama.
C	Sejak kehamilan trimester kedua dan setelahnya, operasi dan kemoterapi dapat diberikan pada kasus tertentu dengan tetap mempertahankan kehamilannya.
C	Jika diagnosa dibuat diatas 20 minggu, penundaan terapi merupakan salah satu pilihan pada stadium IA2 dan IB1 tanpa adanya gangguan prognosis

dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Saat janin dinyatakan viabel, terapi dengan SC klasik dan diikuti radikal histerektomi dapat dilakukan (secara umum < 34 mgg kehamilan).

#### **D. *Follow up* dan rekurensi**

Tingkat Bukti	Rekomendasi
D	Pada <i>Follow Up</i> dilakukan anamnesa tentang keluhan pasien, pemeriksaan fisik dan ginekologi rutin untuk mendeteksi adanya kekambuhan, efek samping terapi dan juga morbiditas psikoseksual yang mungkin terjadi. Pemeriksaan biopsi jaringan, foto thorax, USG, CT scan, MRI, PET dapat dilakukan apabila didapatkan kecurigaan kekambuhan.
C	Kekambuhan di panggul pasca operasi dapat diterapi dengan kemoradiasi atau eksenterasi panggul. Luas dari penyakit dan keterlibatan KGB pelvis adalah faktor prognostik utama ketahanan hidup.
C	Eksenterasi panggul dapat menjadi pilihan terapi yang memungkinkan pada pasien yang mengalami kekambuhan pasca radiasi. Kandidat untuk tindakan tersebut adalah pasien tanpa adanya penyebaran intra peritoneal maupun di luar panggul, dan mereka yang memiliki ruangan bebas tumor di sepanjang dinding panggul.
C	Setelah panggul, KGB para aorta merupakan lokasi rekurensi kedua yang cukup sering terjadi. Kemungkinan kesembuhan jangka lama dapat dicapai dengan radiasi atau kemoradiasi pada 30% pasien dengan rekurensi yang terisolir KGB para aorta. Pasien yang tidak memiliki gejala dan mengalami kekambuhan > 24 bulan dari terapi utama memiliki hasil akhir yang lebih baik.



### **WEWANTI (*DISCLAIMER*)**

- Pedoman pelayanan nasional kedokteran untuk kanker Serviks ini hanya berlaku untuk rumah sakit yang memiliki fasilitas pelayanan onkologi.
- Variasi pelayanan kanker serviks pada setiap tingkat rumah sakit harus disesuaikan dengan kemampuan fasilitas yang ada.
- Sistem rujukan kasus atau pemeriksaan harus dilaksanakan apabila fasilitas di rumah sakit tidak dimungkinkan atau tersedia.
- Apabila terdapat keraguan oleh klinisi, agar dapat dilakukan konsultasi dan diputuskan oleh kelompok pakar sesuai dengan kondisi kasusnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12.
3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
4. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105(2):103–4.
5. Ostör AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(3):193–207.
6. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113(6):719–24.
7. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802–12.
8. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350(9077):535–40.
9. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, Hatch KD, Baker VV, Austin Jr JM. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73(6):1027–34.
10. Martínez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente MA, Roca I, Xercavins J. Intra-operative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):845–50.
11. Coutant C, Cordier AG, Guillo E, Ballester M, Rouzier R, Daraï E. Clues pointing to simple hysterectomy to treat early-stage cervical cancer. *Oncol Rep* 2009;22(4): 927–34.
12. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–13.

13. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):169–76.
14. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1015–23.
15. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4137–45.
16. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144–53.
17. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1275–88.
18. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802–12.
19. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3):528–35.
20. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649–55.
21. Tewari KS, Sill MW, Long 3rd HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734–43.
22. Uzan C, Vincens E, Balleyguier C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, et al. Outcome of patients with incomplete resection after surgery for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):379–84.

# **PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KESEHATAN**

## **KANKER ENDOMETRIUM**

**HOGI**

**2018**



## **DAFTAR KONTRIBUTOR**

**Prof. Dr. dr. Andrijono, Sp.OG(K)**  
**Dr. dr. Laila Nuranna, Sp.OG(K)**  
**dr. Sigit Purbadi, Sp.OG(K)**  
**Dr. dr. Gatot Purwoto, Sp.OG(K)**  
**Dr. dr. Hariyono Winarto, Sp.OG(K)**  
**dr. Andi Darma Putra, Sp.OG(K)**  
**dr. Fitriyadi Kusuma, Sp.OG(K)**  
**Dr. dr. Tofan Widya Utami, Sp.OG(K)**  
**dr. Tricia Dewi Anggraeni, Sp.OG(K)**  
**dr. Kartiwa Hadi Nuryanto, Sp.OG(K)**

# DAFTAR ISI

## Contents

Bab I Pendahuluan .....	6
1.1 Latar Belakang .....	6
1.2 Permasalahan.....	6
1.3 Tujuan.....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus .....	7
1.4 Sasaran .....	7
Bab II Metodologi .....	8
2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis Kepustakaan.....	8
2.2 Peringkat bukti ( <i>Level of Evidence</i> ) .....	8
2.3 Derajat Rekomendasi .....	8
Bab III .....	9
Hasil dan Pembahasan.....	9
3.1 Pengertian dan Epidemiologi .....	9
3.2 Faktor Risiko .....	9
3.3 Klasifikasi Kanker Endometrium Berdasarkan Subtipe Bokhman .....	10
3.4 Diagnosis.....	10
3.4.1 Anamnesis.....	10
3.4.2 Pemeriksaan Fisik .....	11
3.4.3 Pemeriksaan Penunjang .....	11
3.4.4 Diagnosis Banding .....	11
3.6 Klasifikasi Stadium .....	12
3.7 Surveilans .....	12

3.8 Pemeriksaan Lanjutan dan Manajemen <i>Fertility Preserving Therapy</i> pada Pasien dengan AH/EIN dan EEC <i>Grade 1</i> .....	14
3.9 Diagnosis Banding dan Penanda Molekuler yang Membedakannya .....	15
3.10 Terapi Pembedahan .....	17
3.10.1 Kondisi Medis .....	17
3.10.2 Manajemen Pembedahan .....	17
3.11 Terapi Ajuvan .....	19
3.11.1 Kelompok Risiko .....	20
3.12 Penanganan Kanker Endometrium Lanjut dan Rekuren .....	21
3.13 Rujukan .....	22
3.14 Perawatan .....	22
3.14.1 Lama Perawatan .....	22
3.15 Jadwal Radiasi/Kemoradiasi .....	22
3.16 Informed Consent .....	22
3.17 Penyulit .....	22
3.18 Masa Pemulihan .....	22
3.19 Indikator Monitoring/Evaluasi .....	23
3.20 Luaran .....	23
Bab IV .....	24
Simpulan dan Rekomendasi .....	24
4.1 Pencegahan dan Deteksi Dini Kanker Endometrium .....	24
4.1.1 Deteksi dini pada perempuan asimtomatik .....	24
4.1.2 Pemeriksaan lanjutan dan skema penatalaksanaan untuk <i>fertility preserving therapy</i> pada pasien dengan hiperplasia atipikal (AH/ neoplasia endometrium epithelial (EIN) dan kanker endometrioid endometrium (EEC) stadium 1 .....	25
4.1.3 Penanda (molekuler) yang dapat membantu untuk membedakan lesi prekanker dengan lesi jinak yang serupa .....	26
4.2 Terapi Pembedahan .....	27
4.2.1 Kondisi medis yang mempengaruhi terapi pembedahan .....	27
4.2.2 Limfadenektomi pada terapi pembedahan kanker endometrium .....	28

4.2.3 Pilihan terapi pembedahan radikal untuk stadium dan subtipe patologi yang berbeda pada kanker endometrium.....	29
4.3. Terapi Adjuvan.....	30
4.3.1 Kelompok risiko pada kanker endometrium.....	30
4.3.2 Terapi adjuvant pada berbagai kelompok risiko kanker endometrium.....	30
4.3.3 Pilihan terapi adjuvant untuk kanker endometrium risiko tinggi.....	31
4.4. Terapi Pada Tahap Lanjut dan Penyakit Rekuren.....	33
4.4.1 Peran tindakan bedah atau radioterapi.....	33
4.4.2 Terapi sistemik.....	34
4.4.3 <i>Targeted agents</i> yang paling menjanjikan dan desain studi yang perlu digunakan untuk mengevaluasi manfaat klinisnya.....	35
BAB 5.....	36
Penyangkalan.....	36
Daftar Pustaka.....	37

## Daftar Tabel

*Tabel 1. Klasifikasi dan Karakteristik Kanker Endometrium berdasarkan subtipe Bokhman.*

*Tabel 2. Klasifikasi kanker endometrium menurut FIGO dan TNM berdasarkan karakteristik operatif dan histologi*

*Tabel 3. Kelompok risiko pada kanker endometrium. Stadium berdasarkan FIGO 2009.*

*LVSI: Lymphovascular space invasion*



## Daftar Singkatan

*Adult Granulosa Cell Tumor (AGCT)*

Hyperplasia Atipikal (AH)

*Adenomyoma Polypoid Atipikal (APA)*

*Cancer Antigen 125 (CA 125)*

*Carcinoembryogenic (CEA)*

*Endometroid Endometrial Cancer (EEC)*

Neoplasia Endometrium Epithelial (EIN)

*Estrogen Receptor (ER)*

*Human Epididymis Protein 4 (HE-4)*

*Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNCC)*

Indeks Massa Tubuh (IMT)

*Outpatient Hysteroscopy and Endometrial Sampling (OHES)*

*Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)*

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK)

Panduan Praktik Klinis (PPK)

*Saline Infusion Sonography (SIS)*

*Sentinel Lymph Node Dissection (SLND)*

# **Bab I**

## **Pendahuluan**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker endometrium merupakan jenis kanker yang menempati urutan keenam kanker pada perempuan dan urutan kedua belas di dunia. Sebanyak 290.000 kasus baru kanker endometrium ditemukan pada tahun 2008 atau mencapai sekitar 5% dari total kasus kanker pada perempuan.

Amerika Serikat dan negara-negara Eropa memiliki insidensi kanker endometrium tertinggi. Pada tahun 2012, insidensi kanker endometrium di Eropa mencapai 13,6 per 100.000 perempuan. Risiko terjadinya kanker endometrium meningkat seiring dengan peningkatan usia dan mayoritas didiagnosis setelah menopause. Lebih dari 90% kasus kanker endometrium terjadi pada perempuan berusia lebih dari 50 tahun, dengan median 63 tahun.

Dari tahun 2011-2015, terdapat 879 kasus kanker endometrium di Indonesia. Sedangkan, di RSUPN Cipto Mangunkusumo terdapat 347 (7,7%) kasus kanker endometrium dari 4.463 kasus kanker ginekologi.

Mayoritas kanker endometrium terdiagnosis secara dini, yaitu sekitar 80% ditemukan pada stadium I dengan persentase tingkat kelangsungan hidup 5 tahun diatas 95%. Persentase ini ditemukan lebih kecil apabila terdapat metastasis regional (68%) dan jauh (17%). Deteksi dini kanker endometrium serta pencegahan sekunder kanker endometrium memiliki peranan penting dalam penanganan kasus kanker endometrium.

### **1.2 Permasalahan**

Seperti halnya jenis kanker lainnya, kanker endometrium memerlukan penanganan multimodalitas. Namun, saat ini belum terdapat keseragaman secara nasional terkait pendekatan terapi. Selain adanya kesenjangan dalam hal fasilitas skrining dan terapi dari berbagai daerah di Indonesia, hal ini juga terjadi karena belum adanya panduan terapi kanker endometrium yang aplikatif dan dapat digunakan secara merata di Indonesia.

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Umum

Meningkatkan upaya penanggulangan kanker endometrium dan peningkatan seluruh aspek pengelolaan kanker endometrium sehingga tercapainya peningkatan angka harapan hidup, angka kesintasan, dan kualitas hidup di Indonesia.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendukung usaha-usaha menurunkan insidensi dan morbiditas kanker endometrium di Indonesia.
2. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan kelompok risiko tinggi.
3. Menyusun pedoman berdasarkan *evidence based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam diagnosis dan tatalaksana kanker endometrium.
4. Memberikan rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer hingga tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.
5. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan yang konsisten.

## 1.4 Sasaran

1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker endometrium, sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

## Bab II

### Metodologi

#### 2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis Kepustakaan

Penelusuran kepustakaan dilakukan dengan mengumpulkan data terbaru dari jurnal dan menerapkan prinsip-prinsip kedokteran berbasis bukti (*evidence based medicine*) dalam penulisan PNPk. Penyusunan PNPk ini mengacu pada *guideline* internasional yang dibuat oleh *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer Diagnosis, Treatment, and Follow-up*.

#### 2.2 Peringkat bukti (*Level of Evidence*)

*Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre of Evidence Based Medicine Level of Evidence* yang kemudian dimodifikasi untuk keperluan praktisi, Tingkat/Level bukti dalam penelitian adalah sebagai berikut::

- IA metaanalisis, uji klinis
- IB uji klinis yang besar dengan validitas yang baik
- IC *all or none*
- II uji klinis tidak terandomisasi
- III studi observasional (kohort, kasus control)
- IV konsensus dan pendapat ahli

#### 2.3 Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi berdasarkan peringkat bukti dapat dikategorikan sebagai berikut:

- Rekomendasi A jika berdasar pada bukti level IA, IB atau IC
- Rekomendasi B jika berdasar atas bukti level II
- Rekomendasi C jika berdasar atas bukti level III

## Bab III

### Hasil dan Pembahasan

#### 3.1 Pengertian dan Epidemiologi

Kanker endometrium adalah tumor ganas epitel primer pada jaringan endometrium. Jenis kanker ini biasanya memiliki diferensiasi glandular dan berpotensi untuk menginvasi miometrium hingga metastasis. Yang secara umum ditemukan dengan diferensiasi glandular dan berpotensi untuk menginvasi miometrium secara lokal hingga metastasis jauh. Kanker endometrium menempati urutan keenam kanker tersering pada perempuan di dunia. Sekitar 290.000 kasus baru terjadi pada tahun 2008, mendekati 5% dari total kasus baru pada perempuan. Kejadian kanker endometrium dilaporkan lebih banyak terjadi pada negara-negara maju, seperti Amerika Serikat dan Eropa Barat.

Berdasarkan sub tipe/ Klasifikasi Bokhman, kanker endometrium terbagi menjadi tipe 1 dan tipe 2. Kanker endometrium tipe 1 adalah jenis yang paling banyak ditemukan (70%), terutama pada perempuan yang menderita obesitas. Tipe ini disebabkan oleh hiperestrogenisme dan sering dihubungkan dengan kondisi hiperlipidemia/diabetes. Pada tipe 1, penderita memiliki prognosis yang lebih baik. Sebaliknya, kanker endometrium tipe 2 sering ditemukan pada perempuan yang tidak obesitas dan memiliki prognosis yang buruk.

Berdasarkan Data Registrasi Kanker Nasional pada tahun 2011-2015, kanker endometrium menempati urutan ketiga kanker ginekologi setelah kanker serviks dan kanker ovarium. Berdasarkan data tersebut diketahui pula terdapat 347 (7,7%) kasus kanker endometrium dari 4.463 kasus kanker ginekologi di RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2011-2015. Mayoritas kanker endometrium terdiagnosis dini (80% saat stadium I) dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun di atas 95%.

#### 3.2 Faktor Risiko

- a. Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi meningkatkan tingkat kejadian/insiden rate 9RR= 1.59-2.89) dan risiko kematian pada kanker endometrium. Usia menarche kurang dari 12 tahun (RR = 1.5-2)
- b. Usia menopause lebih dari 55 tahun (RR = 2-3)
- c. Nullipara (RR = 3)
- d. Infertilitas
- e. Penggunaan estrogen jangka panjang (terapi pengganti estrogen: risiko meningkat 2-20 kali bergantung pada durasi penggunaan)

- f. Penggunaan tamoxifen (agonis estrogen di tulang dan jaringan endometrium) meingkatkan risiko 6-8 kali
- g. Perempuan dengan Lynch syndrome atau Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNCC).
- h. Perempuan dengan riwayat kanker endometrium pada keluarga di usia kurang dari 50 tahun, riwayat kanker payudara atau ovarium sebelumnya, riwayat radiasi pelvis, dan hiperplasia endometrium (risiko meningkat 10 kali lipat).
- i. Perempuan dengan *Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)* meningkatkan risiko 4 kali lipat

### 3.3 Klasifikasi Kanker Endometrium Berdasarkan Subtipe Bokhman

Tabel 1. Klasifikasi dan Karakteristik Kanker Endometrium berdasarkan subtipe Bokhman.

	Tipe I	Tipe II
Gambaran klinis yang menyertai	Sindrom metabolik, obesitas, hiperlipidemia, hiperglikemia, dan peningkatan konsentrasi estrogen	Tidak ada
Ekspresi reseptor hormon	Positif (dependen estrogen)	Negatif
Tipe histologi	Endometrioid, adenokarsinoma	Non-endometrioid (serosa, clear-cell carcinoma)
Distribusi	85%	15%
Mutasi genetik	Kras, PTEN, MLH1	P53, erbB2
Prognosis	Baik (angka kesintasan selama 5 tahun ialah 85%)	Buruk (angka kesintasan selama 5 tahun ialah 55%)

### 3.4 Diagnosis

#### 3.4.1 Anamnesis

Faktor predisposisi: *overweight* atau obesitas, rangsangan estrogen terus menerus, sindrom metabolik, gaya hidup sedentari, infertilitas, menarche dini, menopause terlambat (>52 tahun), nulipara, siklus anovulasi, pengobatan tamoxifen, dan hiperplasia endometrium. Faktor yang melindungi terhadap penyakit ini: pil kontrasepsi, kontrasepsi hormonal. Gejala dan tanda: perdarahan uterus abnormal (80-90%) berupa metrorrhagia pada periode perimenopause maupun perdarahan pasca menopause.

#### 3.4.2 Pemeriksaan Fisik

- Uterus berbentuk dan berukuran normal atau lebih besar dari normal
- Cervix biasanya licin atau mungkin juga terdapat proses
- Parametrium biasanya masih lemas
- Biasanya pada adneksa tidak terdapat massa

#### 3.4.3 Pemeriksaan Penunjang

- Ultrasonografi / SIS (Saline Infusion Sonography)
- Pippele ( Mikrokuret)
- Kuretase bertingkat
- Sitologi Endometrium (Endoram)
- Histeroskopi diagnostik dengan atau tanpa biopsi terarah
- Pemeriksaan Imaging: USG (transvaginal dan/atau transrektal dan abdominal), MRI, dan SIS membantu menilai invasi ke miometrium, pembesaran kelenjar getah bening pelvik dan paraaortik, invasi ke adneksa maupun ke parametrium
- Pemeriksaan Ca 125 jika terdapat invasi ke adneksa, atau kecurigaan kanker ovarium

#### 3.4.4 Diagnosis Banding

- Kanker serviks
- Kanker ovarium
- Kanker korpus uteri

### 3.6 Klasifikasi Stadium

Tabel 2. Klasifikasi kanker endometrium menurut FIGO dan TNM berdasarkan karakteristik operatif dan histologi

	Stadium FIGO	Kategori TNM
Tumor primer tidak dapat dinilai	-	TX
Tidak ada bukti adanya tumor primer	-	T0
Karsinoma in situ	-	Tis
Tumor terbatas pada korpus uteri	I	T1
Tidak ada invasi atau invasi <50% myometrium	IA	T1a
Tumor menginvasi $\geq$ 50% myometrium	IB	T1b
Tumor menembus stroma serviks, tapi tidak menembus keluar dari uterus	II	T2
Penyebaran tumor regional dan/atau fokal	III	T3 atau N1-2, atau keduanya
Tumor menembus lapisan serosa dari korpus uteri dan/atau adneksa	IIIA	T3a
Penyebaran ke vagina dan/atau parametrium	IIIB	T3b
Metastasis ke KGB pelvis dan/atau paraaorta	IIIC	
KGB pelvis (+)	IIIC1	N1
KGB paraaorta (+) dengan atau tanpa KGB pelvis (+)	IIIC2	N2
Invasi ke kandung kemih atau mukosa usus dan/atau metastasis jauh	IV	
Invasi ke kandung kemih dan/atau mukosa usus	IVA	T4
Metastasis jauh, termasuk metastasis intraabdominal dan/atau KGB inguinal	IVB	M1

### 3.7 Surveilans

#### Perempuan dengan risiko rerata kanker endometrium (populasi umum)

- Tidak ada indikasi deteksi dini kanker endometrium pada populasi umum dan asimtomatik.
- Tidak tersedianya standar operasi atau tes deteksi dini rutin untuk endometrium.
- Deteksi dini pada perempuan asimtomatik hanya disarankan bagi mereka yang memiliki *Lynch Syndrome*.
- Tidak ada bukti yang menyatakan bahwa skrining menggunakan USG (endovagina atau transvaginal) menurunkan mortalitas kanker endometrium. Selain itu, studi kohort



mengindikasikan bahwa skrining pada perempuan asimtomatik akan menimbulkan tindakan biopsi yang harusnya tidak diperlukan (adanya hasil tes positif palsu). Hasil tes positif palsu dapat berisiko menimbulkan kecemasan pada pasien.

- Pada saat menopause, perempuan harus direkomendasikan untuk melapor apabila terdapat perdarahan per vagina, *discharge*, ataupun *spotting* kepada dokter untuk memastikan mereka mendapat tatalaksana yang tepat.

### **Perempuan dengan risiko lebih tinggi untuk mengalami kanker endometrium (populasi berisiko)**

Populasi berisiko dengan:

- riwayat terapi estrogen / pengganti estrogen,
- menopause lanjut,
- terapi tamoxifen,
- nullipara,
- infertilitas,
- obesitas,
- diabetes, atau
- hipertensi.

harus mendapatkan informasi mengenai risiko dan gejala kanker endometrium serta diajak untuk memeriksakan diri ke dokter apabila terdapat perdarahan atau spotting abnormal perdarahan atau *spotting* yang abnormal kepada dokter.

- Perempuan asimtomatik yang memiliki faktor risiko kanker endometrium serta hasil yang menunjukkan adanya penebalan endometrium atau temuan positif lain dari USG, misalnya peningkatan vaskularisasi, inhomogenitas endometrium, atau penebalan endometrium lebih dari 11 mm, harus dapat ditangani satu persatu.
- Perempuan premenopause yang diberi terapi tamoxifen tidak memerlukan monitoring tambahan selain pemeriksaan ginekologi rutin.
- Perempuan postmenopause yang diberi terapi tamoxifen harus mendapatkan informasi mengenai gejala hiperplasi atau kanker endometrium.

### **Perempuan dengan risiko tinggi kanker endometrium**

Populasi yang memiliki risiko tinggi mengalami kanker endometrium, terdiri dari:

- Perempuan karier mutasi gen HNPCC-associated atau yang berpotensi memiliki mutasi (misalnya pada keluarga diketahui adanya mutasi gen tersebut), dan

- Perempuan tanpa hasil tes genetik, tetapi dengan riwayat keluarga yang mengalami predisposisi autosomal dominan kanker kolon.
- Temuan dari studi kohort observasional prospektif pada perempuan dengan *Lynch Syndrome*, tindakan *Outpatient Hysteroscopy and Endometrial Sampling (OHES)* tahunan diperbolehkan dan memiliki akurasi diagnostik tinggi untuk skrining kanker endometrium dan hiperplasia endometrium atipik. Namun, hal ini masih membutuhkan konfirmasi lebih lanjut dari studi internasional yang lebih besar.
- Perempuan karier mutasi gen *HNPCC-associated* atau yang berpotensi memiliki mutasi (misalnya pada keluarga diketahui adanya mutasi gen tersebut), harus diberikan informasi mengenai keuntungan, risiko, dan keterbatasan pemeriksaan untuk kanker endometrium.

Skrining rutin tahunan direkomendasikan untuk dimulai pada usia 35 tahun, mengingat risiko kanker endometrium yang semakin tinggi. Pada perempuan dengan *Lynch Syndrome*, beberapa pilihan dapat dilakukan:

- Skrining rutin tahunan dimulai pada usia 35 tahun (rekomendasi)
- Tindakan histeroskopi dan biopsi endometrium atau histerektomi (pilihan)
- Penggunaan progesterone lokal (LNG-IUD)
- Pengobatan prekanker (AEH, EIN)
- Histerektomi dan *oophorectomy* bilateral

### 3.8 Pemeriksaan Lanjutan dan Manajemen *Fertility Preserving Therapy* pada Pasien dengan AH/EIN dan EEC *Grade 1*

#### **Pemeriksaan Lanjutan untuk *Fertility Preserving Therapy***

Pada dasarnya, kanker endometrium jarang terjadi pada usia muda atau usia reproduksi. Hanya sekitar 4% perempuan di bawah 40 tahun yang terdiagnosis kanker endometrium. Prognosis kanker endometrium juga lebih baik pada populasi tersebut. Pendekatan standar untuk management kanker pada usia reproduksi ialah dengan histerektomi dan *salpingo-oophorectomy* bilateral dengan atau tanpa limfadenektomi. Meskipun tindakan operatif tersebut merupakan pendekatan yang efektif, dengan angka kesintasan 5 tahun mencapai 93%, konsekuensinya ialah terjadinya potensi reproduksi secara permanen.

Pilihan terapi lain ialah dengan terapi konservatif menggunakan progestin oral. Namun, penggunaan terapi ini harus dengan pertimbangan klinis dan karakteristik patologi tumor. Pendekatan terapi konservatif dapat dipertimbangkan pada pasien dengan diagnosis histologi grade I karsinoma endometrium. Metode yang optimal untuk mendapatkan karakteristik histologis ialah dengan dilatasi dan kuret.

Diagnosis histologi harus direview oleh ahli patologi untuk meningkatkan akurasi pemeriksaan histologis, dimana sebelumnya juga harus dilakukan konfirmasi stadium melalui *enhanced MRI* untuk mengeksklusi adanya invasi myometrium, adnexa, atau keterlibatan KGB pelvis.

Pasien yang mendapat terapi konservatif perlu diberikan informasi bahwa terapi tersebut bukan terapi standar dan harus dapat menerima *follow-up* rutin selama dan setelah terapi. Pasien juga perlu diberikan informasi mengenai adanya kebutuhan histerektomi jika terapi konservatif gagal dan/atau setelah kehamilan.

### **Skema Manajemen untuk *Fertility-Preserving Therapy***

Terapi konservatif kanker endometrium menggunakan progestin dengan medroxyprogesterone acetate (MPA 400-600 mg/hari) atau megestrol acetate (MA; 160-320 mg/hari). Beberapa studi juga menunjukkan manfaat penggunaan LNG-IUD, tetapi angka remisi dan rekurensinya menunjukkan angka yang sama dengan penggunaan progestin oral. Penilaian respon terapi harus dilakukan pada saat 6 bulan dengan melakukan dilatase dan kuret serta pemeriksaan radiologi yang baru.

*Response rate* terapi konservatif kanker endometrium sekitar 75%, tetapi angka rekurensinya mencapai 30-40%. Terapi pembedahan standar dengan histerektomi perlu diajukan pada pasien yang tidak berespons.

Kehamilan berhubungan dengan penurunan risiko rekurensi kanker endometrium. Sebuah studi meta-analisis menyebutkan bahwa angka kelahiran hidup di antara perempuan yang mendapat *fertility-preserving therapy* pada kanker endometrium ialah 28% dan mencapai 39% bila menggunakan *assisted reproductive technology*. Oleh karena itu, pasien yang mendapatkan respons penuh terhadap terapi, perlu didorong untuk hamil dan dirujuk ke klinik fertilitas.

Pada pasien yang mengalami rekurensi penyakit setelah respons inisial, histerektomi perlu diajukan sebagai pilihan pertama. Terapi standar yaitu histerektomi dan *salpingo-oophorectomy* juga perlu direkomendasikan pada pasien yang mengalami rekurensi dan telah melewati usia subur/reproduksi.

### **3.9 Diagnosis Banding dan Penanda Molekuler yang Membedakannya**

Lesi uterus jinak dan prekanker endometrium umumnya dapat dibedakan berdasarkan kriteria morfologi, tetapi dapat pula didukung dengan penanda imunohistokimia dan perubahan molekuler. Saat ini, AH/EIN merupakan terminologi yang lebih sering digunakan sebagai lesi prekursor dari kanker endometrium.

- *Ekspresi PTEN dan PAX-2*

Diagnosis banding AH/EIN mencakup hiperplasia endometrium (tanpa atipik), *focal glandular crowding*, dan metaplasia epitel seperti perubahan hipersektorik. Dari hasil kuretase, satu-satunya penanda imunohistokimia yang telah banyak diteliti ialah hilangnya ekspresi PTEN (40-50% kasus). Penyebab hilangnya ekspresi PTEN ini mayoritas karena mutasi dan hilangnya PAX-2 akibat mekanisme *downregulation* (70% kasus AH/EIN).

- *p53*

Salah satu prekursor karsinoma serosa, yaitu karsinoma endometrium intraepithelial (SEIC) merupakan kanker non-invasif yang diasosiasikan dengan potensi ekstensi ekstrauterin. Mutasi p53 diketahui sebagai penanda SEIC dan pada pemeriksaan imunohistokimia dapat dijumpai *negative immunoreactive pattern* untuk ekspresi p53. Hal ini dijumpai pada semua SEIC dan karsinoma serosa invasif.

- *Panel Marker*

Pada beberapa kasus kanker endometrium, gambaran histopatologi antara kanker endometrium, ovarium, dan endoserviks dapat tumpang tindih. Beberapa penanda imunohistokimia sudah banyak diajukan untuk menyingkirkan diagnosis banding, tetapi penanda tersebut masih memiliki kekurangan dalam hal sensitivitas dan spesifisitas bila digunakan sebagai penanda tunggal. Misalnya pada kasus jaringan yang diduga berasal dari endoserviks, direkomendasikan untuk menggunakan penanda panel yang terdiri dari *carcinoembryogenic* (CEA), vimentin, *estrogen receptor* (ER), dan p16. Apabila ditemukan p16 positif, diperlukan pewarnaan p16, karena p16 dengan pewarnaan difus banyak terdapat pada kanker endometrium tipe musin, serosa, dan *clear cell*.

Pada kasus adanya sedikit jaringan dengan karsinoma serosa, perlu dipikirkan asal jaringan berasal dari ovarium. Penanda yang penting dalam kasus ini ialah Wilms tumour 1 gene (WT-1) yang diekspresikan pada 80-100% karsinoma serosa ovarium, dibandingkan dengan 7-20% pada karsinoma serosa endometrium.

- *APA dan AH/EIN*

Diagnosis banding lain untuk AH/EIN ialah *adenomyoma polypoid atypical* (APA) yang merupakan kasus jarang serta sampai saat ini tidak ada penanda imunohistokimia yang dapat digunakan untuk membedakan APA dan AH/EIN.

## 3.10 Terapi Pembedahan

### 3.10.1 Kondisi Medis

#### **Pemeriksaan Pre-Operatif Wajib**

Pada anamnesis, riwayat keluarga biasanya digali untuk mengidentifikasi faktor risiko yang berhubungan dengan Lynch Syndrome mencakup kanker endometrium, kanker kolon, atau jenis kanker lain sesuai dengan *spectrum Lynch*. Penilaian umum, atau pada geriatri misalnya penilaian geriatri dibutuhkan pada pasien dengan komorbiditas dan pasien usia lanjut sebagai bahan pertimbangan strategi terapi pembedahan. Riwayat penyakit hipertensi, diabetes, serta obesitas juga perlu dinilai.

Pemeriksaan pelvis dan USG pelvis merupakan komponen wajib untuk penilaian stadium klinis kanker endometrium berdasarkan FIGO (sebelum penegakkan stadium definitif).

Informasi patologi pre-operatif merupakan hal yang krusial untuk membuat rencana operasi. Pertama, semua pasien dengan risiko kanker, khususnya pasien dengan perdarahan postmenopause dan *adanya hyperplasia endometrium* pada USG, perlu dilakukan investigasi dengan biopsi endometrium atau kuretase.

#### **Pemeriksaan Pre-Operatif Pilihan**

##### *Pemeriksaan Pencitraan*

Pemeriksaan pencitraan dipikirkan untuk menunjang klinis. *Computed Tomography* (CT) scan dan/atau *Positron Emission Tomography* (PET)-CT merupakan pilihan pada kanker endometrium stadium lanjut. Pada stadium I kanker endometrium, MRI dapat berguna untuk mendapatkan informasi mengenai invasi miometrium.

##### *Penanda Serum Tumor*

Penanda tumor seperti *Cancer Antigen 125* (CA 125) dan *Human Epididymis Protein 4* (HE-4) diketahui memiliki korelasi signifikan terhadap derajat histologi, stadium, metastasis nodus limfa, invasi myometrium, dan keterlibatan serviks. Namun, nilai *cut-off* untuk penanda tersebut belum ada dan bukti manfaat pemeriksaan penanda serum ini juga masih kurang.

### 3.10.2 Manajemen Pembedahan

#### 3.10.2.1 Manajemen Pembedahan Stadium I Kanker Endometrium

*Extrascial total hysterectomy* tanpa *colpectomy* merupakan pilihan manajemen pasien kanker endometrium. Pembuangan adnexa dapat dilakukan untuk mencegah kanker ovarium dan menyingkirkan metastasis ovarium.

### 3.10.2.1.1 Teknik *Minimally Invasive*

Histerektomi dan bilateral *salpingo-oophorectomy* dapat dilakukan secara terbuka ataupun laparoskopik. Laparoskopik berhubungan dengan kejadian sampingan berat saat post-operasi yang lebih sedikit (14% vs 21%) dan durasi perawatan rumah sakit kurang dari 2 hari (52% vs 94%) dibandingkan laparotomi. Berdasarkan meta-analisis oleh Zullo et al., angka komplikasi intraoperatif tidak berbeda antara laparoskopik dan laparotomi (RR 1.25; 95% CI 0.99-1.56) tanpa adanya heterogenitas yang signifikan. Durasi operasi lebih lama 34-37 menit pada kelompok laparoskopik. Diseksi aorta dapat dikerjakan pada pasien obesitas dengan menggunakan pendekatan laparoskopik ekstrapéritoneal.

Studi mengenai laparotomi (LAP2 trial) mempublikasikan *long-term outcome* kelompok laparoskopik pada tahun 2012. *Endpoint* utama ialah interval bebas rekurensi. Hazard Ratio (HR) kesintasan bebas-rekurensi laparoskopik vs laparotomi ialah 1.14 (90% CI 0.92-1.46). Rekurensi 3 tahun diestimasi sebesar 11.4% dengan laparoskopik dan 10.2% dengan laparotomi. Kesintasan 5 tahun pada kedua kelompok hampir sama (89.8%).

#### Pendekatan alternative

Pasien yang tidak cocok dengan pilihan terapi laparoskopik atau laparotomi dapat dimanajemen baik secara pembedahan, yaitu dengan *vaginal hysterectomy*, dan jika memungkinkan, dengan bilateral *salpingo-oophorectomy*, atau dengan terapi radiasi (kombinasi *external beam radiation therapy* dan brakiterapi), atau dengan terapi hormon.

### 3.10.2.1.2 Limfadenektomi

#### *Surgical Staging*

Sitologi peritoneal merupakan salah satu prosedur yang diperlukan untuk *staging*, tetapi saat ini bukan merupakan hal yang wajib dilakukan.

#### Limfadenektomi

Limfadenektomi merupakan salah satu bagian dari *surgical staging* kanker endometrium. Namun, peran limfadenektomi pada kanker endometrium stadium awal masih belum jelas dan kontroversial. Definisi limfadenektomi adekuat saat ini belum distandardisasi, pendekatan saat ini mencakup limfadenektomi pelvis, limfadenektomi para-aorta hingga arteri mesenterika inferior, dan para-aorta hingga pembuluh darah renalis.

Pada kanker endometrium, dua *review* retrospektif menyebutkan bahwa pasien dengan minimal pengangkatan 10-12 nodus limfa memiliki kesintasan yang lebih baik.

## Indikasi Limfadenektomi

Peran limfadenektomi sebagai bagian dari terapi belum jelas, tetapi limfadenektomi merupakan bagian dari *comprehensive staging*. Kelebihan dari *comprehensive staging* ialah dapat memprediksi prognosis lebih baik dan sebagai acuan untuk terapi ajuvan pada pasien.

### 3.10.2.2 Terapi pembedahan pada kanker endometrium stadium II-IV

Histerektomi tidak direkomendasikan untuk manajemen kanker endometrium stadium II, tetapi pada beberapa kasus dengan kecurigaan keterlibatan parametrium, histerektomi radikal dapat dipertimbangkan.

Limfadenektomi direkomendasikan untuk kanker endometrium stadium II secara klinis atau intraoperatif.

### 3.10.2.2 Terapi pembedahan pada kanker endometrium stadium III-IV

Terapi multimodal diperlukan, dimulai dari terapi pembedahan sitoreduktif radikal. Manajemen pembedahan pada metastasis vagina dapat mengganggu fungsi vagina. Terapi radiasi primer dapat dipertimbangkan pada beberapa kasus.

## Terapi pembedahan pada Non-Endometroid Endometrial Cancer (EEC)

Terapi pembedahan standar pada non-EEC tidak berbeda dengan EEC. Histerektomi dan bilateral *salpingo-oophorectomy* merupakan rekomendasi pada stadium I. Histerektomi radikal tidak direkomendasikan pada stadium II, sedangkan sitoreduktif komplit diperlukan pada stadium lanjut.

## 3.11 Terapi Ajuvan

### 3.11.1 Kelompok Risiko

Tabel 3. Kelompok risiko pada kanker endometrium. Stadium berdasarkan FIGO 2009. LVSI: Lymphovascular space invasion.

Kelompok Risiko	Deskripsi	Level of Evidence
Rendah	Stadium I endometrioid, grade 1-2, <50% invasi myometrium, LVSI (-)	I
Menengah	Stadium I endometrioid, grade 1-2, ≥50% invasi myometrium, LVSI (-)	I
Menengah-Tinggi	Stage I endometrioid, grade 3, <50% invasi myometrium, tanpa melihat status LVSI	I
	Stage I endometrioid, grade 1-	II

	2. LVSI positif, tidak melihat derajat kedalaman invasi	
Tinggi	Stage I endometrioid, grade 3, $\geq 50\%$ invasi myometrium, tanpa melihat status LVSI	I
	Stadium II	I
	Stadium III endometrioid, tidak ada penyakit residual	I
	Non endometrioid (serosa atau <i>clear cell</i> atau karsinoma tidak terdiferensiasi, atau karsinosarkoma)	I
Lanjut	Stadium III penyakit residual dan Stadium IVA	I
Metastasis	Stadium IVB	I

#### **Kanker endometrium risiko rendah**

Pada pasien dengan kanker endometrium risiko rendah tidak diperlukan adanya terapi ajuvan.

#### **Kanker endometrium risiko menengah**

Pada pasien kanker endometrium risiko menengah, direkomendasikan brakiterapi ajuvan untuk menurunkan risiko rekurensi vaginal.

#### **Kanker endometrium risiko menengah-tinggi**

Pada pasien kanker endometrium dengan risiko menengah-tinggi yang memiliki hasil nodus negatif pada *surgical nodal staging*, brakiterapi ajuvan direkomendasikan atau dapat pula tidak menggunakan terapi ajuvan.

#### **Kanker endometrium risiko tinggi**

Pada pasien kanker endometrium risiko tinggi yang telah diketahui memiliki nodus negatif dari pemeriksaan *surgical nodal staging*, dapat dilakukan EBRT ajuvan dengan bidang terbatas, brakiterapi ajuvan, atau terapi sistemik (masih diteliti).

Pasien kanker endometrium stadium II, risiko tinggi, dapat dilakkan brakiterapi vagina bila diketahui LVSI negatif, tetapi bila LVSI positif dapat dilakukan EBRT lapang terbatas, boost brakiterapi, serta kemoterapi (masih diteliti lebih lanjut).



Pasien kanker endometrium stadium III, risiko tinggi, tanpa penyakit residu, EBRT direkomendasikan untuk menurunkan rekurensi pelvis, meningkatkan PFS, dan meningkatkan kesintasan. Kemoterapi juga direkomendasikan untuk meningkatkan PFS dan CSS.

Pasien kanker non-endometrioid, risiko tinggi, pada tipe serosa dan *clear-cell*, dapat dipertimbangkan melakukan kemoterapi. Apabila stadium IA, LVSI negative dapat dipertimbangkan brakiterapi vagina tanpa kemoterapi, dan apabila stadium > IB, dapat dipertimbangkan EBRT sebagai tambahan kemoterapi. Pada tipe karsinosarkoma dan tumor tidak berdiferensiasi lainnya lebih direkomendasikan kemoterapi, tetapi dipertimbangkan pula EBRT.

### 3.12 Penanganan Kanker Endometrium Lanjut dan Rekuren

#### **Pembedahan Sitoreduksi**

Pasien dengan penyakit lanjut (FIGO Stadium IIIA-IV), atau rekuren disarankan menjalani tindakan pembedahan hanya jika sitoreduksi optimal tercapai tanpa penyakit residu. Reseksi total dari oligometastasis jauh dan relaps nodul limfa retroperitoneal atau pelvis dapat dipertimbangkan apabila memungkinkan secara teknik berdasarkan lokalisasi penyakit.

#### **Histologi**

Tipe histologi tidak boleh mempengaruhi keputusan untuk melanjutkan atau menghentikan tindakan pembedahan.

#### **Terapi Radiasi**

Pada pasien dengan relaps vagina terisolasi pascabedah disarankan untuk menjalani radiasi terapi kuratif. Kemoterapi dengan terapi radiasi dapat dipertimbangkan pada rekurensi nodus vagina dan pelvis dengan karakteristik pasien risiko tinggi untuk relaps.

Re-radiasi dapat dipertimbangkan untuk pasien yang sudah diseleksi menggunakan teknik tertentu. Terapi radiasi diindikasikan untuk meringankan gejala terkait rekurensi lokal atau penyakit sistemik, serta pada tumor primer yang tidak dapat direseksi atau jika tindakan bedah tidak dapat dijalankan/dikontraindikasikan atas dasar alasan medis.

#### **Terapi sistemik**

Terapi hormone diindikasikan pada EEC tahap lanjut dan rekuren, serta efektif untuk tumor endometrioid derajat 1 atau 2. Pasien yang memiliki status PgR dan ER positif lebih efektif mendapatkan terapi hormon.

## **Terapi Target**

Jalur PI3K/PTEN/AKT/mTOR, PTEN, RAS-MAPK, angiogenesis (terutama FGFR2 dan VEGF/VEGFR), ER/PgR dan HRD/MSI mengalami perubahan pada kanker endometrium, sehingga perlu dipelajari sebagai target terapi.

Obat yang ditargetkan terhadap sinyalasi jalur PI3K/mTOR dan angiogenesis menunjukkan aktivitas sederhana namun belum ada agen yang sudah disetujui untuk penggunaan klinis. Studi lebih lanjut yang berfokus pada biomarker dibenarkan.

### **3.13 Rujukan**

Kanker endometrium risiko rendah stadium I, dapat ditatalaksana oleh spesialis obstetri dan ginekologi. Apabila lebih tinggi dari risiko rendah, diperlukan rujukan ke dokter subspecialis onkologi ginekologi.

### **3.14 Perawatan**

1. Perawatan perioperatif.
2. Perawatan hanya ditujukan untuk perbaikan keadaan umum, baik pra-radiasi atau dalam radiasi.
3. Perawatan dilakukan untuk pemberian kemoterapi.

#### **3.14.1 Lama Perawatan**

Lama perawatan tergantung beberapa faktor antara lain faktor keadaan umum pasien, faktor pilihan pengobatan, faktor stadium penyakit, dan faktor adanya penyulit infeksi.

### **3.15 Jadwal Radiasi/Kemoradiasi**

Sesuai departemen radioterapi.

### **3.16 Informed Consent**

Penjelasan tentang diagnosis dan stadium penyakit, rencana terapi, hasil pengobatan, dan kemungkinan komplikasi pengobatan.

### **3.17 Penyulit**

Pemulihan tergantung beberapa faktor antara lain faktor keadaan umum pasien, faktor pilihan pengobatan, faktor stadium penyakit, faktor adanya penyulit infeksi, dan faktor efek samping yang ditimbulkan.

### **3.18 Masa Pemulihan**

Pemulihan tergantung beberapa faktor antara lain faktor keadaan umum pasien, faktor pilihan pengobatan, faktor stadium penyakit, dan faktor adanya penyulit infeksi.

### 3.19 Indikator Monitoring/Evaluasi

1. Monitoring efek samping saluran cerna, kadar hemoglobin, kadar neutrofil dan trombosit
2. Penilaian waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan pengobatan (*overall treatment*)
3. Penilaian respon secara klinis (pemeriksaan *rektovagina touche* dan USG)

### 3.20 Luaran

Hidup tanpa tumor, hidup dengan tumor, meninggal

## Bab IV

### Simpulan dan Rekomendasi

#### 4.1 Pencegahan dan Deteksi Dini Kanker Endometrium

##### 4.1.1 Deteksi dini pada perempuan asimtomatik

REKOMENDASI PENCEGAHAN DAN DETEKSI DINI KANKER ENDOMETRIUM	TINGKAT BUKTI
1.1 Tidak ada bukti mengenai efektivitas skrining kanker endometrium pada populasi umum.	IIA
1.2 Terapi estrogen sebaiknya tidak dimulai atau segera dihentikan pada perempuan dengan <i>uterus in situ</i> .	IIIA
1.3 Pemeriksaan rutin pada perempuan asimtomatik dengan obesitas, PCOS, diabetes melitus, infertilitas, nullipara atau menopause terlambat tidak direkomendasikan.	IIIB
1.4 Pada perempuan dengan <i>Adult Granulosa Cell Tumor (AGCT)</i> , pengambilan sampel endometrium direkomendasikan bila tidak dilakukan histerektomi. Apabila tidak ada bukti adanya lesi prekanker, tidak diperlukan skrining kanker endometrium lebih lanjut.	IVB
1.5 Pada pasien dengan kanker ovarium epitelial yang menjalani <i>fertility sparing treatment</i> , pengambilan sampel endometrium direkomendasikan saat diagnosis.	IVB
1.6 Skrining kanker endometrium rutin pada pasien asimtomatik yang menggunakan tamoksifen tidak direkomendasikan.	IIIB
1.7 Observasi endometrium melalui pemeriksaan ginekologi, <i>ultrasound</i> transvaginal, dan biopsi aspirasi mulai usia 35 tahun (setiap tahun sampai dilakukan histerektomi) sebaiknya dilakukan pada setiap karier mutasi LS.	IVB
1.8 Pembedahan profilaksis (histerektomi dan salpingo-ooferektomi bilateral), lebih diutamakan menggunakan pendekatan <i>invasi minimal</i> , sebaiknya didiskusikan saat usia 40 tahun sebagai pilihan pada karier mutasi LS untuk	IVB

pengecahan kanker endometrium dan ovarium. Setiap pro dan kontra mengenai operasi profilaksis harus didiskusikan.

4.1.2 Pemeriksaan lanjutan dan skema penatalaksanaan untuk *fertility preserving therapy* pada pasien dengan hiperplasia atipikal (AH/ neoplasia endometrium epithelial (EIN) dan kanker endometrioid endometrium (EEC) stadium 1

<b>REKOMENDASI PENCEGAHAN DAN DETEKSI DINI KANKER ENDOMETRIUM</b>	<b>TINGKAT BUKTI, KEKUATAN, KONSENSUS</b>
1.1 Pasien dengan AH/EIN atau EEC stadium 1 yang menginginkan <i>fertility preserving therapy</i> harus dirujuk ke pusat spesialis.	VA
1.2 Pada pasien-pasien tersebut, D&C dengan atau tanpa histeroskopi harus dilakukan.	IVA
1.3 Diagnosis AH/EIN atau EEC stadium 1 harus dikonfirmasi oleh subspecialis onkologi ginekologi.	IVA
1.4 MRI Pelvis sebaiknya dilakukan untuk mengeksklusi invasi miometrium dan keterlibatan adneksa. Pemeriksaan ultrasound dapat dipertimbangkan sebagai alternatif.	IIIB
1.5 Pasien harus diinformasikan bahwa <i>fertility sparing treatment</i> bukan merupakan terapi standar. Pro dan kontra mengenai hal tersebut harus didiskusikan. Pasien harus bersedia menerima <i>follow up</i> rutin dan diinformasikan mengenai kebutuhan histerektomi mendatang.	VA
1.6 Pada pasien yang menjalani <i>fertility preserving therapy</i> , MPA (400-600 mg/hari) atau MA (160-320 mg/hari) merupakan tatalaksana yang direkomendasikan. Namun, tatalaksana menggunakan LNG-IUD dengan atau tanpa analog GnRH dapat dipertimbangkan.	IVB
1.7 Guna menilai respon terapi, D&C, histeroskopi, dan pencitraan harus dilakukan saat 6 bulan. Apabila setelah 6 bulan respon terapi tidak tercapai, maka terapi operasi standar harus dilakukan.	IVB

1.8 Pada kasus respon lengkap, konsepsi harus dianjurkan dan rujukan ke klinik fertilitas merupakan hal yang direkomendasikan.	IVB
1.9 Terapi pemeliharaan dipertimbangkan bagi responden yang menginginkan untuk menunda kehamilan.	IVB
1.10 Pasien yang tidak menjalani histerektomi sebaiknya dilakukan re-evaulasi klinis setiap 6 bulan.	IVB
1.11 Setelah selesai melahirkan, histerektomi dan salpingooforektomi sebaiknya direkomendasikan. Pelestarian ovarium dapat dipertimbangkan sesuai dengan usia dan faktor risiko genetik.	IVB

4.1.3 Penanda (molekuler) yang dapat membantu untuk membedakan lesi prekanker dengan lesi jinak yang serupa

<b>REKOMENDASI PENCEGAHAN DAN SKRINING KANKER ENDOMETRIUM</b>	<b>TINGKAT BUKTI</b>
1.1 Pada kasus <i>uncertainty low threshold</i> , direkomendasikan adanya rujukan ke subspesialis onkologi ginekologi.	VA
1.2 PTEN dan PAX-2 IHC direkomendasikan untuk membedakan AH/EIN dengan lesi jinak yang serupa. Penanda lain yang dapat digunakan dalam konteks ini ialah MLH1 dan ARID1a dengan IHC.	IVB
1.3 IHC tidak direkomendasikan untuk membedakan APA dengan AH/EIN.	VB
1.4 p53 dengan IHC direkomendasikan untuk membedakan SEIC dengan lesi jinak lain yang menyerupainya.	IVA
1.5 Panel dari penanda harus digunakan pada kasus suspek kanker endoserviks. Panel tersebut berisi setidaknya ER, vimentin, CEA, dan p16 dengan IHC dan perlu untuk dilakukan penilaian histologi dan klinis. Sebagai tambahan, analisis HPV dapat dipertimbangkan.	IVB
1.6 WT-1 dengan IHC merupakan penanda yang direkomendasi untuk menentukan asal dari kanker serosa.	IVA

- 1.7 Pemeriksaan morfologi (dan bukan IHC) sebaiknya digunakan untuk membedakan AH/EIN dengan EEC. IVA

## 4.2. Terapi Pembedahan

### 4.2.1 Kondisi medis yang mempengaruhi terapi pembedahan

<b>REKOMENDASI TERAPI PEMBEDAHAN PADA KANKER ENDOMETRIUM</b>	<b>TINGKAT BUKTI</b>
4.1. Pemeriksaan lanjutan harus meliputi: Riwayat keluarga; penilaian dan pengumpulan data komorbiditas; penilaian geriatri (d disesuaikan); pemeriksaan klinis, termasuk pemeriksaan pelvis; USG transvaginal atau transrektal; dan pemeriksaan patologi lengkap (histologi dan stadium) dari biopsy endometrium atau specimen kuretase.	VA
4.2. Tingkat pembedahan harus disesuaikan dengan kondisi medis pasien.	VA
4.3. Pada stadium klinis I, <i>grade</i> 1 dan 2: Minimal satu dari tiga pemeriksaan harus digunakan untuk menilai invasi myometrium jika LND dipertimbangkan: USG dan/atau MRI dan/atau pemeriksaan patologi intraoperatif.	IVA
1.4. Metode pencitraan lainnya (CT scan, MRI, PET scan, atau USG toraks, abdomen, dan pelvis) sebaiknya dipertimbangkan untuk menilai ovarium, nodus, peritoneum, atau metastasis.	IVC
4.5. Tidak ada bukti adanya manfaat secara klinis penanda tumor serum, termasuk CA 125.	IVB
1.5. Terapi pembedahan standar ialah histerektomi total dengan salpingo-oophorektomi bilateral tanpa <i>vaginal cuff</i> .	IVA
1.6. Pelestarian ovarium ( <i>ovarian preservation</i> ) dapat dipertimbangkan pada pasien di bawah 45 tahun dengan EEC <i>grade</i> 1 dengan invasi myometrium <50% dan tidak ada kecurigaan penyakit ovarium atau ekstrauterin lainnya.	IVB
1.7. Dalam hal pelestarian ovarium ( <i>ovarian preservation</i> ), salpingektomi direkomendasikan.	IVB

1.8. Pelestarian ovarium ( <i>ovarian preservation</i> ) tidak direkomendasikan untuk pasien yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker, termasuk risiko kanker ovarium (misalnya mutase BRCA, LS, dsb). Konseling genetik dapat dianjurkan.	IVB
1.9. Terapi pembedahan dengan minimal invasive direkomendasikan sebagai manajemen operatif untuk kanker endometrium risiko rendah-menengah.	IA
1.10. Terapi pembedahan dengan minimal invasif dapat dipertimbangkan sebagai manajemen untuk kanker endometrium risiko tinggi.	IVC
4.12. <i>Vaginal hysterectomy</i> dengan salpingo-oophorectomy dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak cocok dengan pilihan terapi pembedahan yang direkomendasikan dan pada pasien tertentu dengan kanker endometrium risiko rendah.	IVC
4.13. Pada pasien yang secara medis tidak cocok, RT atau terapi hormon dapat dipertimbangkan.	IVC

#### 4.2.2 Limfadenektomi pada terapi pembedahan kanker endometrium

<b>REKOMENDASI TERAPI PEMBEDAHAN PADA KANKER ENDOMETRIUM</b>	<b>TINGKAT BUKTI</b>
5.1. Sitologi peritoneal sudah tidak lagi dipertimbangkan untuk <i>staging</i> .	IVA
5.2. Jika limfadenektomi dilakukan, pengangkatan nodus pelvis dan para aorta secara sistematis hingga tingkat vena renalis dapat dipertimbangkan.	IVB
5.3. <i>Sentinel Lymph Node Dissection</i> (SLND) masih dalam tahap penelitian, tetapi studi dalam jumlah besar menunjukkan bahwa hal tersebut mungkin untuk dilakukan. SLND meningkatkan pendeteksian nodus limfa dengan metastasis kecil dan sel tumor yang terisolasi; meski demikian, <i>importance</i> dari penemuan ini masih belum jelas.	IVD
5.4. Limfadenektomi merupakan sebuah prosedur <i>staging</i> dan memungkinkan perancangan terapi adjuvant.	IIIB
5.5. Pasien dengan karsinoma endometrioid risiko rendah ( <i>grade 1</i> atau 2 dan invasi myometrium superfisial <50%) memiliki risiko rendah terhadap keterlibatan nodus limfa dan dua penelitian RCT menyebutkan tidak adanya manfaat pada kesintasan. Oleh karena itu, limfadenektomi tidak direkomendasikan pada pasien-pasien seperti ini.	IIA



5.6. Pada pasien dengan risiko menengah (invasi myometrium dalam >50% atau <i>grade 3</i> dengan invasi myometrium superfisial <50%), tidak ada data mengenai manfaat limfadenektomi terhadap kesintasan. Limfadenektomi dapat dipertimbangkan untuk <i>staging</i> .	IIC
5.7. Pada pasien risiko tinggi ( <i>grade 3</i> dengan invasi myometrium dalam >50%), limfadenektomi direkomendasikan.	IVB
5.8. Limfadenektomi untuk melengkapi <i>staging</i> dapat dipertimbangkan pada pasien risiko tinggi yang sebelumnya melakukan terapi pembedahan guna merancang terapi adjuvant.	VC

#### 4.2.3 Pilihan terapi pembedahan radikal untuk stadium dan subtipe patologi yang berbeda pada kanker endometrium

<b>REKOMENDASI TERAPI PEMBEDAHAN PADA KANKER ENDOMETRIUM</b>	<b>TINGKAT BUKTI</b>
6.1. Histerektomi radikal tidak direkomendasikan untuk manajemen kanker endometrium stadium 2.	IVB
6.2. Radikal histerektomi modifikasi (tipe B) atau tipe A perlu dipertimbangkan hanya jika didapatkan adanya <i>free margins</i> .	IVB
6.3. Limfadenektomi direkomendasikan untuk kanker endometrium stadium 2 (klinis dan intraoperatif).	IVB
6.4. <i>Complete macroscopic cytoreduction</i> dan <i>staging</i> komprehensif direkomendasikan pada kanker endometrium stadium lanjut.	IVA
6.5. Manajemen multimodalitas sebaiknya dipertimbangkan untuk terapi pada kanker endometrium stadium lanjut apabila pembedahan merusak fungsi vagina secara signifikan.	IVB
6.6. Pada non-EEC (stadium 1), limfadenektomi direkomendasikan.	IVB
6.7. <i>Staging omentectomy</i> bukan merupakan suatu hal yang wajib dilakukan pada <i>clear cell</i> atau <i>undifferentiated endometrial carcinoma</i> dan karsinosarkoma.	IVC
6.8. <i>Staging omentectomy</i> sebaiknya dipertimbangkan pada karsinoma serosa.	IVC

### 4.3. Terapi Adjuvan

#### 4.3.1 Kelompok risiko pada kanker endometrium

Risiko	Deskripsi	Tingkat Bukti
<b>Rendah</b>	Stadium I endometrioid, derajat 1-2, invasi miometrium <50%, LVSI (-)	I
<b>Menengah</b>	Stadium I endometrioid, derajat 1-2, invasi miometrium ≥50%, LVSI (-)	I
<b>Menengah-Tinggi</b>	Stadium I endometrioid, derajat 3, invasi myometrium <50%, LVSI (+)/(-)	I
	Stadium I endometrioid, derajat 1-2, LVSI (+), invasi miometrium <50% atau ≥50%	II
<b>Tinggi</b>	Stadium I endometrioid, derajat 3, invasi miometrium ≥50%, LVSI (+)/(-)	I
	Stadium II	I
	Stadium III endometrioid, tidak ada penyakit residual	I
	Non endometrioid ( <i>serous</i> atau <i>clear cell</i> atau <i>undifferentiated carcinoma</i> atau <i>carcinosarcoma</i> )	I
<b>Lanjut (<i>advanced</i>)</b>	Stadium III penyakit residu dan stadium IVA	I
<b>Metastasis</b>	Stadium IVB	I

#### 4.3.2 Terapi adjuvant pada berbagai kelompok risiko kanker endometrium

REKOMENDASI	TINGKAT BUKTI
<b>KANKER ENDOMETRIUM RISIKO RENDAH</b>	
8.1. Pasien dengan kanker endometrium risiko rendah (endometrioid stadium I, <i>grade</i> 1Y2, invasi miometrium <50%, LVSI negative), tidak direkomendasikan pemberian terapi adjuvan.	IA
<b>KANKER ENDOMETRIUM RISIKO SEDANG</b>	
8.2. Pasien dengan kanker endometrium risiko sedang (endometrioid stadium I, <i>grade</i> 1Y2, invasi miometrium ≥50%, LVSI negatif):	
1. Brakiterapi adjuvan direkomendasikan untuk menurunkan rekurensi vagina.	IB
2. Pilihan lainnya: tidak diberikan terapi adjuvan (terutama pada pasien berusia <60 tahun).	IIC

## KANKER ENDOMETRIUM RISIKO SEDANG-TINGGI

8.3. Pasien dengan kanker endometrium risiko sedang-tinggi (endometrioid stadium I, *grade 3*, invasi miometrium G50%, terlepas dari status LVSI; atau endometrioid stadium I, *grade 1Y2*, LVSI positif secara pasti, terlepas dari kedalaman invasi):

- |  |      |
|--|------|
| 1. Dilakukan <i>staging</i> nodus secara bedah, nodus negatif:   |      |
| A. Brakiterapi ajuvan direkomendasikan untuk mengurangi rekurensi vagina.  | IIIB |
| B. Pilihan lainnya: tidak diberikan terapi ajuvan.   | IIIC |
| 2. Tanpa <i>staging</i> nodus secara bedah:  |      |
| A. EBRT ajuvan direkomendasikan untuk pasien dengan LVSI positif secara pasti untuk menurunkan rekurensi pelvis.               | IIIB |
| B. Pemberian brakiterapi ajuvan saja direkomendasikan untuk <i>grade 3</i> dan LVSI negatif untuk menurunkan rekurensi vagina. | IIIB |
| 3. Terapi sistemik menghasilkan manfaat yang masih dipertanyakan, dibutuhkan studi klinis lebih lanjut.                        | IIIC |

### 4.3.3 Pilihan terapi adjuvant untuk kanker endometrium risiko tinggi

REKOMENDASI	TINGKAT BUKTI
9.1. Pasien dengan kanker endometrium risiko tinggi (endometrioid stadium I, <i>grade 3</i> , invasi miometrium Q50%, terlepas dari status LVSI):	
1. Dilakukan <i>staging</i> nodus secara bedah, nodus negatif:	
A. EBRT ajuvan dengan bidang terbatas perlu dipertimbangkan untuk menurunkan rekurensi lokoregional.	IB
B. Brakiterapi ajuvan dapat dipertimbangkan sebagai alternatif untuk menurunkan rekurensi vagina.	IIIB
C. Terapi sistemik ajuvan masih diteliti.	IIC
2. Tanpa <i>staging</i> nodus secara bedah:	
A. EBRT ajuvan secara umum direkomendasikan untuk kontrol pelvis dan penyintasan bebas kekambuhan ( <i>relapse-free survival</i> ).	IIIB
B. Kemoterapi ajuvan sekuensial dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan PFS dan penyintasan spesifik kanker ( <i>cancer specific survival</i> atau CSS).	IIC
C. Terdapat bukti lebih yang mendukung pemberian kombinasi kemoterapi dan EBRT dibandingkan dengan pemberian masing-masing modalitas terapi saja.	IIB

## Kanker Endometrium Stadium II, Risiko Tinggi

### 9.2. Pasien dengan kanker endometrium stadium II, risiko tinggi:

1. Histerektomi biasa, dilakukan *staging* nodus secara bedah, nodus negatif:
  - A. *Grade* 1-2, LVSI negatif: brakiterapi vagina direkomendasikan untuk meningkatkan kontrol lokal. IIB
  - B. *Grade* 3 atau LVSI positif secara pasti:
    - i. EBRT lapang terbatas disarankan IIB
    - ii. *Boost* brakiterapi dipertimbangkan IVC
    - iii. Kemoterapi masih diteliti lebih lanjut IIIC
2. Histerektomi biasa, tanpa *staging* nodus secara bedah:
  - A. EBRT direkomendasikan IIB
  - B. *Boost* brakiterapi dipertimbangkan IVC
  - C. *Grade* 3 atau LVSI positif secara pasti: kemoterapi ajuvan sekuensial perlu dipertimbangkan IIB

## Kanker Endometrium Stadium III, Risiko Tinggi

### 9.3. Pasien dengan kanker endometrium stadium III risiko tinggi tanpa penyakit residu:

1. EBRT direkomendasikan untuk: IB
  - A. Menurunkan rekurensi pelvis IB
  - B. Meningkatkan PFS IVB
  - C. Meningkatkan penyintasan IIB
2. Kemoterapi direkomendasikan untuk meningkatkan PFS dan CSS.
3. Terdapat bukti untuk pemberian kombinasi kemoterapi dan EBRT dibandingkan dengan pemberian masing-masing terapi saja di penyakit stadium III: IIB
  - A. IIIA: Kemoterapi DAN EBRT dipertimbangkan
  - B. IIIB: Kemoterapi DAN EBRT dipertimbangkan
  - C. IIIC1: Kemoterapi DAN EBRT dipertimbangkan
  - D. IIIC2: Kemoterapi DAN *extended field* EBRT dipertimbangkan

## Kanker Non Endometrioid, Risiko Tinggi

### 9.4. Pasien dengan kanker nonendometrioid, risiko tinggi:

1. Sel serosa dan jernih setelah *staging* secara komprehensif
  - A. Pertimbangkan kemoterapi, mendorong diadakannya uji klinis IIB

- |   |      |
|---|------|
| B. <i>Stage</i> IA, LVSI negatif: pertimbangkan hanya brakiterapi vagina tanpa kemoterapi                         | IVC  |
| C. <i>Stage</i> > IB: EBRT dapat dipertimbangkan sebagai tambahan kemoterapi, terutama pada kondisi nodus positif | IIIC |
| 2. Karsinosarkoma dan tumor tidak berdiferensiasi lainnya:  |      |
| A. Kemoterapi direkomendasikan  | IIB  |
| B. Pertimbangkan EBRT, mendorong diadakannya uji klinis   | IIIC |

#### 4.4. Terapi Pada Tahap Lanjut dan Penyakit Rekuren

##### 4.4.1 Peran tindakan bedah atau radioterapi

REKOMENDASI	TINGKAT BUKTI
10.1 Pasien dengan penyakit tahap lanjut atau rekuren direkomendasikan menjalani tindakan bedah hanya jika sitoreduksi optimal (tanpa penyakit residu) tercapai. Pada beberapa kasus, terapi bedah paliatif direkomendasikan untuk meringankan beberapa gejala spesifik.	IVC
10.2 Eksenterasi dapat dipertimbangkan pada beberapa pasien dengan tumor <i>advanced</i> lokal dan pasien dengan relaps lokal sentral terisolasi pascaradiasi, apabila diharapkan terdapat <i>clear margins</i> .	IVC
10.3 Reseksi total dari oligometastasis jauh dan relaps nodul limfa retroperitoneal atau pelvis dapat dipertimbangkan apabila memungkinkan secara teknik berdasarkan lokalisasi penyakit.	VC
10.4 Tipe histologis tidak boleh mempengaruhi keputusan untuk melanjutkan atau menghentikan tindakan bedah.	IVB
10.5 RT dengan tujuan kuratif diindikasikan pada pasien dengan relaps vagina terisolasi pascabedah.	IIIA
10.6 Pada rekurensi nodus vagina dan pelvis, kemoterapi dengan RT dapat dipertimbangkan pada pasien dengan karakteristik risiko tinggi untuk relaps sistemik.	IVC
10.7 Penggunaan terapi sistemik atau terapi bedah sebelum RT untuk rekurensi nodus vagina atau pelvis dapat dipertimbangkan di beberapa pasien tertentu.	VC
10.8 Re-irradiasi dapat dipertimbangkan di pasien yang sudah diseleksi menggunakan teknik tertentu.	VC

10.9 RT diindikasikan untuk meringankan gejala terkait rekurensi lokal atau penyakit sistemik. IVA

10.10 RT dapat diindikasikan untuk tumor primer yang tidak dapat direseksi, atau jika tindakan bedah tidak dapat dijalankan atau dikontraindikasikan atas dasar alasan medis. IVB

---

#### 4.4.2 Terapi sistemik

---

REKOMENDASI	TINGKAT BUKTI
11.1. Terapi hormone diindikasikan pada EEC tahap lanjut atau rekuren.	IIA
11.2. Terapi hormon lebih mungkin efektif untuk tumor endometrioid <i>grade</i> 1 atau 2.	IVB
11.3 Status reseptor hormone harus ditentukan sebelum terapi hormon dijalankan. Kemungkinan efektif pada pasien dengan status PgR dan ER lebih efektif.	IIIB
11.4 Biopsi dari penyakit rekuren dapat dipertimbangkan karena mungkin ada banyak perbedaan di status reseptor hormon pada tumor primer dan metastasis.	IIIC
11.5 Terapi hormon merupakan terapi sistemik utama terpilih untuk pasien dengan reseptor hormon tumor Y positif <i>grade</i> 1 atau 2 dan tanpa penyakit progresif secara cepat ( <i>rapidly progressive disease</i> ).	VA
11.6 Progestogen (misalnya MPA 200 mg atau MA 160 mg) secara umum direkomendasikan.	IIIA
11.7 Terapi hormonal lainnya dipertimbangkan setelah penggunaan progestin, meliputi tamoksifen, fulvestran, dan inhibitor aromatase.	IIIC
11.8 Pelayanan standar adalah 6 siklus carboplatin dan paclitaxel yang diberikan tiap 3 minggu. Hal ini didasarkan pada komunikasi pendahuluan dari sebuah uji klinis terandomisasi yang menunjukkan efikasi serupa dan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cisplatin/doxorubin/paclitaxel.	IA
11.9 Tidak ada pelayanan standar untuk kemoterapi lini kedua.	VC

---

4.4.3 *Targeted agents* yang paling menjanjikan dan desain studi yang perlu digunakan untuk mengevaluasi manfaat klinisnya

REKOMENDASI	TINGKAT BUKTI
12.1 Jalur PI3K/PTEN/AKT/mTOR, PTEN, RAS-MAPK, angiogenesis (terutama FGFR2 dan VEGF/VEGFR), ER/PgR dan HRD/MSI diubah di kanker endometrium dan relevansi mereka perlu dipelajari di uji klinis dengan <i>targeted agents</i> .	IIIB
12.2 Obat yang ditargetkan terhadap sinyalisasi jalur PI3K/mTOR dan angiogenesis menunjukkan aktivitas sederhana namun belum ada agen yang sudah disetujui untuk penggunaan klinis. Studi lebih lanjut yang berfokus pada biomarker dibenarkan.	IIIA
12.3 Desain uji klinis terhadap terapi baru dan tertarget:	VA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studi basket dengan kohort multiple terkait dengan subtype histologis dan/atau perubahan molekular dipertimbangkan sebagai prioritas.</li> <li>2. Uji klinis yang berfokus pada biomarker dengan biopsi saat masuk dan biopsi sekuensial dalam uji coba dengan hasil akhir molekular direkomendasikan.</li> <li>3. PFS atau PFS pada suatu waktu tertentu merupakan hasil akhir primer yang terpilih untuk uji coba fase dini.</li> <li>4. OS adalah hasil akhir primer terpilih pada uji coba fase III, kecuali <i>crossover</i> direncanakan atau diharapkan.</li> </ol>	

## **BAB 5**

### **Wewanti (Disclaimer)**

#### ***DISCLAIMER***

- Pedoman pelayanan nasional kedokteran untuk kanker endometrium ini hanya berlaku untuk rumah sakit yang memiliki fasilitas pelayanan onkologi.
- Variasi pelayanan kanker endometrium pada setiap tingkat rumah sakit harus disesuaikan dengan kemampuan fasilitas yang ada.
- Sistem rujukan kasus atau pemeriksaan harus dilaksanakan apabila fasilitas di rumah sakit tidak dimungkinkan atau tersedia.
- Apabila terdapat keraguan oleh klinisi, agar dapat dilakukan konsultasi dan diputuskan oleh kelompok pakar sesuai dengan kondisi kasusnya.



## Daftar Pustaka

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus on conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;117:559-81.
2. Indonesian Society of Gynecologic Oncology (INASGO) Data Registration. Cited December 19<sup>th</sup> 2016. Available from: [http://www.inasgo.org/fusionchart/APP/Preval\\_all\\_bar.asp](http://www.inasgo.org/fusionchart/APP/Preval_all_bar.asp).
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:2-30.
4. Berek JS, Hacker NF. Endometrial Cancer. In: *Gynecologic Oncology*, 6<sup>th</sup> edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015, p 47-54.
5. Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer WM, Orr J, Leitao M, et al. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part 1. *Gynecologic Oncology*. 2014;134:385-92.
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0).
7. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Review Article: Contemporary Clinical Management of Endometrial Cancer. *Obstetrics and Gynecology International*. 2013.p.1-11.
8. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. FIGO Cancer Report 2012: Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012. S110-7.
9. Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;Supplement 5;v41-5.
10. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence Worldwide in 2012. 2012; [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheet\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheet_population.aspx)
11. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;109:655-62

12. Zuchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:316-21.
13. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27:5331-6.
14. Indonesian Society of Gynecologic Oncology (INASGO) Data Registration. Cited December 19<sup>th</sup> 2016. Available from: [http://www.inasgo.org/fusionchart/APP/Preval\\_all\\_bar.asp](http://www.inasgo.org/fusionchart/APP/Preval_all_bar.asp).

**PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN**

**KANKER OVARIUM**

**HOGI**

**2018**



## **DAFTAR KONTRIBUTOR**

M. Fauzi Sahil, Prof, Dr, SpOG(K)Onk

Agustria Zainu Saleh, Dr, SpOG(K)Onk

John S. Khoman, Dr, SpOG(K)Onk

Deri Edianto, Dr, MKed(OG), SpOG(K)Onk

Rizal Sanif, Dr, MARS, SpOG(K)Onk

Irawan Sastradinata, Dr, MARS, SpOG(K)Onk

Sarah Dina, Dr, MKed(OG), SpOG(K)Onk

Roy Yustin Simanjuntak, Dr, SpOG(K)Onk

Riza Rivany, Dr, SpOG(K)Onk

Patiyus Agustiansyah, Dr, MARS, SpOG(K)Onk

Cut Adeya Adella, Dr, SpOG(K)Onk

Amirah Novaliani, Dr, SpOG(K)Onk

dr. M. Rizki Yaznil, SpOG(K)

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul</b>	<b>0</b>
<b>Daftar Tim Penyusun</b>	<b>1</b>
<b>Daftar Isi</b>	<b>2</b>
BAB I. Pendahuluan .....	4
1.1 Latar Belakang .....	4
1.2 Permasalahan .....	4
1.3 Tujuan .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Sasaran .....	5
BAB II. Metodologi .....	6
2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis Kepustakaan .....	6
2.2 Penilaian Telaah Kritis Pustaka .....	6
2.3 Peringkat Bukti ( <i>Level of Evidence</i> ) .....	6
2.4 Derajat Rekomendasi .....	6
BAB III. Faktor Risiko, Klasifikasi, dan Diagnosis .....	8
3.1 Faktor Risiko .....	8
3.2 Klasifikasi .....	10
3.3 Diagnosis .....	11
BAB IV. Penatalaksanaan .....	15
4.1 Pembedahan .....	15
4.2 Kemoterapi .....	22
Bab V. Kesimpulan .....	25
5.1 Diagnosis dan Pemeriksaan Pre-Operatif .....	25
5.2 Pengambilan Keputusan Spesialisasi Multidisiplin .....	25

5.3 Tatalaksana Pembedahan Kanker Ovarium Stadium I-II .....	26
5.4 Tatalaksana Pembedahan Kanker Ovarium Stadium III-IV .....	27
5.5 Informasi Minimal yang Dibutuhkan .....	29
Wewanti ( <i>Disclaimer</i> ).....	31
Daftar Pustaka.....	32

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kanker ovarium merupakan jenis kanker yang menempati urutan ketujuh kanker tersering pada wanita di dunia (dari total 18 kanker tersering). Sebanyak 239.000 kasus baru kanker ovarium terdiagnosis pada tahun 2012.

Insiden kanker ovarium tertinggi terjadi di negara-negara Eropa dan Amerika Selatan, sedangkan insiden terendah terjadi di Afrika dan Asia. Sekitar 58% kasus kanker ovarium terjadi pada negara berkembang.

Menurut data *Indonesian Society of Gynecologic Oncology*, kanker ovarium menduduki urutan kedua terbanyak setelah kanker serviks. Pada tahun 2016-2017 tercatat 919 kasus kanker ovarium dimana 36% tidak diketahui stadiumnya dan 21% diantaranya didiagnosis stadium IIIB. Angka kematian akibat kanker ovarium di Departemen Obstetri dan Ginekologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 1989-1992 sebesar 22,6% dari 327 kematian kanker ginekologi. Penderita biasanya datang sudah dalam stadium II-IV (42,5%) sehingga keberhasilan pengobatan sangat rendah.

Kanker ovarium stadium awal sering tidak menunjukkan gejala, sehingga penyakit ini umumnya terdiagnosa pada stadium lanjut. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (pada wanita dengan kanker ovarium dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita kanker) mencapai 30-50%. Deteksi dini kanker ovarium serta pencegahan sekunder kanker ovarium memiliki peranan penting dalam penanganan kasus kanker ovarium.

### **1.2. Permasalahan**

Kanker ovarium memerlukan penanganan multimodalitas, hal yang tidak jauh berbeda dengan berbagai kanker lainnya. Namun, saat ini belum terdapat keseragaman secara nasional mengenai pendekatan terapi. Selain adanya kesenjangan dalam hal fasilitas skrining dan terapi dari berbagai daerah di Indonesia, hal ini juga terjadi

karena belum adanya panduan terapi kanker ovarium yang aplikatif dan dapat digunakan secara merata di Indonesia.

### **1.3. Tujuan**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Meningkatkan upaya penanggulangan kanker ovarium dan tercapainya peningkatan seluruh aspek pengelolaan kanker ovarium sehingga meningkatkan angka harapan hidup, angka kesintasan (*survival rate*), dan kualitas hidup di Indonesia.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mendukung usaha-usaha menurunkan insidensi dan morbiditas kanker ovarium di Indonesia
2. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan kelompok risiko tinggi
3. Membuat pedoman berdasarkan *evidence-based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam diagnosis dan tatalaksana kanker ovarium
4. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer hingga tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini
5. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan yang konsisten

### **1.4. Sasaran**

- 1.4.1.** Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker ovarium, sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
- 1.4.2.** Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.



## **BAB II**

### **METODOLOGI**

#### **2.1. Penelusuran dan Telaah Kritis Kepustakaan**

Penelusuran kepustakaan dilakukan dengan mengumpulkan data terbaru dari jurnal dan menerapkan prinsip-prinsip kedokteran berbasis bukti (*evidence-based medicine*) dalam menulis PNPk. Penyusunan PNPk ini mengacu pada *guideline* internasional yang dibuat oleh *ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines* dan *National Comprehensive Cancer Network*.

#### **2.2. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka**

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh sembilan pakar dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi.

#### **2.3. Peringkat Bukti (*Hierarchy of Evidence*)**

*Hierarchy of evidence* berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut :

IA : metaanalisis, uji klinis

IB : uji klinis yang besar dengan validitas yang baik

IC : *all or none*

II : uji klinis tidak terandomisasi

III : studi observasional (kohort, kasus kontrol)

IV : konsensus dan pendapat ahli

#### **2.4 Derajat Rekomendasi**

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi/simpulan dibuat sebagai berikut :

- 1). Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA atau IB
- 2). Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level IC atau II

- 3). Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III
- 4). Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

### **BAB III**

## **FAKTOR RISIKO, KLASIFIKASI, DAN DIAGNOSIS**

Proses keganasan primer yang terjadi pada organ ovarium. Keganasan ovarium dapat terjadi pada seluruh usia kehidupan wanita. Faktor herediter pada kanker ovarium sebanyak 5-10% berkaitan dengan kanker payudara dan kanker usus.

Kanker ovarium merupakan urutan ketiga terbanyak pada kanker ginekologi Kanker ovarium dikelompokkan menjadi :

1. Kanker Ovarium Epitel

Mayoritas 90% kanker ovarium adalah jenis epitelial yang berasal dari epitel ovarium. Pada usia yang lebih tua tumor jenis sel epitelial sering didapatkan.

2. Kanker Ovarium Non Epitel

Kelompok lainnya adalah non epitelial yang termasuk diantaranya tumor sel germinal, tumor sel granulosa dan tumor *sex cord* stromal. Pada wanita umur kurang dari 20 tahun 70% tumor ovarium berasal dari germ sel. Dibandingkan kanker ovarium epitelial, tumor ovarium nonepitelial lebih jarang dijumpai. Keganasan ovarium nonepitelial berkisar 10% dari semua kanker ovarium yang meliputi keganasan yang berasal dari sel germinal, *sex-cord stromal cell*, metastasis karsinoma ke ovarium, dan berbagai kanker ovarium yang sangat jarang, misalnya sarcoma dan tumor sel lipoid.

Tumor sel germinal biasanya terdiagnosis pada usia dua puluh tahun pertama kehidupan, sementara tumor *sex-cord stroma* lebih sering dijumpai pada wanita dewasa (tumorsegranulosa tipe dewasa rata-rata didiagnosis pada usia 50 tahun, 90% tipe juvenil terjadi pada anak-anak perempuan pre-pubertas dan Sertoli-Leydig sering terjadi pada perempuan kurang dari 40 tahun). Insidensi per tahun adalah 3,7/1.000.000 untuk tumor sel germinal dan 2,1/1.000.000 perempuan untuk tumor *sex-cord stroma*.

### 3.1 FAKTOR RISIKO

Faktor Risiko kanker ovarium adalah sebagai berikut :

- a. Usia  
Kanker ovarium jarang pada wanita usia kurang dari 40 tahun. Sebagian besar terjadi pasca menopause. Sebagian terjadi pada wanita usia 63 tahun ke atas.
- b. Obesitas  
Wanita dengan indeks massa tubuh lebih dari 30 berisiko lebih sering mengalami kanker ovarium
- c. Riwayat reproduksi  
Wanita yang hamil sebelum usia 26 tahun berisiko lebih rendah mengalami kanker ovarium. Wanita yang hamil di atas usia 35 tahun atau yang tidak pernah hamil berisiko lebih tinggi mengalami kanker ovarium
- d. Kontrasepsi  
Penggunaan pil kontrasepsi oral menurunkan risiko kanker ovarium. Penggunaan lebih dari 5 tahun menurunkan risiko 50% lebih rendah. Penggunaan injeksi DMPA juga menurunkan risiko kanker ovarium. Risikonya lebih rendah pada penggunaan 3 tahun atau lebih.
- e. Pembedahan ginekologi  
Ligasi tuba mengurangi angka kejadian kanker ovarium sampai 70%. Histerektomi (tanpa pengangkatan ovarium) juga mengurangi angka kejadian kanker ovarium sebesar 30%.
- f. Terapi fertilitas  
Pemakaian klomifen sitrat lebih dari 1 tahun meningkatkan risiko kanker ovarium.
- g. Androgen  
Pemakaian danazol yang meningkatkan level androgen berhubungan dengan peningkatan risiko kanker ovarium.
- h. Terapi estrogen dan terapi hormonal
- i. Riwayat keluarga kanker ovarium, kanker payudara, atau kanker kolorektal
- j. Sindroma herediter kanker payudara dan kanker ovarium (BRCA1 dan BRCA2)
- k. PTEN tumor hamartoma syndrome

- l. Hereditary nonpolyposis colon cancer
- m. Peutz-Jeghers syndrome
- n. MUYTH-associated polyposis
- o. Riwayat personal kanker payudara
- p. Bedak talk
- q. Diet
- r. Analgetik
- s. Merokok dan minum alcohol

### 3.2 KLASIFIKASI

#### 1. Kanker Ovarium Epitel

Menurut WHO, pembagian tumor ovarium epitel yaitu serous adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma, mixed-epithelial tumor, malignant Brenner tumor, transitional cell carcinoma (non-Brenner type), epithelial-stromal (adenosarcoma, carcinosarcoma (formerly mixed Mullerian tumors).

#### 2. Kanker Ovarium Non Epitel

##### a. Klasifikasi tumor sel germinal

- Tumor sel germinal primitif—Disgerminoma, tumor sinus endoderma (*yolk sac tumor*)/ EST, koriokarsinoma, karsinoma embrional, campuran tumor sel germinal, dan lain-lain.
- Teratoma matur dan imatur
- Teratoma monodermal dan tumor tipe somatic yang berhubungan dengan teratoma

##### b. Klasifikasi *sex-cord stromal tumor (SCST)* dan tumor sel steroid

- Tumor stroma ovarium dengan elemen *sex-cord* :  
*Adult granulosa cell tumor, juvenile granulosa cell tumor, sertoli-leydig cell tumors, gynandroblastoma, sex cord tumor with annular tubules*, lain-lain.
- Tumor stroma murni (*pure stromal tumors*) :

*Fibroma and thecoma, typical, cellular and mitotically active; Malignant tumors (fibrosarcoma)*

- Tumor stroma ovarium yang lain :  
*Ovarian stromal tumor with minor sex cord elements; Sclerosing stromal tumor; Signet-ring stromal tumor; Microcystic stromal tumor; Ovarian myxoma; Stromal-Leydig cell tumor*
- Tumor sel steroid :  
*Stromal luteoma; Leydig cell tumor; Steroid cell tumor, not otherwise specified*
- Tumor mesenkim

### **3.3 DIAGNOSIS**

#### **1. Anamnesis**

Kanker ovarium stadium awal pada umumnya tidak memberi tanda dan gejala yang khas. Keluhan yang sering dijumpai berupa gangguan gastrointestinal seperti : dispepsia, gangguan defekasi, meteorismus. Bila massa telah membesar akan teraba benjolan dengan gejala akibat penekanan massa pada organ rongga pelvis/abdomen yang ditandai dengan nyeri perut, sulit makan atau perasaan begah atau gejala urinarius (urgensi atau frekuensi). Dengan berlanjutnya penyakit penderita datang dengan gejala umum kanker antara lain: berat badan menurun, malaise, *fatigue*, dispneu dan nyeri dada.

#### **2. Pemeriksaan Klinis**

Pemeriksaan fisik secara umum termasuk tanda vital, ECOG ataupun Karnofsky score. Dari pemeriksaan fisik dideskripsikan ukuran massa, permukaan tumor, hubungannya dengan organ sekitar. ditemukan massa di abdomen/ pelvik, dengan/tanpa asites. Pemeriksaan dalam dan rektal (*vaginal dan rectal toucher*), pemeriksaan payudara, area selangkangan, aksila, dan supraklavikula, serta auskultasi paru-paru.

3. Pemeriksaan Laboratorium:

- Pemeriksaan Darah Lengkap, Kimia Darah dengan Tes Fungsi Liver, Fungsi ginjal, elektrolit, albumin, globulin, Kadar gula darah, screening penyakit menular (HIV dan HBsAg, TPHA), fungsi haemostatis.
- Petanda tumor :
  - Kanker ovarium epitel : CA-125, CEA, HE4, CA 19-9

4. Pemeriksaan Pencitraan :

- USG abdominal dan vagina dengan *color Doppler*.
- USG Vaskuler bila ada indikasi
- Evaluasi gastrointestinal bila ada indikasi
- CT scan, MRI whole abdomen dan/atau PET-CT scan
- Rontgen Thoraks (AP dan LL)
- Penapisan kanker ovarium mempergunakan indeks risiko keganasan (IRK)/*Risk Malignancy Index* (RMI), ROMA, IOTA, atau yang lainnya, bila nilai di atas normal maka pembedahan harus dilakukan oleh Konsultan Onkologi Ginekologi.

5. Pemeriksaan Patologi Anatomi

- Sitologi
- Potong beku
- Histopatologi
- IHK (Imunohistokimia)

Diagnosis pasti berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis. Penentuan stadium dilakukan melalui pembedahan (*surgical staging*) berdasarkan stadium FIGO 2014.

**Tabel 1. Stadium kanker ovarium berdasarkan FIGO 2014**

Stadium	Keterangan
I	Tumor terbatas pada ovarium atau tuba falopi
IA	Tumor terbatas hanya 1 ovarium (kapsul intak) atau tuba falopi; tidak ada tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IB	Tumor pada kedua ovarium (kapsul intak) atau tuba falopi, tidak ada tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IC	Tumor terbatas pada satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, yang diikuti dengan
IC1	<i>Surgical spill</i> (pecah saat operasi)
IC2	Kapsul pecah sebelum operasi atau tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi
IC3	Sel ganas pada asites atau bilasan peritoneum
II	Pertumbuhan pada satu atau kedua ovarium atau tuba falopi dengan perluasan ke panggul (sampai ke pelvic brim) atau kanker peritoneum
II A	Perluasan dan/atau metastasis ke uterus dan/atau tuba dan/atau kedua ovarium
II B	Perluasan ke jaringan pelvis intraperitoneal
III	Tumor mengenai satu atau kedua ovarium atau tuba falopi atau kanker peritoneum yang secara sitologi atau histologi terbukti menyebar ke peritoneum, di luar pelvis dan/atau metastase KGB retroperitoneal
IIIA	Positif KGB retroperitoneal dan atau penyebaran mikroskopik keluar pelvik
IIIA1	Positif KGB retroperitoneal hanya dibuktikan dari sitologi dan histologi
IIIA1(i)	Metastase sampai 10mm dalam dimensi terbesar
IIIA1(ii)	Metastase lebih dari 10mm dalam dimensi terbesar
IIIA2	Keterlibatan peritoneal ekstra pelvik (diatas pelvic brim) secara mikroskopik, dengan atau tanpa positif KGB retroperitoneal
III B	Metastase peritoneal secara makroskopik diluar pelvik sampai 2 cm



	dalam dimensi terbesar dengan atau tanpa KGB retroperitoneal positif
III C	Metastase peritoneal diluar pelvik lebih dari 2 cm dalam dimensi terbesar (termasuk penyebaran tumor ke kapsul dari hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim dari organ lain) dengan atau tanpa positif KGB retroperitoneal
IV	Metastase jauh diluar metastase peritoneal
IVA	Efusi pleura dengan sitologi positif
IVB	Metastase parenkim dan metastase organ ekstra abdominal (termasuk KGB inguinal dan KGB diluar cavum abdomen)

## **BAB IV**

### **PENATALAKSANAAN**

#### **A. PEMBEDAHAN**

##### 1) Prosedur:

- Laparotomi baik insisi mediana ataupun vertikal seharusnya digunakan pada pasien yang dicurigai keganasan pada ovarium ataupun tuba falopii/ neoplasma pada peritoneum yang sudah direncanakan akan dilakukan prosedur *surgical staging*, prosedur *primary debulking*, prosedur *interval debulking*, atau *secondary cytoreduction*.
- Untuk pasien tertentu, pendekatan dengan pembedahan minimal invasif dapat dipilih oleh pembedah yang berpengalaman untuk mencapai prinsip-prinsip *surgical staging* dan *debulking*
- Pasien-pasien yang tidak dapat dilakukan *optimal debulking* dengan menggunakan teknik minimal invasif (Laparoskopi) harus dirubah menjadi prosedur terbuka (Laparotomi)
- Pendekatan dengan pembedahan minimal invasif dapat berguna ketika mengevaluasi sitoreduksi maksimal pada pasien yang baru terdiagnosis atau kanker ovarium residif. Jika penilaian klinis tidak dapat mencapai sitoreduksi maksimal, kemoterapi neoajuvan harus menjadi pertimbangan.
- Pada pra pembedahan dapat dipertimbangkan persiapan colon dengan tujuan agar bisa dilakukan repair bila terjadi cedera dan atau dilakukan anastomosis bila dilakukan reseksi.
- Potong beku dilakukan jika ada indikasi dan tersedia. Apabila tidak tersedia fasilitas potong beku atau hasil potong beku tidak konklusif, dapat dilakukan prosedur operasi kedua untuk dilakukan *complete surgical staging (re-open)*.
- Dari hasil potong beku ada beberapa kemungkinan hasil:
  - Tumor ovarium jinak (*benign*)
  - Tumor ovarium *borderline*

- Tumor ovarium ganas (maligna)
- Keganasan ovarium belum dapat dipastikan untuk kepastian diagnosis menunggu hasil pemeriksaan parafin.
- Jika hasil potong beku *borderline* dilakukan pengangkatan ovarium dan jaringan lain yang secara makroskopis dicurigai tumor implant atau keganasan. Dengan mempertimbangkan fungsi reproduksi dan fertilitas, dapat dilakukan pembedahan konservatif dengan salpingo-ooforektomi unilateral. Bila fungsi reproduksi tidak diperlukan dapat dilakukan tindakan histerektomi total salpingo-ooforektomi bilateral.
- Jika hasil potong beku tumor ovarium ganas, maka tindakan selanjutnya:
  - *Complete surgical staging* dilakukan pada kanker ovarium stadium awal
  - *Atau Debulking* dilakukan pada stadium lanjut
    - *Optimal debulking*, bila tidak dijumpai sisa massa tumor (*complete resection*) atau bila massa tumor < 1 cm (*incomplete resection*).
    - *Suboptimal debulking*, bila sisa massa tumor  $\geq 1$  cm.
  - *Conservative surgical staging dapat dilakukan* pada pasien yang masih membutuhkan fungsi reproduksi dengan indikasi tertentu.

## 2) Penentuan Stadium

Prosedur pembedahan penentuan stadium (*complete surgical staging*)

- Insisi midline
- Pembilasan peritoneum atau aspirasi cairan asites
- Inspeksi dan perabaan secara cermat seluruh permukaan peritoneum
- Histerektomi total dan salpingo-ooforektomi bilateral
- Omentektomi infrakolika
- Biopsi setiap lesi yang dicurigai metastasis tumor
- Biopsi atau reseksi setiap perlekatan di dekat tumor primer
- Bila secara makroskopis tidak dijumpai massa tumor dilakukan biopsi secara acak pada peritoneum buli-buli dan *cul de sac*, cekungan parakolik kiri dan

kanan, biopsi atau hapusan hemidiafragma kanan, biopsi pada peritoneum dinding samping panggul pada sisi tumor primer.

- Limfadenektomi pelvik bilateral dan paraaorta

### Laporan operasi

- Pembedah harus mendeskripsikan dalam laporan operasi:
  - Progresivitas atau penyakit awal sebelum *debulking pelvis, mid abdomen, atau upper abdomen (Cut offs: Pelvic brim to lower ribs)*
  - Jumlah dari residu penyakit pada area setelah *debulking*
  - Reseksi komplit atau tidak komplit; Jika tidak komplit, laporkan lesi utama dan total jumlah lesi. Laporkan lesi kecil.

### 3) Keadaan Khusus

- Operasi mempertahankan fungsi reproduksi: salpingo-ooforektomi unilateral mempertahankan uterus dan ovarium kontralateral (operasi mempertahankan kesuburan) dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan penyakit stadium awal yang jelas dan / atau tumor dengan risiko yang baik (stadium awal tumor epitel invasif, lesi LMP, tumor sel germinal yang ganas, atau tumor seks cord-stroma yang ganas) yang ingin mempertahankan kesuburan. Staging bedah komprehensif yang luas tetap harus dilakukan untuk menyingkirkan stadium penyakit tidak terdeteksi yang lebih berat, tetapi dapat disingkirkan pada pasien remaja / anak dengan stadium awal tumor sel germ yang ganas dengan klinis yang jelas berdasarkan literatur bedah pediatrik.
- Tumor Musinus: Tumor musinus invasif ovarium primer jarang terjadi. Dengan demikian, saluran pencernaan atas dan bawah harus dievaluasi secara detail untuk menyingkirkan primer GI yang tidak terdeteksi dengan metastasis ovarium, dan appendektomi harus dilakukan pada operasi primer pada pasien dengan dicurigai atau dikonfirmasi neoplasma ovarium musinus.

- Tumor *Low Malignant Potential*: Meskipun data menunjukkan *upstaging* dengan limfadenektomi, data lain menunjukkan bahwa limfadenektomi tidak mempengaruhi kelangsungan hidup secara keseluruhan. Namun, omentektomi dan beberapa biopsi dari peritoneum (tempat yang paling umum dari implan peritoneal) mungkin meningkatkan risiko pada pasien di sekitar 30% kasus dan dapat mempengaruhi prognosis.
- Sitoreduksi sekunder: Sebuah prosedur sitoreduksi sekunder dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kanker ovarium berulang yang kambuh lebih dari 6-12 bulan sejak selesainya kemoterapi awal, memiliki fokus yang terisolasi (atau fokus tertentu) penyakit dapat direseksi, dan tidak memiliki ascites. Pasien diajak untuk berpartisipasi dalam percobaan evaluasi manfaat dari sitoreduksi sekunder.

#### 4) Tatalaksana Pembedahan pada Kanker Ovarium Stadium I-II

- Laparotomi insisi mediana direkomendasikan untuk pembedahan kanker ovarium stadium I-II. Pembedahan pada stadium I dapat dilakukan per laparotomi oleh ginekolog-onkolog dengan kemampuan khusus untuk melakukan *surgical staging* per laparotomi yang adekuat. Pecahnya tumor primer yang semula intak dengan tercecernya sel tumor pada saat diseksi dan ekstraksi spesimen harus dihindari.
- Pecahnya massa adneksa intraoperatif yang semula intak sebaiknya dihindari.
- Tersedianya potong beku (*frozen section*) bila memungkinkan dapat memberikan penilaian pembedahan yang dibutuhkan dilakukan komplit saat pembedahan insial. Walaupun dapat dipahami bahwa hasil potong beku mungkin tidak konklusif dan pemeriksaan patologi definitif adalah standar emas dalam penentuan diagnosis.
- Bila fasilitas potong beku tidak tersedia atau hasil potong beku tidak konklusif, dapat dilakukan prosedur operasi kedua untuk dilakukan *complete surgical staging*.

- Histerektomi total dan salpingo-ooforektomi bilateral (HT-SOB) adalah standar tatalaksana.
- Pembedahan dengan mempertahankan fertilitas (salpingo-ooforektomi unilateral) dapat dilakukan pada pasien premenopause yang masih menginginkan fungsi reproduksi.
- *Restaging* per laparoscopi merupakan pilihan yang dapat diterima jika dilakukan oleh ginekolog-onkolog dengan ekspertise yang adekuat untuk melakukan penilaian komprehensif.
- Direkomendasikan untuk melakukan penilaian visual terhadap seluruh kavitas peritoneal.
- Direkomendasikan untuk melakukan sitologi atau bilasan peritoneum sebelum tindakan manipulatif terhadap tumor.
- Bila tidak ditemukan implan mencurigakan pada pelvis, area parakolika, dan subdiafragmatika, maka direkomendasikan melakukan biopsi buta peritoneum.
- Direkomendasikan melakukan, setidaknya, omentektomi infrakolika.
- Direkomendasikan diseksi KGB pelvis bilateral dan para-aorta hingga setinggi vena renalis sinistra (dengan pengecualian pada stadium I ekspansil adenokarsinoma musinosa)
- Ketika karsinoma stadium awal ditemukan secara insidental saat operasi pada massa yang diduga jinak, prosedur operasi kedua dibutuhkan bila pasien tidak dilakukan *staging* secara komprehensif.
- Penilaian ulang dengan tujuan hanya untuk melakukan appendektomi tidak wajib bahkan pada kasus histologi musinosa bila appendiks telah diperiksa dan dinyatakan normal.

##### 5) Tatalaksana Pembedahan pada Kanker Ovarium Stadium III-IV

- Laparotomi insisi mediana dibutuhkan untuk pembedahan kanker ovarium stadium III-IV.

- Tindakan pembedahan dilakukan dengan prinsip debulking
- Pada umumnya, segala usaha harus diupayakan untuk mencapai sitoreduksi maksimal pada abdominal, pelvis, dan penyakit retroperitoneal. Sisa residu <1 cm menyatakan sitoreduksi optimal; bagaimanapun, harus dilakukan usaha maksimal untuk membuang semua makroskopis penyakit untuk mendapatkan hasil yang lebih baik
- Aspirasi cairan asites harus dilakukan pada pemeriksaan sitologi. Semua termasuk omentum harus dibuang.
- Kelenjar getah bening yang membesar atau dicurigai harus direseksi jika memungkinkan.
- Semua pasien dengan nodul tumor  $\leq 2$ cm (Stadium IIIB) harus dilakukan diseksi pelvis bilateral dan kelenjar getah bening para-aorta.
- Prosedur yang dilakukan dalam sitoreduksi optimal termasuk reseksi usus dan/atau appendektomi, gastrektomi, kolesistektomi, dan/atau pankreatektomi bila diperlukan dan memungkinkan.
- Pasien-pasien dengan sisa residu yang milier setelah operasi sitoreduksi dari kanker ovarium epitelial invasif atau kanker peritoneum merupakan calon kandidat potensial untuk terapi intraperitoneal. Pertimbangan pada pasien ini dilakukan pemasangan kateter intraperitoneal pada pembedahan awal
- Reseksi komplis pada semua lesi yang terlihat adalah tujuan dari tatalaksana pembedahan.
- Kondisi dimana *debulking* abdomen tidak dianjurkan:
  - Infiltrasi difusa yang dalam pada pangkal mesenterium usus halus
  - Karsinomatosis difusa pada usus halus yang telah mengenai sebagian besar bagian usus halus dimana reseksi dapat menyebabkan sindrom usus pendek atau *short bowel syndrome* (panjang usus yang tertinggal < 1.5 m)
  - Penyebaban difusa/infiltrasi yang dalam pada
    - Gaster/duodenum (batasi insisi sebisa mungkin), dan
    - Caput atau bagian tengah pankreas (*tail*/ujung pankreas dapat direseksi)

- Adanya keterlibatan trunkus koeliakus, arteri hepatica, arteri gastrika sinistra (nodus koeliakus dapat direseksi)
- Area metastase (stadium IV B) masih bisa direseksi. Namun metastase sentral atau multisegmental pada hati, metastase parenkim paru multiple (yang telah dibuktikan secara histologi), metastase KGB yang tidak bisa direseksi, dan metastase otak multipel tidak bisa direseksi.
- Pembedahan primer direkomendasikan pada pasien yang dapat dilakukan *debulking* dengan menyisakan sesedikit bahkan tidak sama sekali residu tumor dengan tingkat komplikasi yang dapat diatasi.
- Rasio risiko-keuntungan menjadi pertimbangan pada pembedahan primer ketika:
  - Terdapat tumor luas yang tidak dapat direseksi
  - *Debulking* komplit hingga tidak tersisa residu tumor bisa dilakukan dengan morbiditas yang dapat diatasi, serta berdasarkan status pasien. Keputusan harus berdasarkan masing-masing individu dan diambil dengan pertimbangan berbagai parameter. Contoh massa ekstra-abdominal yang mungkin dapat direseksi: KGB aksila atau inguinal, nodus retrokrural atau parakardiak, keterlibatan fokal pleura parietal, metastase parenkim paru yang terisolasi. Contoh metastase parenkim intra-abdomen yang dapat direseksi: metastase limpa, metastase kapsul hepar, metastase tunggal hepar bagian dalam (tergantung lokasi)
  - Pasien menerima adanya kemungkinan pemberian transfusi darah atau stoma.
- Pembedahan *debulking* interval sebaiknya dianjurkan pada pasien yang siap secara fisik untuk menghadapi pembedahan dengan respon atau *stable disease* yang bisa dilakukan reseksi komplit. Prosedur pembedahan *debulking* yang melibatkan organ selain ginekologi dapat dilakukan kerja sama multidisiplin, bila diperlukan.
- Pasien dengan massa tumor yang tidak bisa dioperasi (*inoperable*) yang mengalami progresifitas selama kemoterapi neoadjuvan sebaiknya tidak dioperasi kecuali untuk alasan paliatif yang tidak bisa ditatalaksana secara konservatif. Tinjauan ulang terhadap patologi adenokarsinoma serosa (kemungkinan *low grade*) dan pemeriksaan tambahan pada adenokarsinoma musinosa (kemungkinan sekunder dari traktus GI) direkomendasikan bila memungkinkan pada kondisi ini.



6) Sitoreduksi interval dilakukan setelah kemoterapi neoajuvan. Sejalan dengan prosedur sitoreduksi primer, segala upaya harus dilakukan untuk mencapai sitoreduksi maksimal selama prosedur sitoreduksi interval. Usaha maksimal dilakukan untuk membuang semua penyakit yang tampak pada abdomen, pelvis, dan retroperitoneum.

Bila pasien tidak memiliki kesempatan untuk pembedahan setelah 3 siklus, maka *delayed debulking* setelah lebih dari 3 siklus kemoterapi neoadjuvan dapat dipertimbangkan berdasarkan masing-masing individu.

#### 7) Prosedur Tambahan Bedah Paliatif

Prosedur ini dapat dilakukan pada pasien tertentu:

- Parasentesis / kateter peritoneal
- Thorakosintesis / pleurodesis / thorakoskopi dibantu dengan video / kateter pleura
- Stent ureter / nefrostomi
- *Gastrostomy tube* / stent usus / tindakan bedah pada obstruksi usus

## **B. KEMOTERAPI**

- Kemoterapi diberikan sesuai dengan persyaratan dan fasilitas yang tersedia. Pemberian kemoterapi dapat melalui kemoterapi intravena (IV), kombinasi intraperitoneal (IP) dan kemoterapi IV, kemoterapi intratekal, atau kemoterapi intraarterial.

**Tabel 2. Pilihan Terapi pada Kanker Ovarium**

	Terapi Sitotoksik (berdasarkan abjad)	Terapi Hormonal	Terapi Target	Terapi Radiasi
Pilihan Agen	<u>Penyakit Sensitif Platinum</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin</li> <li>• Carboplatin/docetaxel</li> <li>• Carboplatin/gemcitabine</li> <li>• Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab</li> <li>• Carboplatin/liposomal doxorubisin</li> <li>• Carboplatin/paclitaxel</li> <li>• Carboplatin/paclitaxel (mingguan)</li> <li>• Cisplatin/gemcitabine</li> </ul>		<u>Agen Tunggal</u> Bevacizumab Otoparib	
	<u>Penyakit Resisten Platinum</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>• Etoposide, oral</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Liposomal doxorubisin</li> <li>• Liposomal doxorubisin/bevacizumab</li> <li>• Paclitaxel (mingguan) ± pazopanib</li> <li>• Paclitaxel (mingguan)/bevacizumab</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Topotecan/bevacizumab</li> </ul>		<u>Agen Tunggal</u> Bevacizumab Otoparib	
Agen Aktif Potensial Lainnya	<u>Agen Tunggal</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altretamine</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• Siklifosfamid</li> <li>• Doxorubisin</li> <li>• Ifosfamide</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Melphalan</li> <li>• Oxaliplatin</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Paclitaxel, berikatan albumin (nab-paclitaxel)</li> <li>• Premetrexed</li> <li>• vinorelbine</li> </ul>	Inhibitor aromatase Leuprolide asetat Megestrol asetat Tamoxifen	Pazopanib	Terapi radiasi paliatif terlokalisir
Tumor Ganas Sel Germinal	<u>Terapi berpotensi Kuratif</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BEP (bleomisin, etoposide, platinum)</li> <li>• TIP (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin)</li> <li>• Carboplatin paclitaxel</li> <li>• Carboplatin docetaxel</li> <li>• Carboplatin etoposide</li> </ul> <u>Hanya Terapi Paliatif</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin/etoposide</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Docetaxel/carboplatin</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Paclitaxel/Ifosfamide</li> </ul>			Terapi radiasi paliatif terlokalisir

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel/Carboplatin</li> <li>• Paclitaxel/Gemcitabine</li> <li>• VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)</li> <li>• VeIP (vinblastin, ifosfamide, cisplatin)</li> <li>• VAC (vincristine, daktinomisin, siklofosfamid)</li> </ul>			
Tumor Ganas <i>Sex Cord-Stromal</i>	Docetaxel Paclitaxel Paclitaxel/ifosfamid Paclitaxel/carboplatin VAC	Inhibitor aromatase (anastrozole, letrozole) Leuprolide asetat (untuk tumor sel granulosa) Megestrol asetat Tamoxifen	Bevacizumab (agen tunggal)	Terapi radiasi paliatif terlokalisir

## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

#### **4.1 Diagnosis dan Pemeriksaan Pre-operatif**

Tingkat Bukti	Rekomendasi
C	Pemeriksaan klinis, termasuk abdomen, vagina dan dubur; pemeriksaan area dada, selangkangan, aksila, supraklavikula; dan auskultasi paru-paru harus dilakukan
B	Pemeriksaan ultrasonografi pelvis rutin (transvaginal dan transabdominal) harus dijadikan alat pemeriksaan primer pada setiap massa adneksa.
B	Pencitraan tambahan khusus pelvis, abdomen, dan toraks harus dilakukan pada kecurigaan kasus karsinoma ovarium, atau massa mencurigakan atau tidak dapat ditentukan asalnya pada pemeriksaan ultrasonografi rutin
D	Penilaian marker tumor harus dilakukan, setidaknya kadar CA 125. HE4 juga disarankan. Marker tambahan, termasuk AFP, hCG, LDH, CEA, CA 19-9, inhibin B atau AMH, estradiol, testosterone akan berguna pada kondisi spesifik seperti usia muda, atau pencitraan menggambarkan tumor musinus, atau non epitel, atau tumor berasal dari luar adneksa.

#### **4.2 Pengambilan Keputusan Spesialisasi Multidisiplin**

Tingkat Bukti	Rekomendasi
C	Wanita dengan presentasi klinis tanpa kedaruratan dan curiga keganasan adneksa/peritoneum harus dirujuk ke spesialis onkologi ginekologi
D	Pembedahan pada senter dengan kualitas rendah tidak disarankan. Eksistensi suatu fasilitas kesehatan intermediate dan akses terhadap tatalaksana unit rawat intensif (ICU) dibutuhkan. Partisipasi pada uji klinis merupakan

indikator kualitas.

C	Pengobatan harus direncanakan preoperative pada pertemuan tim multidisiplin, setelah pemeriksaan yang bertujuan untuk menyingkirkan (1) metastasis yang tidak dapat direseksi dan (2) metastasis sekunder ovarium dan peritoneum dari keganasan primer lainnya ketika riwayat keluarga, gejala, gambaran radiologis, atau rasio CA 125/CEA yang sugestif. Persetujuan tindakan dari keluarga harus didapatkan.
D	Semua pasien harus ditinjau ulang setelah operasi pada pertemuan onkologi ginekologi multidisiplin.

### 4.3 Tatalaksana Pembedahan Kanker Ovarium Stadium I-II

Tingkat Bukti	Rekomendasi
B	Laparotomi mediana direkomendasikan untuk mengatasi kanker ovarium stadium awal. Stadium I dapat ditatalaksana secara laparoskopik oleh onkologi ginekologi dengan ekspertise memadai untuk melakukan <i>surgical staging</i> yang baik secara laparoskopik. Pecahnya tumor intak primer dengan <i>spill</i> sel tumor ketika diseksi dan ekstraksi spesimen harus dihindari.
B	Pecahnya massa adneksa yang belum pecah saat intraoperatif harus dihindari.
B	Ketersediaan potong beku dapat memberikan penilaian pembedahan lengkap yang dibutuhkan pada saat pembedahan insial. Dapat dipahami bahwa potong beku mungkin tidak konklusif dan bahwa patologi definitif tetap merupakan baku emas diagnosis.
D	Ketiadaan potong beku atau pada kasus potong beku inkonklusif, “prosedur dua langkah” lebih diutamakan.
D	Histerektomi total dan salpingo-ooforektomi bilateral merupakan standar.
C	Pembedahan yang mempertahankan fertilitas (salpingo-ooforektomi unilateral) harus disarankan pada pasien premenopausal tertentu yang masih menginginkan fungsi fertilitas.

B	<i>Restaging</i> laparoskopi merupakan pendekatan yang dapat diterima bila dilakukan oleh onkolog ginekologi dengan ekspertise memadai untuk melakukan penilaian komprehensif.
D	Penilaian visual terhadap seluruh kavitas peritoneum direkomendasikan.
C	Bilasan peritoneum atau sitologi, yang diambil sebelum tindakan manipulasi tumor direkomendasikan.
C	Ketika tidak ditemukan implant mencurigakan di pelvis, area parakolika, dan area subdiafragmatika; biopsi buta peritoneum direkomendasikan.
C	Sedikitnya, omentektomi infrakolika direkomendasikan.
B	Diseksi limfonodus para-aorta dan pelvis bilateral hingga setinggi vena renalis kiri (dengan pengecualian adenokarsinoma tipe musinus ekspansil stadium I) direkomendasikan.
D	Ketika karsinoma stadium awal ditemukan secara incidental ketika pembedahan pada kondisi yang curiga jinak, prosedur pembedahan kedua akan dibutuhkan bila pasien belum ditentukan stadiumnya secara komprehensif.
D	Reasesmen dengan tujuan hanya untuk melakukan apendektomi tidak mandatory bahkan pada kasus dengan histology musinus jika apendiks telah diperiksa dan dinyatakan normal.

#### 4.4 Tatalaksana Pembedahan Kanker Ovarium Stadium III-IV

Tingkat Bukti	Rekomendasi
D	Laparotomi mediana dibutuhkan dalam tatalaksana kanker ovarium stadium III-IV.
A	Reseksi komplit terhadap semua penyakit yang terlihat merupakan tujuan tatalaksana pembedahan. Pemilihan pembedahan inkomplit (awal ataupun interval) harus dihindari.
D	Kriteria yang tidak mendukung <i>debulking</i> abdomen adalah:

- Infiltrasi difusa yang dalam pada mesenterium usus halus;
- Karsinomatosis difusa pada usus halus yang luas sehingga reseksi dapat menyebabkan sindrom usus pendek/*short bowel syndrome* (usus yang tersisa < 1.5 m),
- Infiltrasi difusa pada:
  - Gaster/duodenum (eksisi terbatas masih memungkinkan), dan
  - Kepala atau bagian tengah pancreas (ujung/ekor pancreas dapat direseksi)
- Keterlibatan trunkus koeliakus, arteri hepatica, arteri gastrika kiri (nodus koeliak dapat direseksi)

---

D Jaringan metastasis (stadium IVB) mungkin dapat direseksi. Metastasis parenkim hepar sentral atau multisegmental, metastasis parenkim paru multipel (diutamakan telah terbukti secara histologis), metastasis limfonodus yang tidak bisa direseksi, dan metastasis otak multipel merupakan metastasis yang tidak dapat direseksi.

---

A Pembedahan primer direkomendasikan pada pasien yang dapat dilakukan *debulking* awal dimana dapat dicapai kondisi tidak ada residu tumor tersisa dengan angka komplikasi yang masuk akal.

---

D Rasio risiko-keuntungan diutamakan pada pembedahan primer dimana:

- Tidak ditemukan perluasan tumor yang tidak dapat direseksi
- *Debulking* komplit sampai kondisi tidak ada residu tumor dianggap memungkinkan dengan morbiditas yang masuk akal, sebaiknya dipertimbangkan dalam menentukan status pasien. Keputusan dibuat per individual dan berdasarkan parameter multipel.
- Pasien menerima kemungkinan diberikan sarana pendukung seperti transfusi darah dan stoma.

---

A Pembedahan *debulking* interval dianjurkan pada pasien dengan kondisi yang baik untuk pembedahan dengan respon dan kondisi penyakit stabil yang dapat dilakukan reseksi komplit.

D Bila pasien tidak memiliki kesempatan untuk pembedahan setelah 3 siklus, maka tunda *debulking* setelah lebih dari 3 siklus kemoterapi neoadjuvan dapat dipertimbangkan berdasarkan kondisi per individu.

---

D Pasien dengan tumor yang tidak dapat dioperasi yang mengalami progresi ketika kemoterapi neoadjuvan sebaiknya tidak dioperasi kecuali dengan alasan paliatif dimana penyakit tidak dapat ditatalaksana secara konservatif. Review patologi seksama terhadap adeokarsinoma serosa (kemungkinan derajat rendah) dan pemeriksaan tambahan pada adenokarsinoma musinus (mungkin sekunder dari traktus GI) direkomendasikan bila dapat diaplikasikan pada kondisi ini.

Contoh penyakit ekstra-abdominal yang mungkin dapat direseksi:

- Limfonodus inguinal atau aksila
- Limfonodus retrokrural atau parakardiak
- Keterlibatan fokal pleura parietal
- Metastase parenkim paru terisolasi

Contoh metastase parenkim intra abdominal yang dapat direseksi:

- Metastase limpa
- Metastase kapsul hepar
- Metastase profnda hepar tunggal, tergantung lokasi

#### 4.5 Informasi Minimal yang Dibutuhkan

Tingkat Bukti	Rekomendasi
D	Semua informasi yang dibutuhkan mengenai area dan ukuran tumor, pola diseminasi tumor, reseksi yang dilakukan, dan residu tumor harus dicantumkan pada protokol operasi.
D	Protokol operasi harus sistematis. Pola diseminasi tumor dengan area dan ukuran lesi tumor harus dideskripsikan pada awal protocol operasi.
D	Semua area pada kavum abdomen dan pelvis harus dievaluasi dan dideskripsikan.



- D Semua prosedur pembedahan yang telah dilakukan harus disebutkan.

---

- D Bila ada, ukuran dan lokasi residu tumor harus dideskripsikan pada akhir protocol operasi. Alasan tidak maksimalnya sitoreduksi harus dijelaskan.

---

- D Paling tidak, informasi yang berisi laporan operasi ESGO harus ada.

---

- D Laporan patologi harus mencantumkan semua informasi yang dibutuhkan.

---

- D Morbiditas dan mortalitas pembedahan harus dinilai dan dicatat, dan kasus terpilih harus didiskusikan pada konferensi morbiditas dan mortalitas.

### **WEWANTI (*DISCLAIMER*)**

- Pedoman pelayanan nasional kedokteran untuk kanker ovarium ini hanya berlaku untuk rumah sakit yang memiliki fasilitas pelayanan onkologi.
- Variasi pelayanan kanker ovarium pada setiap tingkat rumah sakit harus disesuaikan dengan kemampuan fasilitas yang ada.
- Sistem rujukan kasus atau pemeriksaan harus dilaksanakan apabila fasilitas di rumah sakit tidak dimungkinkan atau tersedia.
- Apabila terdapat keraguan oleh klinisi, agar dapat dilakukan konsultasi dan diputuskan oleh kelompok pakar sesuai dengan kondisi kasusnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Berek JS, Hacker NF. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. 6<sup>th</sup> edition. China. 2015. Wolters Kluwer.
2. DiSaia P, Creasman W, Mannel R, McMeekin DS, Mutch D. *Clinical Gynecologic Oncology*. 9<sup>th</sup> edition. 2017. Elsevier.
3. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer. Version 1.2016.
4. European Society of Gynecological Oncology. *ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines*. 2017.
5. European Society of Gynecological Oncology. *ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines*. 2017.
6. World Cancer Research Fund International. Ovarian cancer statistics. Cited February 14<sup>th</sup> 2018. Available from: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/ovarian-cancer-statistics>
7. Indonesian Society of Gynecology Oncology (INASGO) Data Registration. National Data of Staging Ovary Year 2016-2017. Cited February 14<sup>th</sup> 2018. Available from: <http://inasgo.org/>

**PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
TUMOR TROFOBLAS GESTASIONAL**

**HOGI**

**2018**



## **TIM PENYUSUN**

Prof. Herman Susanto, SpOG(K)  
Dr. Supriadi Gandamihardja, SpOG(K)  
Dr. Maringan D.L. Tobing, SpOG(K)  
Dr. Yudi M. Hidayat, SpOG(K)  
Dr. Ali B. Harsono, SpOG(K)  
Dr. Gatot N.A. Winarno, SpOG(K)  
Dr. Dodi Suardi, SpOG(K)  
Dr. Siti Salima, SpOG(K)  
Dr. Andi Kurniadi, SpOG(K)

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul</b> .....	i
<b>Daftar Tim Penyusun</b> .....	ii
<b>Daftar Isi</b> .....	iii
BAB I - PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Permasalahan.....	1
C. Tujuan.....	2
D. Sasaran .....	2
BAB II - METODOLOGI.....	5
A. Penelusuran Kepustakaan.....	5
B. Penilaian - Telaah Kritis Pustaka .....	5
C. Peringkat Bukti ( <i>Hierarchy of Evidence</i> ) .....	5
D. Derajat Rekomendasi .....	6
BAB III - DEFINISI, DIAGNOSIS, KLASIFIKASI .....	8
A. Definisi.....	8
B. Diagnosis.....	9
C. Klasifikasi Stadium .....	18
BAB IV - PENATALAKSANAAN .....	24
BAB V - KESIMPULAN DAN REKOMENDASI.....	39
Appendix 1: Epidemiologi PTG .....	44
Appendix 2: Anggota Kelompok Pembuatan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK).....	47
Appendix 3: Anggota Kelompok Pengontrol PNPK .....	49
Appendix 4: Pertanyaan Penelitian dalam Format PICO.....	51
Appendix 5: Rencana Implementasi .....	57
Appendix 6: Kriteria Audit .....	72
Appendix 7: Daftar Terminologi dan Singkatan.....	73
Daftar Pustaka .....	78

# BAB I

## PENDAHULUAN

### **A. Latar Belakang**

Tumor Trofoblastik Gestasional (TTG)/Penyakit Trofoblas Maligna (PTM)/*Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)* merupakan jenis keganasan ginekologi yang paling mungkin untuk disembuhkan. TTG/PTM seringkali dapat diobati dengan tuntas oleh karena dapat dideteksi secara dini, diterapi menggunakan regimen kemoterapi, dan di-*follow up* secara akurat dengan mengukur kadar hormon *human chorionic gonadotropin* (beta hCG). Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi memiliki tanggung jawab untuk menegakkan diagnosis dan melakukan manajemen pada TTG, serta merujuk pasien TTG kepada Konsultan Onkologi Ginekologi tepat waktu sehingga diperlukan pendekatan diagnosis dan juga manajemen yang terstruktur untuk menangani penyakit ini agar dapat tercapai kesembuhan pasien tanpa mempengaruhi fertilitas pasien (McGee & Covens, 2012).

Hampir 98% pasien dengan TTG memiliki keluaran yang sangat baik, namun sejumlah kecil pasien meninggal akibat deteksi yang terlambat ataupun karena resistensi terhadap regimen obat (Seckl *et al*, 2010). Berdasarkan data dari RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, terdapat sekitar 1172 kasus Penyakit Trofoblas Gestasional (PTG) yang terdiagnosis dalam periode 2012 hingga 2016, dengan proporsi usia <35 tahun sebanyak 48,8 %. Tujuan pedoman ini adalah untuk meningkatkan standar pelayanan medis sehingga para wanita muda yang menderita TTG dapat didiagnosis secara dini dan dapat memperoleh penanganan yang terbaik.

### **B. Permasalahan**

Dasar pemikiran pembuatan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) adalah merekomendasikan agar tim multidisipliner nasional berkumpul bersama dan menyusun sejumlah pedoman klinis mengenai penanganan kanker berdasarkan bukti-bukti ilmiah terkini.

Dasar pemikiran pembuatan PNPK ini adalah untuk meningkatkan kualitas pelayanan yang diterima oleh pasien:

- a. Meningkatkan kualitas keputusan klinis (*quality of clinical decisions*),
- b. Meningkatkan keluaran pasien (*patient outcomes*)
- c. Menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan kualitas hidup
- d. Mempromosikan pengaplikasian intervensi-intervensi yang telah terbukti bermanfaat dan mencegah penggunaan intervensi yang tidak efektif
- e. Meningkatkan konsistensi dan juga standar pelayanan medis

Pada keadaan darurat di rumah sakit, untuk menegakkan diagnosis TTG, klasifikasi stadium, dan penanganan pasien, diperlukan perawatan secara multidisiplin. Sebagian besar pasien akan menjalani sejumlah tes diagnostik (seperti radiologi, patologi) dan juga pembedahan serta kemoterapi (tergantung dari rencana penatalaksanaan).

### **C. Tujuan**

Tujuan pedoman klinis nasional yang berjudul “Diagnosis, Klasifikasi Stadium, dan Terapi pada Tumor Trofoblas Gestational (TTG)” adalah:

- a. Meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan
- b. Mencegah banyaknya variasi dalam praktik pelayanan
- c. Mengedepankan perawatan klinis berdasarkan bukti-bukti ilmiah terkini
- d. Mengedepankan bukti penelitian terbaik yang dikombinasikan dengan ekspertise klinis
- e. Mengembangkan pedoman berbasis bukti ilmiah terkini (*evidence-based*) dengan metodologi yang diakui secara internasional

### **D. Sasaran**

PNPK ini disusun untuk meningkatkan standar dan konsistensi pelayanan klinis sesuai dengan bukti ilmiah terbaik dan terbaru. PNPK terfokus kepada diagnosis, klasifikasi stadium, dan juga terapi bagi



pasien TTG, tetapi tidak memiliki rekomendasi mengenai setiap aspek pada diagnosis, klasifikasi klinis, dan terapi. PNPK ini terfokus pada ruang lingkup praktik klinis yang bersifat sebagai berikut:

- a. Ruang lingkup yang kontroversial atau kurang jelas
- b. Ruang lingkup di mana banyak dijumpai berbagai variasi praktik klinis
- c. Ruang lingkup di mana terdapat bukti ilmiah terbaru
- d. Ruang lingkup di mana pedoman ini memiliki potensi untuk memberikan dampak yang maksimal

PNPK ini hanya terfokus pada manajemen klinis pada pasien TTG, sehingga tujuan PNPK ini untuk membantu pasien TTG mencapai derajat kesehatan yang baik dengan cara mempromosikan kualitas hidup yang baik serta meningkatkan kesintasan (*survival*) pasien dengan keganasan. Hal ini dicapai dengan cara memberikan informasi, panduan, serta dukungan kepada pasien, keluarga pasien, serta ahli kesehatan mengenai gaya hidup sehat, pencegahan penyakit, dan kontrol penyakit.

Target populasi pada pedoman ini adalah wanita yang pernah mengalami keguguran, wanita yang pernah mengalami kehamilan mola, wanita yang mengalami peningkatan kadar beta hCG tanpa sebab yang jelas, wanita yang datang dengan keluhan adanya metastasis dari sumber yang tidak diketahui namun memiliki peningkatan kadar beta hCG, dan wanita dengan *atypical placental site nodules*.

PNPK ini ditujukan untuk seluruh tenaga kesehatan yang terlibat dalam proses diagnosis, klasifikasi stadium dan terapi pada pasien TTG, misalnya Konsultan Onkologi Ginekologi, Spesialis Radiologi, Patologi Anatomi, Patologi Klinik, Radioterapi, Hematoonkologi. Manajemen Rumah Sakit memiliki tanggung jawab dalam mengimplementasikan rekomendasi dalam PNPK ini, sementara masing-masing anggota dari tim multidisipliner memiliki tanggung jawab dalam mengimplementasikan rekomendasi pedoman masing-masing yang sesuai dengan bidangnya.

PNPK ini juga dapat digunakan untuk Dinas Kesehatan di Indonesia (baik di fasilitas pelayanan kesehatan primer maupun sekunder) untuk memastikan bahwa terdapat pengaturan yang jelas untuk memberikan penanganan yang sesuai bagi target populasi dinas kesehatan tersebut.

Proses penyusunan pedoman ini disusun berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia yang diketuai oleh Ketua Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI). Anggota yang terlibat yaitu wakil-wakil dari semua disiplin ilmu yang relevan dan Dinas Kesehatan.

HOGI bertanggung jawab dalam penyusunan dan pemaparan dari PNPk. Anggota Tim penyusunan PNPk meliputi perwakilan dari grup medis yang relevan (Konsultan Onkologi Ginekologi, Spesialis Radiologi, Patologi Anatomi, Patologi Klinik, Radioterapi, Hematoonkologi) yang memiliki kemampuan dalam melakukan diagnosis, klasifikasi stadium, dan terapi pada pasien TTG.

## BAB II

### METODOLOGI

#### A. Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, *Randomised Controlled Trial* (RCT), telaah sistematis, ataupun *guidelines* berbasis bukti sistematis dilakukan dengan memakai kata kunci “*Gestational Trophoblast Disease*” dan “*Gestational Trophoblastic Neoplasia*” pada judul artikel pada situs *Cochrane Systematic Database Review*, *ESGO*, *ESMO*, *ISSTD*, *FIGO*

Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan *trip data base*. Pencarian mempergunakan kata kunci seperti yang tertera di atas yang terdapat pada judul artikel, dengan batasan publikasi bahasa Inggris dan dalam kurun waktu 20 tahun terakhir. Setelah penelaahan lebih lanjut, hasil tersebut digunakan untuk menyusun PNPk ini.

#### B. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap *evidence* yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh empat belas pakar dalam bidang Ilmu Obstetri Ginekologi.

#### C. Peringkat bukti (*hierarchy of evidence*)

*Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Tingkat Bukti Ilmiah untuk penelitian diagnostik (Oxford CEBM, 2009)

1a	Ulasan sistematis (dengan homogenitas) berbagai penelitian Level 1; <i>clinical decision rule</i> (CDR”) dengan penelitian 1B dari pusat penelitian berbeda.
1b	Penelitian kohort tervalidasi** dengan standar referensi baik “ “ “; atau CDR yang diuji pada satu pusat penelitian.
1c	SpPins absolut (spesifisitas) dan SnNouts (sensitivitas) “ ”.
2a	Ulasan sistematis (dengan homogenitas*) berbagai penelitian diagnostik level >2
2b	Penelitian kohort eksplorasi** dengan standar referensi baik; CDR setelah deviasi, atau database tervalidasi.

3a	Ulasan sistematis (dengan homogenisitas*) dari penelitian 3b atau penelitian lebih baik lainnya.
3b	Penelitian non-konsektif; atau tanpa standar referensi yang secara konsisten diterapkan.
4	Penelitian kasus kontrol, standar referensi yang non independen atau buruk.
5	Pendapat ahli tanpa penilaian kritis eksplisit, atau berdasarkan fisiologi

\*Dengan homogenisitas adalah ulasan sistematis yang tanpa disertai kekhawatiran adanya variasi (heterogenisitas) hasil penelitian masing-masing. Tidak semua ulasan sistematis dengan heterogenisitas yang signifikan perlu dikhawatirkan. Tidak semua ulasan sistematis dengan kekhawatiran heterogenisitas harus signifikan secara statistik. Seperti yang tertulis diatas, berbagai penelitian dengan kekhawatiran heterogenisitas harus diberikan tanda “-“ pada akhir derajat bukti ilmiah

“ *Clinical Decision Rule* (algoritma atau sistem skoring untuk estimasi prognosis atau kategori diagnostik).

\*\* Berbagai penelitian yang menilai kualitas uji diagnostik spesifik berdasarkan bukti ilmiah sebelumnya. Penelitian eksplorasi mengumpulkan informasi dan mencari (misalnya menggunakan analisis regresi) untuk menentukan faktor yang ‘signifikan’

“ ” ” Standar referensi baik penelitian yang independen, diberikan kepada semua pasien.

“ “ Sebuah “Absolut SpPin” adalah temuan diagnostik dengan spesifisitas yang sangat tinggi sehingga hasil positif masuk ke dalam diagnosis. Sebuah “Absolute SnNout” adalah temuan diagnostik dengan sensitivitas sangat tinggi sehingga hasil negatif akan keluar dari diagnosis.

#### D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi/simpulan dibuat sebagai berikut:

Tabel 2 Derajat Rekomendasi Penelitian Diagnostik (Oxford CEBM, 2009)

A	Konsisten penelitian tingkat 1
B	Konsisten penelitian tingkat 2 atau 3; atau Eksplorasi dari penelitian tingkat 1
C	Penelitian tingkat 4; atau Eksplorasi dari penelitian tingkat 2 atau 3
D	Penelitian tingkat 5; atau Penelitian dengan berbagai tingkat yang tidak konsisten atau inkonklusif

Tabel 3 Derajat Bukti Ilmiah Penelitian Intervensi (Sistem Klasifikasi SIGN 1999-2012)

1++	Meta-analisis kualitas tinggi, ulasan sistematis uji klinis terkontrol, atau uji klinis terkendali dengan risiko bias sangat rendah.
1+	Meta-analisis atau ulasan sistematis kualitas baik, atau uji klinis terkontrol dengan risiko bias rendah.
1-	Meta-analisis, ulasan sistematis, atau uji klinis terkendali dengan risiko bias tinggi
2++	Ulasan sistematis kualitas tinggi dari penelitian kasus kontrol atau kohort. Penelitian kasus kontrol atau kohort kualitas tinggi dengan risiko perancu atau bias rendah dan kemungkinan sedang hubungannya bersifat sebab-akibat.
2-	Penelitian kasus kontrol atau kohort dengan risiko tinggi perancu atau bias dan risiko tinggi hubungannya bukan bersifat sebab-akibat.
3	Penelitian non-analitik (contoh laporan kasus, serial kasus).
4	Pendapat ahli.

## **BAB III**

### **DEFINISI, DIAGNOSIS, KLASIFIKASI**

#### **A. Definisi**

Penyakit Trofoblas Gestasional (PTG)/*Gestational Trophoblastic Diseases (GTD)* merupakan kelompok beberapa penyakit yang tumbuh di dalam rahim seorang wanita pada masa kehamilan ataupun setelah masa kehamilan dan masing-masing penyakit memiliki kecenderungan yang berbeda-beda terkait terjadinya invasi lokal serta metastasis.

PTG didefinisikan sebagai sekumpulan proses neoplastik yang berasal dari sel-sel trofoblas yang berperan dalam perkembangan plasenta pada masa kehamilan (Goldstein *et al*, 2014). *World Health Organization (WHO)* telah mengklasifikasikan PTG menjadi dua kondisi praganas (mola hidatidosa komplit (MHK) dan mola hidatidosa parsial (MHP), dan tiga kondisi ganas (Mola Invasif, Koriokarsinoma, dan *Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT)/Epitheloid Trophoblastic Tumor (ETT)*). Ketiga kondisi ganas tersebut tergabung dalam satu istilah yaitu Tumor Trofoblas Gestasional (TTG)/*Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)* (Kumar & Kumar, 2011). Sehingga penyakit yang tergabung dalam TTG adalah: mola invasif (MI), koriokarsinoma (Kr), *placental site trophoblastic tumor (PSTT)*, dan *epitheloid trophoblastic tumor (ETT)*.

Apabila pemeriksaan histopatologi tidak dapat dilaksanakan akibat tidak tersedianya jaringan untuk pemeriksaan, maka diagnosis TTG dapat ditegakkan ketika kadar beta hCG tetap mengalami peningkatan yang persisten meskipun kehamilan mola sudah dievakuasi. (Berkowitz *et al*, 2015)

Mola Hidatidiform Komplit, Mola komplit bersifat diploid dan berasal dari androgenik tanpa adanya jaringan fetus. Mola komplit biasanya (75-80%) diakibatkan karena duplikasi satu sperma pasca fertilisasi dengan *blighted ovum*. (RCOG, 2010)

Mola Hidatiform Parsial, Mola parsial biasanya (90%) bersifat triploid, dengan dua gen haploid paternal dan satu gen haploidn maternal. Mola parsial terjadi hampir pada semua kasus setelah fertilisasi disperma pada sebuah ovum. 10% mola parsial merepresentasikan tetraploid atau konsepsi mosaik. Pada sebuah mola parsial, biasanya terdapat jaringan fetus atau sel darah merah fetus. (RCOG, 2010)

Mola Invasif, Tumor jinak yang berasal dari invasi miometrium sebuah mola hidatiform baik melalui penyebaran langsung maupun melalui vena. (Lurain, 2010)

Koriokarsinoma, Keganasan yang ditandai dengan hiperplasia dan anaplasia trofoblas abnormal, tidak disertai vili korionik, dengan perdarahan dan nekrosis dan invasi ke miometrium dan pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan metastasis. (Lurain, 2010)

Tumor Trofoblas Epitelioid, Tumor trofoblas epitelioid merupakan varian langka dari PSTT. Tumor ini berasal dari transformasi neoplastik trofoblas ekstra villi tipe korionik. Tumor trofoblas epitelioid biasanya diskrit, berdarah, padat, dan lesi kistik yang terletak baik pada fundus, segmen bawah uterus, atau endoserviks. Seperti halnya PSTT, tumor ini membentuk nodul tumor di miometrium (Berkowitz dkk, 2015)

Placental Site Trophoblastic Tumor, PSTT merupakan keganasan yang berasal dari trofoblas ekstravili. Biasanya bersifat diploid dan monomorfik. Secara mikroskopis, tumor ini tidak menunjukkan adanya vili korionik dan ditandai dengan proliferasi sel trofoblas mononuklear dengan nukleus oval dan sitoplasma eosinofilik yang banyak. (Berkowitz dkk, 2015)

## **B. Diagnosis**

### **Tanggung Jawab terkait Implementasi Rekomendasi**

Kementerian Kesehatan, Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI) dan Direktur Rumah Sakit memiliki tanggung jawab bersama dalam mengimplementasikan rekomendasi yang tercantum pada PNPk, sementara setiap anggota dari tim multidisiplin bertanggung jawab terhadap implementasi dari masing-masing rekomendasi pedoman yang relevan dengan bidang mereka.

### **Pertanyaan klinis 3.1.1.1**

**Haruskah semua wanita yang menjalani penanganan medis pada kasus abortus menjalani pemeriksaan histopatologi pada produk konsepsi untuk dapat mengeksklusi penyakit trofoblas?**

## Bukti ilmiah

Bukti ilmiah untuk menjawab pertanyaan ini berasal dari 2 pedoman yang menyatakan bahwa produk konsepsi harus diperiksa secara histopatologi pada semua kasus abortus, baik kasus abortus spontan maupun kasus abortus yang ditangani secara medis maupun pembedahan (RCOG, 2006; RCOG 2010). Pasien yang mengalami abortus di rumah dan dirawat di rumah sakit harus diberi anjuran untuk membawa serta jaringan apa pun yang keluar dari tubuh pasien agar dapat dilakukan pemeriksaan secara histopatologi. Praktisi yang menangani pasien harus mengatur agar dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium yang sesuai (RCOG, 2006).

Pemeriksaan histopatologi dari hasil konsepsi akan membantu tegaknya diagnosis penyakit trofoblas secara dini dan akurat.

<b>Rekomendasi 3.1.1.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan secara histopatologi terhadap jaringan yang diperoleh (melalui penanganan medis ataupun pembedahan) pada semua kasus kegagalan kehamilan dengan tujuan untuk mengeksklusi tumor trofoblas.</b>	<b>D</b>

## Pertanyaan klinis 3.1.2.1

**Pada wanita yang dicurigai mengalami kehamilan mola, tes diagnostik apakah yang harus dilaksanakan untuk dapat mendiagnosis kehamilan mola parsial atau kehamilan mola kompli secara akurat?**

## Bukti Ilmiah

Terdapat konsensus internasional yang menyatakan bahwa wanita yang dicurigai mengalami kehamilan mola harus menjalani pemeriksaan lebih lanjut, dengan pemeriksaan baku emas berupa pemeriksaan histopatologi (RCOG, 2010; Mangili *et al*, 2014)

Pada penelitian dengan jumlah kasus lebih dari 1000 pasien yang terdiagnosis kehamilan mola, ditemukan bahwa pemeriksaan ultrasonografi memiliki sensitivitas sebesar 44%, spesifisitas sebesar 74%, nilai prediksi positif sebesar 88% dan nilai prediksi negatif sebesar 23% (Fowler *et al*, 2006; Kirk *et al*, 2007; Shanbhogue *et al*, 2013)



Sebire dkk (2001) melaporkan bahwa ultrasonografi hanya dapat mendeteksi kehamilan mola secara akurat pada 34% pasien dari total 155 kehamilan mola yang terbukti secara patologi. Namun, 84% kasus yang dicurigai sebagai kehamilan mola berdasarkan hasil pemeriksaan ultrasonografi ternyata memang terbukti betul-betul suatu kehamilan mola (53 dari 63 pasien) berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dan hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan ultrasonografi memiliki nilai prediksi positif yang tinggi.

Diagnosis mola hidatidosa ditegakkan berdasarkan:

- Anamnesis
- Pemeriksaan klinis
- Pemeriksaan ultrasonografi
- Kadar serum beta hCG (*human chorionic gonadotropin*)
- Pemeriksaan histopatologi
- Pemeriksaan sitogenetik dan biologi molekular (jika terdapat indikasi) (Sasaki, 2003)

Hingga saat ini, studi genetik tetap menjadi pemeriksaan tambahan yang berguna untuk membantu menyokong diagnosis histopatologi, namun hanya pada kasus-kasus tertentu (tidak rutin digunakan) (Sebire, 2010).

Klinisi harus bekerja sama dengan petugas laboratorium lokal untuk mengoptimalkan diagnosis.

Rekomendasi 3.1.2.1	Tingkat
<p><b>Pemeriksaan ultrasonografi dapat membantu menegakkan diagnosis kehamilan mola parsial ataupun komplit pada saat preevakuasi. Akan tetapi, diagnosis definitif ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi pada produk konsepsi.</b></p>	<p><b>C</b></p>

<p><b>Poin Penting</b></p> <p>Diagnosis PTG dapat ditegakkan berdasarkan kecurigaan dari aspek klinis, USG ataupun biokimia (adanya peningkatan kadar beta hCG) meskipun tidak disertai dengan bukti histopatologi. Pada kasus seperti ini, direkomendasikan untuk dilakukan rujukan secara dini.</p>
---

### **Pertanyaan klinis 3.1.3.1**

**Pada wanita yang dicurigai mengalami kehamilan mola (baik parsial maupun komplit) dan sudah menjalani evakuasi, dalam jangka waktu berapa lamakah hasil pemeriksaan patologi (post-evakuasi) harus dapat diakses oleh klinisi?**

#### **Bukti ilmiah**

Bukti ilmiah untuk menjawab pertanyaan ini didasarkan pada fakta bahwa kebanyakan wanita mengalami PTG persisten dalam jangka waktu 12 minggu sesudah evakuasi (Soto-Wright *et al*, 1995)

Soto-Wright *et al.* (1955) menemukan bahwa ketika diagnosis mola hidatidosa komplit ditegakkan lebih dini yaitu pada saat kehamilan, maka median usia kehamilan mola hidatidosa komplit pada saat evakuasi menjadi menurun, yaitu dari 16 minggu (1965-1975) menjadi 12 minggu (1988-1993). Penegakan diagnosis yang lebih dini ini kemungkinan disebabkan oleh adanya pemeriksaan ultrasonografi pada awal kehamilan.

Beberapa wanita datang dengan keadaan umum yang tidak baik dan memerlukan kemoterapi dalam waktu kurang dari 2 minggu pasca evakuasi. Pada kasus-kasus yang dicurigai sebagai PTG, pemeriksaan laboratorium harus lebih diprioritaskan oleh Departemen Patologi Anatomi yang terdapat di rumah sakit.

<b>Rekomendasi 3.1.3.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Pada seluruh kasus yang dicurigai sebagai kehamilan mola, idealnya laporan histopatologi dapat diakses oleh klinisi dalam waktu 14 hari.</b>	<b>D</b>

#### **Poin Penting**

Pada kasus-kasus akut tertentu, laporan sebaiknya dapat diakses dalam waktu yang lebih singkat.

### **Pertanyaan klinis 3.1.4.1**

**Pada wanita yang mengalami Tumor Trofoblas Gestasional (TTG), apakah manajemennya harus tersentralisasi ke suatu pusat onkologi ginekologi untuk mengusahakan keluaran yang lebih optimal?**

## Bukti Ilmiah

Survei terbaru dari seluruh dunia menunjukkan bahwa angka mortalitas pada pasien TTG yang sejak awal diterapi di Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas hanyalah sebesar 2.1% (59 dari 2859 pasien), sementara angka mortalitas pada pasien yang diberi terapi primer dahulu kemudian dirujuk setelah terapi gagal adalah sebesar 8% (149 dari 1854 pasien) ( $P < 0.001$  by  $\chi^2$ ) (Kohorn, 2014).

Diperlukan adanya suatu register yang tersentralisasi untuk pencatatan seluruh kasus PTG dan juga untuk memantau kadar beta hCG. Penanganan kasus pun dapat lebih optimal jika manajemen bersifat tersentralisasi. Tim penyusun pedoman ini merekomendasikan bahwa sebaiknya dibentuk Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas. Seluruh pasien yang mengalami mola hidatidosa harus teregistrasi dan harus ditangani oleh SpOG yang kemudian dilaporkan atau diregistrasi secara nasional untuk memantau kadar beta hCG agar dapat dihasilkan data epidemiologi yang akurat, pengawasan yang konsisten, serta manajemen yang bersifat efisien. Registrasi pasien ke pusat PTG nasional bersifat sukarela, namun setiap klinisi yang mendapatkan kasus PTG baru dianjurkan untuk mendaftarkan/meregistrasi secara *online* pasien mereka ke Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas tersebut agar dapat dilakukan pengawasan kadar beta hCG *follow-up* secara tersentralisasi.

<b>Rekomendasi 3.1.4.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Sebaiknya dibentuk suatu pusat register dan pengawasan nasional khusus untuk menangani kasus-kasus PTG.</b>	<b>D</b>

<b>Rekomendasi 3.1.4.2</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Manajemen pada kasus yang rumit harus didiskusikan dengan Tim klinis di pusat register nasional.</b>	<b>D</b>

### Pertanyaan klinis 3.1.5.1

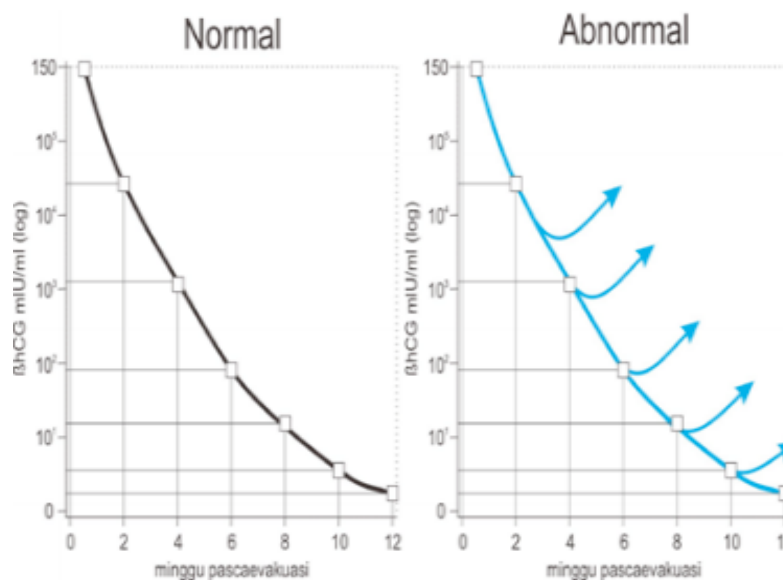
**Pada wanita dengan kehamilan mola parsial dan kehamilan mola kompli, seperti apa protokol pemantauan klinis dan pemantauan kadar beta hCG yang harus dilaksanakan untuk memastikan bahwa pasien telah dipantau secara baik dan tidak lagi memerlukan terapi ataupun pemantauan lebih lanjut?**

## Bukti Ilmiah

Terdapat sejumlah protokol pemantauan kadar beta hCG yang berbeda-beda (Charing Cross, Bagshawe *et al*, 1986, Alazzam *et al*, 2011). Jika kadar beta hCG kembali normal dalam 56 hari setelah evakuasi, maka risiko terjadinya penyakit yang persisten di kemudian hari sangatlah kecil. (Seckl *et al*, 2010).

Pada kehamilan mola komplis, kadar serum beta hCG dipantau setiap 2 minggu sekali selama 12 minggu hingga kadar normal kembali. Jika hal ini tercapai dalam waktu 8 minggu, maka pemantauan beta hCG dilanjutkan dengan frekuensi setiap 1 bulan selama 6 bulan sejak kadar beta hCG kembali normal (Gambar 2). Protokol ini sesuai dengan *international best practice* terkini.

Pada mola hidatidosa parsial, penghentian pemantauan kadar beta hCG setelah kadar normal tercapai tidak menyebabkan lengahnya penegakan diagnosis TTG pada lebih dari 500 pasien. Pada suatu kohort prospektif yang terdiri dari 1.980 pasien PTG, risiko munculnya TTG (239 pasien) pada pasien yang telah mencapai kadar beta hCG normal adalah sebesar 0.36% dari pasien mola hidatidosa komplis (4/1122)

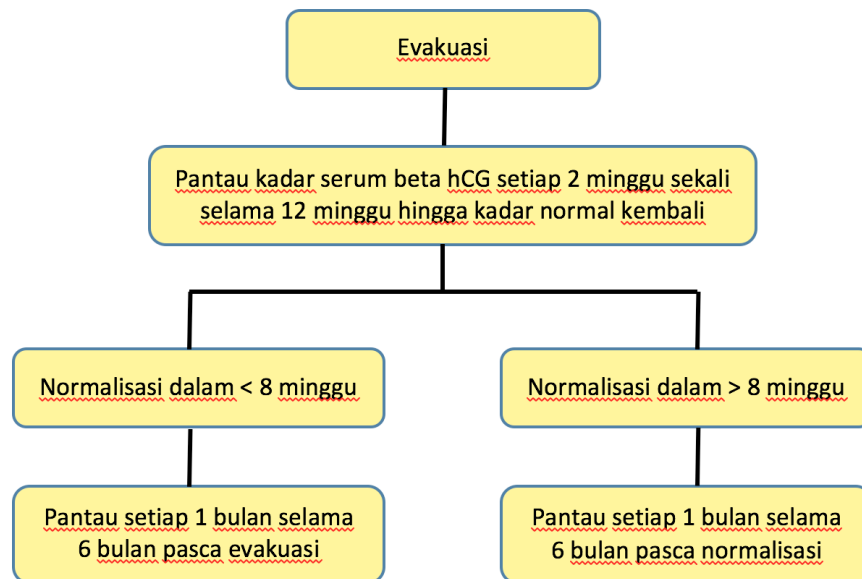


**Gambar 1** Kurva Mochizuki

dan sebesar 0% dari pasien mola hidatidosa parsial (0/593). Meskipun data-data ini tidak dapat mengeksklusi kemungkinan terjadinya TTG secara mutlak, data-data ini tetap menunjukkan bahwa risiko terjadinya TTG pada pasien mola hidatidosa parsial yang telah mencapai normalisasi kadar beta hCG sangatlah rendah sehingga tidak dapat menjustifikasi pemeriksaan *follow-up* kadar beta hCG lanjutan sesudah normalisasi tercapai (Schmitt *et al*, 2013).

Menurut FIGO tahun 2000, pemantauan beta hCG pasca evakuasi mola yang dicurigai sebagai TTG adalah sebagai berikut:

- a. Adanya plateau kadar beta hCG lebih dari 4 minggu (hari ke 1, 7, 14, dan 21)
- b. Dalam 3 kali pemeriksaan menunjukkan kenaikan kadar beta hCG (hari ke 1, 7, dan 14)
- c. Terjadi peningkatan atau tetap di atas batas normal kadar beta hCG dalam 6 bulan atau lebih
- d. Adanya bukti histopatologi koriokarsinoma



**Gambar 2** Protokol pemantauan kadar beta hCG terkini pada pasien dengan kehamilan mola komplit

Meskipun masih menunggu penelitian selanjutnya, rekomendasi saat ini menyatakan bahwa pemantauan kadar beta hCG pada pasien mola hidatidosa parsial (MHP) dapat dihentikan ketika kadar beta hCG kembali normal.

Berdasarkan masukan hasil diskusi dari tim penyusun pedoman, disepakai bahwa pasien mola hidatidosa parsial harus menjalani pemantauan kadar beta hCG setiap 2 minggu sekali hingga kadar beta hCG kembali normal, kemudian dilanjutkan dengan 1 kali pemeriksaan kadar beta hCG tambahan untuk konfirmasi yang dilakukan pada 4 minggu kemudian. Jika kadar beta hCG pada pemeriksaan tambahan tersebut normal, maka pemantauan dianggap tuntas/komplit.

Rekomendasi 3.1.5.1	Tingkat
<p>Pada kasus mola hidatidosa komplit, pemantauan kadar <i>human chorionic gonadotropin</i> (beta hCG) dilakukan setiap 2 minggu sekali selama 12 minggu hingga tercapai kadar beta hCG normal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jika hal ini tercapai dalam jangka waktu 8 minggu, maka lakukan pemantauan setiap 1 bulan selama 6 bulan sejak evakuasi.</li> <li>• Jika normalisasi tercapai dalam jangka waktu &gt; 8 minggu sejak evakuasi, maka lakukan pengawasan setiap 1 bulan selama 6 bulan sejak kadar beta hCG kembali normal</li> <li>• Jika terjadi peningkatan kadar beta hCG pada pemantauan tersebut maka dapat dicurigai TTG</li> </ul>	C

Rekomendasi 3.1.5.2	Tingkat
<p>Pada kasus mola hidatidosa komplit, pemantauan kadar <i>human chorionic gonadotropin</i> (beta hCG) (berdasarkan kurva Mochizuki) dilakukan pemeriksaan kadar beta hCG <math>\leq 1000</math> mIU/4 minggu, <math>\leq 100</math> mIU/6 minggu, <math>\leq 20-30</math> mIU/8 minggu, <math>\leq 5</math> mIU/12 minggu (atau dibawah batas normal)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jika hal ini tercapai dalam jangka waktu 12 minggu, maka lakukan pemantauan setiap 1 bulan selama 6 bulan sejak evakuasi.</li> <li>• Jika terjadi peningkatan kadar beta hCG pada pemantauan tersebut maka dapat dicurigai TTG</li> </ul>	C

Rekomendasi 3.1.5.3	Tingkat
<p>Menurut FIGO tahun 2000, pemantauan beta hCG pasca evakuasi mola yang dicurigai sebagai TTG adalah sebagai berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Adanya plateau kadar beta hCG lebih dari 4 minggu (hari ke 1, 7, 14, dan 21)</li> <li>b. Dalam 3 kali pemeriksaan menunjukkan kenaikan kadar beta hCG (hari ke 1, 7, dan 14)</li> <li>c. Terjadi peningkatan atau tetap diatas batas normal kadar beta hCG dalam 6 bulan atau lebih</li> <li>d. Adanya bukti histopatologi koriokarsinoma</li> </ol>	C

Rekomendasi 3.1.5.4	Tingkat
<p><b>Pada kasus mola hidatidosa parsial, pemantauan kadar beta hCG dilakukan setiap 2 minggu sekali hingga kadar beta hCG kembali normal, kemudian dilanjutkan dengan 1 kali pemeriksaan kadar beta hCG tambahan untuk konfirmasi yang dilakukan pada 4 minggu kemudian. Jika kadar beta hCG pada pemeriksaan tambahan tersebut normal, maka pemantauan dianggap tuntas/komplit.</b></p>	<p><b>D</b></p>

<p><b>Poin Penting</b></p> <p>Pada wanita yang sebelumnya pernah terdiagnosis PTG, perlu dilakukan pemeriksaan ultrasonografi janin sejak dini untuk memastikan bahwa kehamilan yang tengah dijalani merupakan kehamilan intrauterin yang normal dan juga untuk mengeksklusi kemungkinan terjadinya rekurensi kehamilan mola.</p> <p><b>Poin Penting</b></p> <p>Jika hasil pemeriksaan mengkonfirmasi bahwa kehamilan yang tengah dijalani merupakan kehamilan intrauterin normal, maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut pada saat kehamilan berlangsung dan kehamilan dapat berjalan normal seperti kehamilan normal pada umumnya.</p> <p><b>Poin Penting</b></p> <p>Pada wanita yang sebelumnya pernah terdiagnosis PTG, kehamilan-kehamilan selanjutnya harus diikuti dengan pemeriksaan kadar serum beta hCG pada 6 minggu dan 10 minggu sesudah kelahiran, tanpa memedulikan luaran kehamilan.</p> <p><b>Poin Penting</b></p> <p>Kadar beta hCG normal adalah sebesar 0-5 IU/l, tergantung daripada <i>platform</i> beta hCG yang digunakan.</p>
---

### C. Klasifikasi Stadium

#### **Tanggung Jawab terkait Implementasi Rekomendasi**

Kementerian Kesehatan, Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI), dan Direktur Rumah Sakit memiliki tanggung jawab bersama dalam mengimplementasikan rekomendasi yang tercantum pada PNPk, sementara setiap anggota dari tim multidisiplin bertanggung jawab terhadap implementasi dari masing-masing rekomendasi pedoman yang relevan dengan bidang mereka.

#### **Pertanyaan klinis 3.2.1.1**

**Pada wanita dengan TTG, pemeriksaan apa saja yang harus dilakukan untuk dapat menentukan klasifikasi stadium TTG secara akurat?**

#### **Bukti Ilmiah**

Penyakit yang tergabung dalam TTG adalah: mola invasif (MI), koriokarsinoma (Kr), *placental site trophoblastic tumor* (PSTT), dan *epitheloid trophoblastic tumor* (ETT). Apabila pemeriksaan histopatologi tidak dapat dilaksanakan akibat tidak tersedianya jaringan untuk pemeriksaan, maka diagnosis TTG dapat ditegakkan ketika kadar beta hCG tetap mengalami peningkatan yang persisten meskipun kehamilan mola sudah dievakuasi. (Berkowitz *et al*, 2015a)

#### **Pemeriksaan untuk klasifikasi stadium serta stratifikasi terapi setelah kehamilan mola**

Terjadinya penyakit persisten pada pasien yang telah mengalami mola hidatidosa (MH) dapat diketahui sejak dini dengan cara memantau kadar beta hCG. Terapi dapat ditentukan berdasarkan informasi yang diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan klinis, pengukuran kadar serum beta hCG dan pemeriksaan ultrasonografi Doppler di bagian pelvis untuk mengkonfirmasi bahwa sudah tidak ada kehamilan, untuk mengetahui ukuran/volume uterus dan untuk mengetahui penyebaran penyakit di dalam pelvis dan juga pembuluh darah pelvis. (Seckl *et al*, 2013)

Pemeriksaan ultrasonografi dilakukan pada semua pasien untuk mengeksklusi adanya kehamilan. Ketika kehamilan sudah dieksklusi, maka selanjutnya dilakukan pemeriksaan *USG* Onkologi Ginekologi ataupun *CT-scan* untuk dapat menentukan stadium TTG secara lebih akurat.

*CT-scan* toraks tidak perlu dilakukan jika hasil foto toraks berada dalam batas normal. Hal ini karena meskipun ditemukan mikrometastasis (yang dapat ditemukan pada ~40% pasien), tidak akan



mempengaruhi luaran pasien (Darby *et al*, 2009). Namun, jika ternyata hasil foto toraks menunjukkan adanya lesi, maka perlu dilakukan pemeriksaan tambahan berupa *magnetic resonance imaging* (MRI) pada otak serta CT-scan pada tubuh. Hal ini penting untuk mengeksklusi penyakit yang lebih tersebar luas, terutama sekali jika terdapat penyebaran pada otak ataupun hepar, karena hal ini akan sangat mempengaruhi tata laksana pasien. (Seckl *et al*, 2013)

Metastasis pada paru harus dinilai berdasarkan foto toraks dan bukan CT-scan toraks, karena kriteria klasifikasi stadium oleh *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) menggunakan foto toraks. Semua pasien harus memiliki foto toraks dasar sebagai pembanding. (Berkowitz *et al*, 2015)

PET singkatan dari "*positron emission tomography*", merupakan tes pencitraan kedokteran nuklir yang menggunakan sejumlah kecil bahan radioaktif cair yang disuntikkan ke tubuh pasien. PET scan digunakan untuk mendiagnosis berbagai penyakit, termasuk kanker. Zat radioaktif yang paling umum digunakan dalam PET scan adalah gula sederhana (seperti glukosa) yang disebut FDG, yang merupakan singkatan dari "*fluorodeoxyglucose*", zat ini digunakan karena tumor membutuhkan gula untuk pertumbuhannya. Zat tersebut akan terakumulasi di tubuh pasien dan mengeluarkan energi dalam bentuk sinar gamma, yang akan terdeteksi oleh PET scan dan sebuah komputer kemudian mengubah sinyal menjadi gambar atau gambar rinci yang menunjukkan bagaimana jaringan dan organ bekerja. Pemindai PET sekarang umumnya digabungkan dengan pemindai tomografi (CT) terkomputerisasi, yang disebut PET-CT scan. CT scan menggunakan peralatan sinar-X untuk membuat gambar rinci irisan bagian dalam tubuh Anda. Kombinasi PET-CT memungkinkan diagnosis yang lebih akurat untuk setiap masalah.

### **Pemeriksaan untuk klasifikasi stadium pada koriokarsinoma (Kr) dan *placental site trophoblastic tumour/epithelioid trophoblastic tumour* (PSTT/ETT)**

Pasien yang datang dengan peningkatan kadar beta hCG dan dicurigai mengalami TTG (Kr atau PSTT/ETT) setelah kehamilan sebelumnya akan memerlukan pemeriksaan yang jauh lebih ekstensif. Pemeriksaan-pemeriksaan ini meliputi CT-scan toraks dan abdomen dengan kontras, MRI otak dan pelvis, ultrasonografi Doppler pada pelvis dan jika diperlukan, pungsi lumbal untuk memperoleh data rasio kadar beta hCG pada cairan serebrospinal dibandingkan dengan serum. Jika rasio menunjukkan hasil lebih dari 1:60, maka kemungkinan pasien tersebut mengalami gangguan sistem saraf pusat meskipun belum tampak tanda klinis apapun (Seckl *et al*, 2010). Jika terdapat keraguan mengenai

diagnosis klinis, maka sebaiknya diambil sampel jaringan dan kemudian dilakukan analisis genetik terkait adanya gen paternal untuk menentukan sumber tumor. Pada Kr, sistem klasifikasi stadium berdasarkan FIGO harus diaplikasikan, sementara pada PSTT/ETT, sistem klasifikasi stadium FIGO tidak valid karena PSTT/ETT memiliki perilaku biologis yang berbeda (produksi beta hCG lebih rendah, laju pertumbuhan lebih lambat, metastasis yang lebih lambat, dan kemosensitivitas yang lebih rendah). Oleh karena itu, pada PSTT/ETT, klasifikasi stadium FIGO hanya digunakan untuk mengadaptasi intensitas terapi. Beberapa peneliti saat ini mulai menggunakan pencitraan dengan *positron emission tomography/computed tomography* (PET-CT), namun ternyata modalitas pencitraan ini lebih berguna untuk mengidentifikasi lokasi terjadinya relaps (sehingga bisa menentukan lokasi reseksi). PET-CT pada kanker juga mudah mengalami false-positive dan false-negative (Seckl *et al*, 2010; Seckl *et al*, 2013)

<b>Rekomendasi 3.2.1.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Wanita dengan tumor trofoblas gestasional (TTG) harus menjalani pemeriksaan kadar beta hCG, USG pelvis, CT-scan abdomen dan pelvis, serta foto toraks.</b>	<b>C</b>

<b>Rekomendasi 3.2.1.2</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Jika ditemukan metastase pada foto toraks, maka harus dilakukan pemeriksaan CT-scan pada toraks serta MRI pada otak dan PET Scan</b>	<b>C</b>

<p><b>Poin Penting</b></p> <p>Pemeriksaan serta penentuan putusan terkait tata laksana pasien harus dilakukan oleh seorang Konsultan Onkologi Ginekologi yang memang ahli dalam bidang ini.</p>
---

### **Pertanyaan klinis 3.2.2.1**

**Pada wanita dengan TTG, sistem penilaian risiko (*risk scoring system*) apa yang sebaiknya digunakan untuk menentukan klasifikasi stadium TTG?**

### **Bukti Ilmiah**

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) melaporkan data TTG menggunakan sistem klasifikasi stadium anatomis (tabel 1) dan juga sistem penilaian prognosis (tabel 2) (FIGO, 2002).

Sejak tahun 2002, semua klinisi yang menangani kasus TTG harus menggunakan sistem ini agar data yang diperoleh antar Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas dapat dibandingkan dengan baik. Sistem penilaian prognosis FIGO (*prognostic score*) memprediksi potensi terjadinya resistensi terhadap obat kemoterapi tunggal (methotrexate atau actinomycin D). Nilai 0-6 menunjukkan risiko rendah untuk terjadinya resistensi, sementara nilai  $\geq 7$  menunjukkan adanya risiko tinggi untuk terjadi resistensi. Jika nilai yang diperoleh  $\geq 7$ , maka kemungkinan keberhasilan terapi menggunakan obat kemoterapi tunggal sangatlah kecil bahkan hampir tidak ada, sehingga sebaiknya diterapi menggunakan terapi multi-agen. Klasifikasi stadium anatomis (*anatomical staging*) dapat membantu untuk menentukan terapi dan juga memberikan informasi tambahan untuk klinisi.

**Tabel 4** Klasifikasi Stadium Anatomis (*Anatomical Staging*) FIGO (2009)

Stadium I	TTG terbatas di uterus
Stadium II	TTG meluas keluar dari uterus, namun tetap terbatas pada struktur genitalia
Stadium III	TTG meluas ke paru-paru, dengan/tanpa keterlibatan traktus genitalia
Stadium IV	Metastasis ke lokasi lainnya

Klasifikasi stadium menggunakan notasi berupa angka romawi (menandakan klasifikasi stadium anatomis FIGO) kemudian diikuti oleh angka arab (menandakan penilaian WHO yang dimodifikasi). PSTT dan ETT diklasifikasikan secara terpisah (Biscaro *et al*, 2015). Total nilai dari masing-masing pasien diperoleh dengan cara menjumlahkan nilai yang diperoleh dari masing-masing faktor prognostik yang tersedia. Jika nilai yang diperoleh adalah 0-6, maka pasien dianggap berisiko rendah, sementara jika nilai yang diperoleh  $\geq 7$ , maka pasien dianggap berisiko tinggi. PSTT dan ETT tidak dapat dinilai menggunakan sistem penilaian prognosis ini (Seckl *et al*, 2013; Biscaro *et al*, 2015).

Keputusan yang diambil berdasarkan penilaian risiko (misalnya keputusan dalam pemilihan dan pemberian kemoterapi) harus dilakukan oleh ahli yang memiliki pengalaman luas di bidang ini.

**Tabel 5** Kriteria Hammond

Prognosis yang baik, adanya metastasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. beta hCG naik tetapi kurang dari 100,000 IU/l, atau serum kurang dari 40,000 mIU/ml (beta subunit hCG RIA)</li> <li>b. Adanya gejala keganasan selama kurang dari empat bulan</li> <li>c. Tidak terdapat metastasis di hati maupun di otak</li> <li>d. Tidak pernah kemoterapi sebelumnya</li> </ul>
Prognosis yang kurang baik, adanya metastasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. <i>Urinary beta hCG</i> naik sampai lebih dari 100,000 IU/l, atau serum lebih dari 40,000 mIU/ml (beta subunit hCG RIA)</li> <li>b. Adanya gejala keganasan lebih dari empat bulan</li> <li>c. Metastasis di otak dan hati</li> <li>d. Kemoterapi sebelumnya</li> <li>e. Penyakit menyertai masa kehamilan</li> </ul>

**Tabel 6** Sistem Penilaian Prognosis dari WHO yang dimodifikasi dan diadaptasi oleh FIGO (2009)

Faktor Prognostik	Nilai			
	0	1	2	3
Usia	<40	≥ 40		
Kehamilan sebelumnya	Mola	Abortus	Term	
Interval waktu (dalam bulan) dari <i>index pregnancy</i>	<4	4-6	7-12	>12
Kadar serum beta hCG (IU/l) sebelum terapi	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>
Ukuran tumor terbesar (termasuk uterus)	<3 cm	3-4 cm	≥ 5 cm	-
Jumlah metastasis	-	1-4	5-8	>8
Riwayat kegagalan kemoterapi sebelumnya			1 obat	≥ 8

Pasien dengan hasil dalam batas ambang (*borderline patients*) harus diberikan pertimbangan khusus dan didiskusikan oleh Tim Trofoblas. Beberapa laporan menunjukkan bahwa pasien dengan nilai prognosis sebesar 5-6 kemungkinan memiliki peningkatan resistensi terhadap kemoterapi tunggal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Taylor *et al*, (2013), lebih dari setengah pasien risiko rendah dengan skor FIGO/WHO sebesar 0-6 berhasil memberikan respon komplit (*complete response*) terhadap terapi

lini pertama menggunakan methotrexate/*folinic acid* (60%). Namun, pasien dengan skor 6 atau kadar beta hCG > 100.000 IU/l ternyata mengalami angka resistensi yang lebih tinggi yang bermakna/signifikan. Respon komplit terhadap methotrexate/*folinic acid* hanya tercapai pada sebanyak 19% pasien dengan nilai FIGO/WHO 6 dan pada 16% pasien dengan kadar beta hCG >100.000 IU/l (Sita-Lumsden *et al*, 2012; Taylor *et al*, 2013).

<b>Rekomendasi 3.2.2.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Wanita dengan TTG harus dinilai menggunakan FIGO score untuk memutuskan pemilihan regimen kemoterapi yang akan diberikan.</b>	<b>B</b>

## BAB IV

### PENATALAKSANAAN

#### **Tanggung Jawab terkait Implementasi Rekomendasi**

Kementerian Kesehatan, Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI), dan Direktur Rumah Sakit memiliki tanggung jawab bersama dalam mengimplementasikan rekomendasi yang tercantum pada PNPk, sementara setiap anggota dari tim multidisiplin bertanggung jawab terhadap implementasi dari masing-masing rekomendasi pedoman yang relevan dengan bidang mereka.

#### **Pertanyaan klinis 4.1.1.1**

#### **Apa saja indikasi dilakukannya kemoterapi pada wanita dengan TTG?**

#### **Bukti Ilmiah**

Indikasi kemoterapi ditetapkan oleh *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) dan dijabarkan di bawah ini. Indikasi yang paling umum adalah adanya peningkatan atau tidak adanya perubahan (*plateau*) kadar *human chorionic gonadotropin* (beta hCG). Indikasi lainnya yaitu adanya diagnosis koriokarsinoma berdasarkan histopatologi dan adanya penyebaran ke organ lain. Penelitian menunjukkan bahwa TTG tidak akan mengalami remisi spontan jika kadar beta hCG 1 bulan setelah evakuasi mola hidatidosa (MH) masih  $\geq 20.000$  IU/l (dan diasosiasikan pula dengan peningkatan risiko perforasi uterus) ataupun jika terdapat metastasis paru atau metastasis vagina  $>2$  cm (lesi dengan ukuran lebih kecil dapat mengalami regresi secara spontan) (Seckl *et al*, 2010). Selain itu, kemoterapi dapat diberikan untuk membantu menghentikan perdarahan masif yang memerlukan transfusi darah (meskipun kadar beta hCG sudah menurun). (Seckl *et al*, 2013)

Data terkini menunjukkan bahwa pemantauan saja sudah cukup adekuat untuk sejumlah wanita yang terus mengalami penurunan kadar beta hCG selama 6 bulan sesudah evakuasi dilakukan (Agarwal *et al*, 2012). Namun, keputusan ini tidak dapat disamaratakan dan hanya dapat diputuskan untuk pasien-pasien tertentu oleh klinisi yang telah berpengalaman dalam menangani kasus TTG.

Indikasi kemoterapi pada TTG (Seckl *et al*, 2013):

- Tidak adanya perubahan atau adanya peningkatan kadar *human chorionic gonadotropin* (beta hCG) setelah evakuasi dilakukan menurut kriteria WHO atau Kurva Mochizuki
- Terdapat perdarahan vagina yang masif atau terdapat perdarahan gastrointestinal maupun intraperitoneal
- Terdapat bukti histopatologi yang menunjukkan adanya koriokarsinoma
- Terdapat bukti metastasis pada otak, hepar, saluran cerna, atau terdapat bayangan opak > 2 cm pada foto toraks

Pasien-pasien dengan keadaan berikut harus didiskusikan secara individu:

- Wanita dengan kadar serum beta hCG >20.000 IU/l selama lebih dari 4 minggu sesudah evakuasi (karena berisiko untuk mengalami perforasi uterus)
- Wanita dengan kadar beta hCG yang masih diatas ambang normal pada 6 bulan sesudah evakuasi (meskipun kadar beta hCG masih mengalami penurunan)

Rekomendasi 4.1.1.1	Tingkat
<p><b>Indikasi dilakukannya kemoterapi pada pasien TTG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tidak adanya perubahan (<i>plateau</i>) atau adanya peningkatan (<i>rising</i>) kadar <i>human chorionic gonadotropin</i> (beta hCG) setelah evakuasi dilakukan menurut kriteria WHO atau kurva Mochizuki,</b></li> <li>• <b>Terdapat perdarahan vagina masif atau terdapat perdarahan gastrointestinal maupun intraperitoneal,</b></li> <li>• <b>Terdapat bukti histopatologi yang menunjukkan adanya koriokarsinoma,</b></li> <li>• <b>Terdapat bukti metastasis.</b></li> <li>• <b>Kadar beta hCG yang masih diatas ambang normal pada 6 bulan sesudah evakuasi (meskipun kadar beta hCG masih mengalami penurunan).</b></li> </ul>	<p><b>C</b></p>

\**Plateau* didefinisikan sebagai >4 kadar beta hCG yang ekuivalen dalam jangka waktu minimal selama 3 kali pemeriksaan. Peningkatan didefinisikan sebagai adanya peningkatan kadar beta hCG sebesar 10% dari 3 hasil pemeriksaan kadar beta hCG dalam jangka waktu minimal selama 2 kali pemeriksaan.

#### **Pertanyaan klinis 4.1.2.1**

**Apakah regimen kemoterapi lini pertama yang optimal untuk diberikan pada pasien TTG risiko rendah (FIGO 0-6)?**

#### **Bukti Ilmiah**

TTG risiko rendah memiliki salah satu dari karakteristik berikut:

- TTG stadium I (FIGO) – Stadium ini memiliki karakteristik berupa adanya peningkatan kadar human chorionic gonadotropin (beta hCG) yang persisten dan/atau tumor terbatas di uterus
- TTG stadium II atau III (FIGO) dengan nilai risiko WHO sebesar 0-6

Terapi standar untuk hampir seluruh pasien TTG risiko rendah adalah kemoterapi menggunakan agen tunggal, yaitu methotrexate saja, actinomycin D saja atau etoposide saja. Terdapat sejumlah variasi dalam regimen terkait perbedaan dosis, frekuensi, rute pemberian, serta kriteria pemilihan pasien untuk terapi (Berkowitz dan Goldstein, 2009). Sejumlah peneliti berargumen bahwa terapi dengan intensitas tinggi (terapi diberikan setiap hari selama 5-8 hari setiap 2 minggu) lebih menguntungkan dibandingkan dengan terapi intensitas rendah (terapi diberikan 1 kali setiap 2 minggu) (Kohorn, 2002). Pihak lain menyatakan bahwa actinomycin D memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk menyebabkan remisi dibandingkan dengan methotrexate. Beberapa penelitian dengan randomisasi yang berusaha membuktikan pendapat-pendapat tersebut kebanyakan memiliki *power* yang rendah serta membandingkan regimen yang tidak sering digunakan secara internasional (Alazzam *et al*, 2009). Oleh karena itu, baru-baru ini dilakukan suatu uji klinis dengan randomisasi skala besar mengenai perbandingan antara regimen methotrexate yang umum digunakan di Eropa dan Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas lainnya (methotrexate 0.4 mg/kg (maksimal 25 mg) IV hari ke-1 sampai ke-5 setiap 2 minggu) (Lurain *et al*, 2012) dan regimen actinomycin-D (1.25 mg/m<sup>2</sup> IV setiap 2 minggu). Pasien yang mengalami kegagalan terapi menggunakan terapi lini pertama akibat resistensi umumnya dapat diganti dengan menggunakan terapi lini kedua atau bahkan terapi lini ketiga, sehingga kesintasan keseluruhan (*overall survival*) pada pasien TTG adalah ~100% (Lurain *et al*, 2012, McNeish *et al*, 2002, Sita-Lumsden *et al*, 2012). Karena angka kesintasan TTG sangat tinggi, maka sebaiknya kemoterapi dimulai dari regimen yang paling tidak toksik terlebih dahulu. (Seckl *et al*, 2013)



Regimen methotrexate yang dikombinasikan dengan *folinic acid* harus diberikan di rumah sakit. Regimen kombinasi ini bersifat efektif, dapat ditoleransi dengan baik dan tidak menyebabkan kerontokan rambut (berbeda halnya dengan actinomycin-D) sehingga regimen ini sudah diadaptasikan secara luas (McNeish *et al*, 2002; Seckl *et al*, 2013)

Suatu data penelitian yang tidak terandomisasi menunjukkan bahwa mengurangi 1 siklus terapi konsolidasi dapat meningkatkan risiko relaps sebesar 2-3 kali lipat (Lybol *et al*, 2012). Fakta ini menunjukkan betapa pentingnya pemberian 3 siklus terapi konsolidasi methotrexate setelah kadar beta hCG kembali normal.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hasanzadeh *et al*, (2014), *efficacy* regimen methotrexate IM yang diberikan setiap minggu disertai dengan peningkatan dosis pada pasien TTG risiko rendah adalah sebesar 74.3% dan merupakan angka keberhasilan tertinggi di penelitian-penelitian terkini. Penelitian ini juga menyatakan bahwa efektivitas regimen methotrexate menjadi lebih rendah ketika diberikan pada pasien dengan nilai prognosis sebesar 5 dan 6, dan terutama sekali pada pasien dengan nilai 6. Oleh karena itu, perlu dilakukan perubahan terkait manajemen, protokol terapi, serta perubahan klasifikasi. Suatu penelitian retrospektif lain yang dilakukan oleh Taylor *et al*. (2013) menunjukkan bahwa sebanyak 60% pasien (173/289 pasien) yang diterapi dengan methotrexate/*folinic acid* berhasil memberikan respon komplit, sementara sebanyak 40% sisanya (116 pasien) mengalami resistensi.

Menurut DiSaia dkk (2012), etoposide diberikan 200 mg/m<sup>2</sup>/hari per oral selama 5 hari setiap 2 minggu. Sedangkan pemberian actinomisin-D pada TTG risiko rendah adalah 9-13 mcg/kgBB/hari intravena, dengan dosis maksimal 500 mcg/hari selama 5 hari setiap 2 minggu atau dapat diberikan actinomisin-D dengan dosis 1,25 mg/m<sup>2</sup> bolus intravena setiap 2 minggu.

Rekomendasi 4.1.2.1	Tingkat
<p><b>Pasien dengan FIGO score sebesar 0-6 dapat diterapi dengan agen tunggal yaitu methotrexate (dengan/tanpa <i>folinic acid</i>) atau actinomycin D. Sebagian besar pusat trofoblas lebih cenderung menggunakan methotrexate dengan <i>folinic acid</i> karena methotrexate dengan <i>folinic acid</i> memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan methotrexate saja maupun actinomycin D</b></p>	<p><b>C</b></p>

<b>Rekomendasi 4.1.2.2</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Setelah kadar beta hCG kembali normal, kemoterapi pada pasien risiko rendah harus tetap dilanjutkan yaitu sebanyak 2-3 siklus sebagai terapi konsolidasi.</b>	<b>C</b>

**Poin Penting**  
Histerektomi (sebagai pengganti kemoterapi) memiliki potensi untuk menjadi pilihan terapi awal bagi pasien TTG yang tidak memperlumalahkan keadaan fertilitasnya di kemudian hari.

### **Pertanyaan klinis 4.1.3.1**

**Apakah regimen kemoterapi lini pertama yang optimal untuk diberikan pada pasien TTG risiko tinggi (FIGO  $\geq 7$ )?**

### **Bukti Ilmiah**

TTG risiko tinggi memiliki salah satu dari karakteristik berikut:

- Hammond risiko tinggi
- TTG (FIGO) dengan nilai risiko WHO sebesar  $\geq 7$

EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D serta cyclophosphamide dan oncovin/vincristine) merupakan regimen kemoterapi kombinasi lini pertama yang umum digunakan pada pasien TTG risiko tinggi. Pada uji klinis yang terandomisasi, regimen ini masih jarang dibandingkan dengan regimen kombinasi lain seperti MAC (methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide atau chlorambucil) ataupun FAV (5-FU, actinomycin D, dan vincristine). Regimen-regimen tersebut memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan regimen EMA/CO; namun masih diperlukan suatu uji klinis terandomisasi yang berkualitas untuk mengevaluasi dampak jangka panjang serta kemungkinan munculnya keganasan sekunder pada pasien yang telah diterapi menggunakan regimen-regimen tersebut. Uji klinis pada TTG sulit untuk dilaksanakan karena TTG memiliki insidensi rendah sehingga diperlukan kolaborasi *multicenter*.

Penelitian retrospektif terkini yang dilakukan oleh Alifrangis *et al.* (2013) menunjukkan bahwa kesintasan pasien TTG periode 1995 – 2010 yang diterapi menggunakan regimen kemoterapi EMA/CO meningkat secara signifikan dari 86.2% (sebelum tahun 1995) menjadi 97.9%. Terapi kemoterapi induksi menggunakan EP diberikan pada 23.1% pasien risiko tinggi (33 dari 140 pasien) dan hasilnya jumlah kematian dini mengalami penurunan dari 7.2% sebelum tahun 1995 (n=11 dari 151 pasien; KI 95%, 4.1%-12.6%) menjadi 0.7% (n=1; KI 95%, 0.1-3.7%). Namun, pasien risiko tinggi yang diberikan EP memiliki angka relaps yang lebih tinggi (9%, P = 0.44) dan angka kematian yang juga lebih tinggi (12%, P= 0.088) dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan EP (angka relaps 6%, angka kematian 4%), meskipun angka yang lebih tinggi ini tidak signifikan secara statistik.

<b>Rekomendasi 4.1.3.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Pasien dengan FIGO score <math>\geq 7</math> harus diterapi menggunakan kemoterapi multi-agen, dan sebagian besar Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas kini menggunakan kombinasi EMA/CO karena memiliki efektivitas yang tinggi, simpel untuk diberikan, dan relatif tidak toksik.</b>	<b>B</b>

<b>Rekomendasi 4.1.3.2</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Kematian dini pada TTG risiko sangat tinggi dapat dikurangi dengan cara memberikan terapi induksi menggunakan etoposide dan cisplatin. Pasien-pasien tersebut juga dapat diberikan terapi substitusi dari EMA/CO yaitu terapi menggunakan EP/EMA.</b>	<b>C</b>

<b>Poin Penting</b>
Pada pasien TTG risiko tinggi, keputusan penanganan pasien tidak bisa disamaratakan (harus berdasarkan individu) dan harus berdasarkan diskusi dengan klinisi yang berpengalaman dalam menangani kasus TTG risiko tinggi.

#### **Pertanyaan klinis 4.1.4.1**

**Pada pasien TTG risiko rendah yang mengalami perdarahan dan sedang menjalani kemoterapi pertama, tindakan apa yang harus dilakukan untuk mengobservasi dan mengatasi perdarahan?**

#### **Bukti Ilmiah**

Tim penyusun pedoman ini merekomendasikan bahwa siklus kemoterapi pertama (dan kedua, jika diperlukan) sebaiknya diberikan saat pasien dirawat inap di Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas yang memiliki fasilitas onkologi ginekologi dan radiologi intervensi. Kemoterapi selanjutnya pada pasien yang tidak bermasalah dapat diberikan di Rumah Sakit setempat yang memiliki SpOG.

Jika kadar beta hCG sangat tinggi, massa uterus berukuran besar, atau jika terdapat bukti metastasis ke vagina, maka pasien dapat dirawat inap selama 2 siklus kemoterapi (atau lebih) karena adanya risiko perdarahan (Seckl & Savage, 2012).

Pada TTG dapat terjadi perdarahan pervaginam maupun perdarahan intraperitoneal. Jika perdarahan bersifat sedang, maka perdarahan dapat diatasi dengan tirah baring dan kemoterapi. Jika perdarahan bersifat masif maka perlu dilakukan terapi berupa tampon vagina, radiasi hemostatik, transfusi darah, anti-fibrinolitik, embolisasi emergensi, atau histerektomi. Berdasarkan penelitian dalam 25 tahun ke belakang, intervensi-intervensi tersebut hanya diperlukan oleh <1.5% pasien TTG. (Charing Cross, 2015)

Indikasi dilakukan histerektomi total pada TTG adalah bila terjadi perdarahan masif atau terjadi kemo-resisten. (Berkowitz, 2016)

Rekomendasi 4.1.4.1	Tingkat
<p><b>Pada pasien TTG risiko rendah yang menjalani kemoterapi lini pertama, sebaiknya kemoterapi siklus pertama ± kedua diberikan dalam <i>setting</i> rawat inap di suatu Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas yang memiliki fasilitas onkologi ginekologi, dan radiologi intervensi.</b></p>	<p><b>C</b></p>

#### **Pertanyaan klinis 4.1.5.1**

**Pada wanita dengan TTG, pemeriksaan apa yang harus dilakukan untuk memantau respon terhadap kemoterapi dan juga untuk *follow-up*?**

#### **Bukti Ilmiah**

**Pemantauan respon kemoterapi pada pasien risiko rendah**

Kadar beta hCG pasien harus dipantau sebelum terapi siklus berikutnya. Terapi dilanjutkan hingga kadar beta hCG kembali normal, kemudian terus dilanjutkan sebanyak 2-3 siklus tambahan (terapi konsolidasi). (Lybol *et al*, 2012; Seckl *et al*, 2013)

**Pemantauan respon kemoterapi pada pasien risiko tinggi**

Terapi dilanjutkan selama 6 minggu (3 kali) setelah kadar beta hCG kembali normal, atau selama 8 minggu (4 kali) jika terdapat faktor-faktor yang memperburuk prognosis, seperti adanya metastasis ke liver ataupun ke otak. Kemudian dilakukan *re-imaging* untuk mendokumentasikan tampilan pasien pasca terapi dengan tujuan sebagai pembanding. Pengangkatan sisa massa tidak perlu untuk dilakukan karena pengangkatan ini tidak akan menurunkan risiko rekurensi (risiko rekurensi sendiri hanya <3%) (Seckl *et al*, 2010; Seckl *et al*, 2013)

**Follow-up pasien pasca kemoterapi**

Setelah pasien mencapai remisi, kadar serum beta hCG harus tetap diperiksa setiap 2 minggu sekali hingga hasil pemantauan menunjukkan bahwa kadar beta hCG terus berada dalam rentang normal selama 1 tahun. Beberapa Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas di dunia terus melakukan pemeriksaan titer beta hCG setiap 6 bulan sekali selama seumur hidup untuk individu-individu tertentu yang berisiko tinggi. Individu yang termasuk dalam kategori risiko tinggi adalah wanita yang mengalami resistensi yang sangat tinggi sehingga memerlukan multipel regimen kemoterapi kombinasi, wanita dengan koriokarsinoma stadium lanjut, serta wanita yang mengalami rekurensi di kemudian hari. (Garner, 2013) *follow up* selama minimal 5 tahun dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada pasien-pasien yang memiliki risiko sangat tinggi tersebut.

<b>Rekomendasi 4.1.5.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Pemantauan terapi pada pasien risiko rendah: Kadar beta hCG pasien diperiksa sebelum terapi pada siklus berikutnya.</b>	<b>C</b>

<b>Rekomendasi 4.1.5.2</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Pemantauan terapi pada pasien risiko tinggi: Pasien dengan risiko tinggi harus menjalani terapi konsolidasi sebanyak 3 siklus setelah kadar beta hCG kembali normal, atau sebanyak 4 siklus pada pasien dengan faktor-faktor yang memperburuk prognosis, seperti terdapatnya metastasis ke hepar dengan/tanpa metastasis ke otak.</b>	<b>B</b>

<b>Rekomendasi 4.1.5.3</b>	<b>Tingkat</b>
<b><i>Follow-up</i> sesudah terapi: Setelah remisi tercapai, kadar serum beta hCG harus diperiksa setiap 2 minggu sekali hingga pemantauan menunjukkan bahwa kadar beta hCG dalam rentang normal selama 1 tahun.</b>	<b>C</b>
<b>Poin Penting</b> <i>Follow up</i> selama minimal 5 tahun dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada pasien-pasien yang memiliki risiko sangat tinggi.	

#### **Pertanyaan klinis 4.1.6.1**

**Apakah indikasi untuk mengganti regimen terapi kemoterapi lini pertama pada wanita dengan TTG?**

#### ***Bukti Ilmiah***

Kemoterapi harus terus diberikan hingga kadar beta hCG kembali normal, kemudian kemoterapi terus dilanjutkan sebanyak minimal 2-3 siklus (konsolidasi) sejak kadar beta hCG kembali normal (Lybol *et al*, 2012). Regimen harus diganti jika respon terapi tidak adekuat (misalnya kadar beta hCG tidak mengalami perubahan (*plateau*) atau bahkan mengalami peningkatan (*rising*) pada 2 kali pemeriksaan, atau ketika terjadi toksisitas (seperti *mucositis*, *pleuritic chest pain*, atau nyeri abdomen).

Resistensi terhadap kemoterapi lini pertama terjadi pada sekitar 5% pasien TTG risiko tinggi tanpa metastasis dan sekitar 10-15% dengan metastasis (Lurain & Nejad, 2005). (Biscaro *et al*, 2015)

Resistensi terhadap kemoterapi dan adanya rekurensi penyakit lebih sering ditemukan pada pasien TTG risiko tinggi (Berkowitz & Goldstein, 2013). Sekitar 20-30% pasien risiko tinggi hanya memberikan respon inkomplit terhadap kemoterapi lini pertama, atau mengalami rekurensi setelah sempat mencapai remisi dan pada akhirnya memerlukan *salvage chemotherapy*. (Biscaro *et al*, 2015)

<b>Rekomendasi 4.1.6.1</b>	<b>Tingkat</b>
<b>Pada pasien TTG risiko rendah, terdapat indikator klinis yang menunjukkan perlunya dilakukan perubahan terapi dari regimen kemoterapi lini pertama, yaitu: Terdapat toksisitas akibat terapi ataupun terdapat respon yang inadekuat (didefinisikan sebagai adanya peningkatan</b>	<b>C</b>

kadar beta hCG atau kadar beta hCG tetap sama ( <i>plateau</i> ) pada 2 kali pengukuran.	
--	--

**Poin Penting**  
Sebelum memulai suatu regimen baru, perlu dipertimbangkan untuk melakukan klasifikasi stadium ulang (terutama pada pasien risiko tinggi).

**Pertanyaan klinis 4.1.7.1**

**Apakah bentuk terapi lini selanjutnya yang harus diberikan, bila pasien TTG risiko rendah tidak berespon terhadap kemoterapi agen tunggal (methotrexate atau actinomycin D) atau pada pasien yang mengalami relaps setelah kadar beta hCG sempat mencapai rentang normal pasca pemberian kemoterapi agen tunggal?**

Pada penelitian oleh Sita-Lumsden *et al.* (2012), ditemukan bahwa penetapan nilai *cut-off* yang lebih tinggi (300 IU/l) memberikan angka keberhasilan actinomycin-D yang lebih tinggi yaitu 94%, sementara nilai *cut-off* yang lebih rendah yaitu 100 IU/l memberikan angka keberhasilan yang lebih rendah yaitu 87%.

Pada wanita dengan TTG risiko rendah, jika kemoterapi selanjutnya dengan agen tunggal juga mengalami kegagalan, maka perlu diberikan kemoterapi multiagen untuk mencapai kesembuhan; Hal ini perlu dilakukan pada sekitar 6-15% kasus (Covens *et al.*, 2006; Goldstein & Berkowitz, 2012). Regimen kemoterapi multiagen yang paling sering digunakan di Charing Cross adalah EMA/CO. Namun, *New England Trophoblastic Disease Centre* (NETDC, USA) lebih memilih untuk mencoba regimen kemoterapi MAC sebelum memberikan regimen EMA/CO dengan alasan bahwa etoposide diasosiasikan dengan peningkatan risiko terjadinya tumor sekunder (Goldstein & Berkowitz, 2012; Alazzam, 2012)

Pemilihan terapi lini selanjutnya tergantung dari kadar beta hCG pasien. Jika pasien memiliki kadar beta hCG <300 IU/l maka dapat diberikan actinomycin-D (agen tunggal), sementara jika kadar beta hCG >300 IU/l maka dapat diberikan EMA-CO (Seckl *et al.*, 2013).

Penelitian Alifrangis *et al.*, 2013 menunjukkan bahwa 250 pasien TTG risiko rendah yang diterapi dengan EMA/CO (sebagai terapi lini kedua setelah adanya relaps atau adanya resistensi terhadap kemoterapi agen tunggal) memiliki angka kesintasan keseluruhan (overall survival rate) sebesar 99.6%.

Hanya 4 pasien (1.5%) yang mengalami resistensi dan/atau relaps setelah EMA/CO, dan keempat pasien ini kemudian dapat disembuhkan menggunakan terapi *salvage regimens*.

Rekomendasi 4.1.7.1	Tingkat
<p><b>Pada pasien TTG risiko rendah dengan respon yang inadkuat atau mengalami relaps setelah diberikan kemoterapi agen tunggal (methotrexate atau actinomycin D), terapi lini selanjutnya adalah kemoterapi kombinasi menggunakan EMA/CO.</b></p>	<p><b>B</b></p>

#### **Pertanyaan klinis 4.1.8.1**

**Apakah terapi lini selanjutnya yang harus diberikan pada pasien TTG risiko tinggi yang tidak merespon atau mengalami relaps setelah menjalani kemoterapi lini pertama?**

#### **Bukti Ilmiah**

Pasien TTG risiko tinggi yang tidak merespon atau mengalami relaps setelah menjalani kemoterapi lini pertama sangatlah jarang, sehingga pertimbangan terapi pada masing-masing kasus harus didiskusikan dengan ahli internasional.

Pada saat ini, *salvage regimen* yang paling sering digunakan di Amerika Utara dan UK adalah EMA/EP (May *et al*, 2011). *Cochrane review* menunjukkan bahwa sekitar 90% pasien TTG risiko tinggi yang awalnya diterapi dengan regimen EMA/CO kemudian dilanjutkan dengan *salvage regimen* berupa kombinasi platinum-etoposide tetap bertahan hidup (Lurain 2010). Pada 3 seri penelitian mengenai *salvage treatment* menggunakan EMA/EP setelah terjadinya kegagalan terapi dengan EMA/CO, didapatkan angka kesembuhan sebesar 75% (9 dari 12 wanita; Newlands 2000), 66.6% (12 dari 18 wanita; Mao 2007), dan 84.9% (11 dari 13 wanita; Lu 2008). Namun, ditemukan pula bahwa EMA/EP memiliki efek supresi sumsum tulang (myelosuppression) yang signifikan serta menyebabkan efek hepatotoksik. Efek samping inilah yang menyebabkan adanya penundaan terapi dan juga penurunan dosis. Efek supresi sumsum tulang dapat diminimalisasi dengan cara memberikan granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (El-Helw 2005; Lurain 2005; Seckl 2010; Alazzam *et al*, 2012)

Terdapat alternatif lain dari EMA/EP yaitu TP/TE (paclitaxel/cisplatin dan paclitaxel/etoposide). Regimen dengan kandungan taxane ini memiliki angka kesembuhan yang sebanding dengan regimen EMA/EP (70% dari 10 pasien yang belum pernah terpapar terapi EP sebelumnya mengalami



kesembuhan) dan memiliki efek toksik yang lebih rendah sehingga tidak ditemukan terjadinya penundaan ataupun penurunan dosis kemoterapi (Alazzam *et al*, 2012) Saat ini sedang dikembangkan sebuah uji klinis untuk membandingkan regimen-regimen tersebut (Seckl *et al*, 2013).

Terdapat pula pendekatan lain pada pasien TTG risiko tinggi yang tidak merespon atau mengalami relaps yaitu pemberian kemoterapi dosis tinggi disertai dengan transplantasi *stem-cell* perifer, namun pendekatan ini jarang menghasilkan kesembuhan (El-Helw *et al*, 2005; Seckl *et al*, 2013)

Rekomendasi 4.1.8.1	Tingkat
<p><b>Pada pasien TTG risiko tinggi dengan respon yang inadkuat atau mengalami relaps setelah diberikan kemoterapi lini pertama, regimen selanjutnya yang dapat diberikan adalah kemoterapi kombinasi EMA/EP atau TP/TE.</b></p>	<p><b>C</b></p>

**Poin Penting**

Kondisi ini (pasien TTG risiko tinggi yang tidak merespon atau mengalami relaps setelah menjalani kemoterapi lini pertama) sangat jarang ditemukan, sehingga pertimbangan terapi pada masing-masing kasus harus didiskusikan pada Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblast.

**Pertanyaan klinis 4.1.9.1**

**Regimen kemoterapi apakah yang optimal untuk diberikan pada pasien TTG yang datang dengan keadaan umum buruk, metastasis ke hepar, otak, ataupun paru?**

**Bukti Ilmiah**

Kondisi ini sangat jarang ditemukan, sehingga pertimbangan terapi pada masing-masing kasus harus didiskusikan dengan Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblast.

**Terapi Emergensi**

Pada pasien dengan keadaan umum buruk akibat penyakit hepar ataupun sistem saraf pusat (SSP), dan terutama sekali pada pasien dengan ancaman gagal napas, maka dapat diberikan kemoterapi berupa EP selama 2 hari (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D 1+2). Terapi ini dapat diulangi setiap minggu, kemudian dapat diganti ke regimen EMA/CO atau EMA/EP. (Charing Cross, 2015)

## Metastasis ke hepar

Pasien yang datang dengan metastasis ke hepar dapat diterapi menggunakan protokol EMA/EP. (Charing Cross, 2015)

Penelitian dengan subjek pasien dengan metastasis ke hepar yang dilakukan oleh Barber *et al.* (2014) menunjukkan bahwa sebanyak 82% pasien memberikan respon komplit terhadap regimen EMA/CO, sementara hanya sebanyak 17% pasien memberikan respon komplit terhadap regimen lain (Methotrexate, ACT-D, atau MAC) ( $P = 0.035$ ).

## Metastasis ke otak

Pada kasus ini, rumah sakit Charing Cross memberikan terapi berupa regimen EMA/CO dosis tinggi yaitu pemberian methotrexate dosis tinggi ( $1 \text{ g/m}^2$ ) dan dikombinasikan dengan durasi pemberian *folinic acid rescue* (FA) yang diperpanjang. Dosis kemoterapi EMA/CO untuk SSP ini tetap dilanjutkan selama 8 minggu sesudah kadar *human chorionic gonadotropin* (beta hCG) kembali normal. Methotrexate *intrathecal* juga diberikan sebanyak 12.5 mg disertai dengan *folinic acid* sebanyak 15 mg pada minggu terapi CO hingga kadar serum beta hCG kembali normal, kemudian selanjutnya terapi tersebut dapat dihentikan.

Pada keadaan emergensi dengan metastasis ke otak, maka diberikan dexamethasone dosis tinggi dan diikuti dengan pemberian regimen EP selama 2 hari sesuai dengan yang tercantum di atas.

Pada pasien dengan metastasis ke hepar dan otak di saat yang bersamaan, diberikan terapi sebagai berikut:

Terapi ini mengkombinasikan EMA dalam dosis SSP dan dikombinasikan dengan terapi EP. Protokol EMA hari ke-2 tidak dilakukan karena bersifat terlalu *myelosuppressive* ketika dikombinasikan dengan EP. *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) dapat diberikan selama 3-4 hari, antara hari ke-1 dan 8 dan antara hari ke-8 dan 1.

<u>Minggu ke-1</u>	<u>Hari ke-1</u>	
		Actinomycin-D 0.5 mg IV ( <i>flat dose</i> )
		Etoposide $100 \text{ mg/m}^2$ IV
		NaCl fisiologis 1.000 ml + KCl 20 mMol, habis dalam 2 jam
		Methotrexate $500 \text{ mg/m}^2$ dalam 1.000 ml larutan NaCl fisiologis, habis dalam 12 jam IV
		Methotrexate $500 \text{ mg/m}^2$ dalam 1.000 ml larutan NaCl fisiologis,

habis dalam 12 jam IV

Hari ke-2 *Folinic acid* 30 mg PO setiap 6 jam x 12 dosis, dimulai pada 32 jam setelah pemberian methotrexate atau *Folinic acid* 15 mg IM/IV 24 jam setelah pemberian methotrexate.

Minggu ke-2 Hari ke-8 Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV  
Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV

Methotrexate *intrathecal* juga diberikan sebanyak 12.5 mg disertai dengan pemberian *folinic acid* sebanyak 15 mg IM/IV pada minggu ke-2 (hari ke-8) hingga kadar beta hCG kembali normal, kemudian terapi dapat dihentikan (Charing Cross, 2015, Savage *et al*, 2015).

### Gagal napas

Pasien dengan metastasis ke paru dalam volume besar dapat diberikan oksigen dengan menggunakan sungkup, penggunaan bantuan ventilator tidak dapat diberikan karena adanya risiko terjadinya perdarahan traumatik (*traumatic hemorrhage*) dari pembuluh darah pada tumor (*tumour vasculature*).

Gangguan napas juga dapat disebabkan akibat adanya tumor pada pembuluh darah pulmonal, dan umumnya hal ini dapat diatasi secara cepat dengan kemoterapi. Pemberian anti-koagulasi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan emboli tumor (sangat jarang). (Charing Cross, 2015)

Rekomendasi 4.1.9.1	Tingkat
<b><u>Terapi Emergensi</u></b> Pada pasien dengan keadaan umum yang buruk akibat metastasis pada hepar, sistem saraf pusat (SSP), dan yang berisiko gagal napas, dapat diberikan kemoterapi emergensi berupa EP (E 100 mg/m <sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m <sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan kemudian dilanjutkan dengan regimen EMA/CO atau EMA/EP.	C

Rekomendasi 4.1.9.2	Tingkat
<b><u>Metastasis ke hepar</u></b> Pada pasien dengan keadaan umum yang buruk akibat metastasis pada hepar, dapat diberikan kemoterapi emergensi berupa EP (E 100 mg/m <sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m <sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap	C

minggu dan kemudian dapat diganti menjadi regimen EP/EMA di kemudian hari. Pasien yang datang dengan metastasis ke hepar harus memulai terapi dengan protokol EMA/EP.	
<b>Rekomendasi 4.1.9.3</b>	<b>Tingkat</b>
<p><b><u>Metastasis ke otak</u></b></p> <p>Pada pasien dengan keadaan umum yang buruk akibat metastasis sistem saraf pusat (SSP), dapat diberikan kemoterapi berupa EP (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan kemudian dapat diganti menjadi regimen EMA/CO dosis tinggi di kemudian hari dengan dosis methotrexate yang ditingkatkan (1 g/m<sup>2</sup>) dan dikombinasikan dengan <i>folinic acid</i> dengan durasi pemberian yang diperpanjang. Dosis EMA/CO pada kasus gangguan SSP dilanjutkan selama 8 minggu setelah kadar beta hCG kembali normal. Pada situasi kegawatdaruratan dengan metastasis ke otak, diberikan dexamethasone dosis tinggi kemudian diikuti dengan pemberian EP selama 2 hari seperti yang sudah tercantum di atas.</p>	<b>C</b>

<b>Rekomendasi 4.1.9.4</b>	<b>Tingkat</b>
<p><b><u>Metastasis ke hepar dan ke otak di saat yang bersamaan</u></b></p> <p>Pada pasien dengan keadaan umum yang buruk akibat metastasis pada hepar atau sistem saraf pusat (SSP), terutama pasien yang berisiko gagal napas, dapat diberikan kemoterapi emergensi berupa EP (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan dilanjutkan dengan regimen EMA/EP.</p>	<b>C</b>

<p><b>Poin Penting</b></p> <p>Kondisi ini sangat jarang ditemukan, sehingga pertimbangan terapi pada masing-masing kasus harus didiskusikan dengan Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblast.</p>
---

## BAB V

### KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

#### **Rekomendasi Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran**

##### **Ringkasan Rekomendasi Klinis**

Penanggung jawab Implementasi: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Dinas Kesehatan, dan Direktur Rumah Sakit memiliki tanggung jawab bersama dalam mengimplementasikan rekomendasi yang tercantum pada PNPk, sementara setiap anggota dari tim multidisiplin bertanggung jawab terhadap implementasi dari masing-masing rekomendasi pedoman yang relevan dengan bidang mereka. Terdapat berbagai macam penatalaksanaan untuk pasien dalam pedoman ini.

#### **5.1. Diagnosis**

- 5.1.1 Direkomendasikan untuk melakukan peninjauan hasil histologipatologi jaringan yang diperoleh pada semua kasus kegagalan kehamilan (abortus, kehamilan ektopik dan mola hidatidosa) dengan tujuan untuk mengeksklusi tumor trofoblas (**Rekomendasi D**).
- 5.1.2 Pemeriksaan ultrasonografi merupakan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis kehamilan mola parsial ataupun komplit pada saat pra-evakuasi. Akan tetapi, diagnosis definitif ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi pada jaringan konsepsi. (**Rekomendasi C**).
- 5.1.3. Pada seluruh kasus yang dicurigai sebagai kehamilan mola, sebaiknya hasil histopatologi dapat diterima oleh klinisi dalam waktu 14 hari (**Rekomendasi D**).
- 5.1.4. Sebaiknya dibentuk suatu Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas di Bandung untuk menangani kasus-kasus TTG (**Rekomendasi D**).
- 5.1.5. Manajemen pada kasus yang rumit harus didiskusikan dalam konferensi klinis di Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas. (**Rekomendasi D**).
- 5.1.6 Pada kasus mola hidatidosa komplit, dilakukan pengawasan kadar *human chorionic gonadotropin* (beta hCG) dilakukan setiap 1 minggu hingga tercapai kadar beta hCG normal selama 3 minggu sesuai dengan kriteria WHO atau menurut kurva Mochizuki: kadar beta hCG

$\leq 1000$  mIU/4 minggu,  $\leq 100$  mIU/6 minggu,  $\leq 20-30$  mIU/8 minggu,  $\leq 5$  mIU/12 minggu (atau di bawah batas normal).

- Jika hal ini tercapai dalam jangka waktu 8 minggu, maka lakukan pemantauan setiap 1 bulan selama 6 bulan sejak evakuasi.
- Jika normalisasi tercapai dalam jangka waktu  $> 8$  minggu sejak evakuasi, maka lakukan pengawasan setiap 1 bulan selama 6 bulan sejak kadar beta hCG kembali normal (**Rekomendasi C**).

5.1.7 Pada kasus mola hidatidosa parsial, pemantauan kadar beta hCG dilakukan setiap 1 minggu hingga kadar beta hCG kembali normal, kemudian dilanjutkan dengan 1 kali pemeriksaan kadar beta hCG tambahan untuk konfirmasi yang dilakukan pada 4 minggu kemudian. Jika kadar beta hCG pada pemeriksaan tambahan tersebut normal, maka pemantauan dianggap tuntas/komplit. (**Rekomendasi D**).

## 5.2. Klasifikasi Stadium

5.2.1 Wanita dengan tumor trofoblas gestasional (TTG) harus dilakukan pemeriksaan kadar beta hCG, USG pelvis, CT-scan abdomen dan pelvis, serta toraks foto (**Rekomendasi C**).

5.2.2. Jika ditemukan metastase pada toraks foto, maka harus dilakukan pemeriksaan CT-scan pada toraks serta MRI pada otak (**Rekomendasi C**).

5.2.3. Wanita dengan TTG harus dinilai menggunakan FIGO score untuk memutuskan pemilihan regimen kemoterapi yang akan diberikan (**Rekomendasi B**).

## 5.3. Terapi

5.3.1 Indikasi dilakukannya kemoterapi pada pasien TTG:

- Tidak adanya perubahan atau adanya peningkatan kadar *human chorionic gonadotropin* (beta hCG) setelah evakuasi dilakukan, menurut kriteria WHO atau kurva Mochizuki
- Terdapat perdarahan pervaginam masif atau terdapat perdarahan gastrointestinal maupun intraperitoneal, dengan kadar beta hCG yang meningkat sesuai dengan kriteria WHO atau kurva Mochizuki

- Terdapat bukti histopatologi yang menunjukkan adanya koriokarsinoma
- Terdapat bukti metastasis pada otak, hepar, saluran cerna, atau terdapat bayangan opak >2 cm pada toraks foto, dengan kadar beta hCG yang meningkat sesuai dengan kriteria WHO atau kurva Mochizuki
- Kadar beta hCG yang masih diatas ambang normal di atas 12 minggu sesudah evakuasi (meskipun kadar beta hCG masih mengalami penurunan).

5.3.2 Pasien dengan FIGO *score* sebesar 0-6 dapat diterapi dengan obat tunggal yaitu methotrexate (dengan/tanpa *folinic acid*) atau actinomycin D. (**Rekomendasi C**).

5.3.3 Setelah kadar beta hCG kembali normal, kemoterapi pada pasien risiko rendah tetap dilanjutkan yaitu sebanyak 2-3 siklus sebagai terapi konsolidasi (**Rekomendasi C**).

5.3.4 Pasien dengan FIGO *score*  $\geq 7$  harus diterapi menggunakan kemoterapi multi-agen, dan sebagian besar pusat studi menggunakan kombinasi EMA/CO (Etoposide, methotrexate, actinomycin D dengan cyclophosphamide dan vincristine) karena memiliki efektivitas yang tinggi, sederhana untuk diberikan, dan relatif tidak toksik (**Rekomendasi B**).

5.3.5 Pada pasien TTG risiko rendah yang menjalani kemoterapi lini pertama, sebaiknya kemoterapi siklus pertama  $\pm$  kedua diberikan pada Pusat Pelayanan Kesehatan (PPK) III (**Rekomendasi C**).

5.3.6 Pemantauan terapi pada pasien risiko rendah: Kadar beta hCG pasien diperiksa sebanyak 2 kali per minggu saat menjalani terapi (**Rekomendasi C**).

5.3.7 Pemantauan terapi pada pasien risiko tinggi: Pasien dengan risiko tinggi harus menjalani terapi konsolidasi sebanyak 3 siklus setelah kadar beta hCG kembali normal, atau sebanyak 4 siklus pada pasien dengan faktor-faktor yang memperburuk prognosis, seperti terdapatnya metastasis ke hepar dengan/tanpa metastasis ke otak (**Rekomendasi B**).

5.3.8 Pemantauan sesudah terapi: Setelah remisi tercapai, kadar serum beta hCG harus diperiksa setiap 2 minggu sekali hingga pemantauan menunjukkan bahwa kadar beta hCG dalam rentang normal selama 1 tahun (**Rekomendasi C**).

5.3.9 Pada pasien TTG risiko rendah, terdapat indikator klinis yang menunjukkan perlunya dilakukan perubahan terapi dari regimen kemoterapi lini pertama, yaitu: Terdapat toksisitas yang berhubungan dengan terapi ataupun terdapat respon yang inadkuat (didefinisikan sebagai

adanya peningkatan kadar beta hCG atau kadar beta hCG tetap sama (*plateau*) pada 2 kali pengukuran (**Rekomendasi C**).

- 5.3.10 Pada pasien TTG risiko rendah dengan respon yang inadecuak atau mengalami relaps setelah diberikan kemoterapi agen tunggal (methotrexate atau actinomycin D), terapi lini selanjutnya adalah kemoterapi kombinasi menggunakan EMA/CO (**Rekomendasi B**).
- 5.3.11 Pada pasien TTG risiko tinggi dengan respon yang inadecuak atau mengalami relaps setelah diberikan kemoterapi lini pertama, regimen selanjutnya yang dapat diberikan adalah kemoterapi kombinasi EP/EMA atau TE/TP (Paclitaxel/cisplatin dan paclitaxel/etoposide) (**Rekomendasi C**).
- 5.3.12 Terapi Emergensi – Pada pasien yang keadaan umum tidak baik akibat penyakit hepar ataupun penyakit sistem saraf pusat (SSP), terutama sekali pasien yang berisiko gagal napas, dapat diberikan kemoterapi emergensi berupa EP (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan kemudian dapat diganti menjadi regimen EMA/CO atau EP/EMA di kemudian hari (**Rekomendasi C**).
- 5.3.13 Metastasis ke hepar – Pada pasien yang keadaan umum tidak baik akibat penyakit hepar, dapat diberikan kemoterapi emergensi berupa EP (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan kemudian dapat diganti menjadi regimen EP/EMA di kemudian hari. Pasien yang datang dengan metastasis ke hepar harus memulai terapi dengan protokol EP/EMA (**Rekomendasi C**).
- 5.3.14 Metastasis ke otak – Pada pasien yang keadaan umum tidak baik akibat kegawatdaruratan sistem saraf pusat (SSP), dapat diberikan kemoterapi berupa EP (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan kemudian dapat diganti menjadi regimen EMA/CO dosis tinggi di kemudian hari dengan dosis methotrexate yang ditingkatkan (1 g/m<sup>2</sup>) dan dikombinasikan dengan *folinic acid* dengan durasi pemberian yang diperpanjang (untuk mengurangi efek toksik dari methotrexate). Dosis EMA/CO pada kasus gangguan SSP dilanjutkan selama 8 minggu setelah kadar beta hCG kembali normal. Pada situasi kegawatdaruratan dengan metastasis ke otak, diberikan dexamethasone dosis tinggi kemudian diikuti dengan pemberian EP selama 2 hari seperti yang sudah tercantum di atas (**Rekomendasi C**).



5.3.15 Metastasis ke hepar dan ke otak pada saat yang bersamaan – Pada pasien yang keadaan umum tidak baik akibat penyakit hepar ataupun penyakit sistem saraf pusat (SSP), terutama sekali pasien yang berisiko gagal napas, dapat diberikan kemoterapi emergensi berupa EP (E 100 mg/m<sup>2</sup> D 1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2) selama 2 hari. Regimen ini dapat diulang setiap minggu dan kemudian dapat diganti menjadi regimen EP/EMA di kemudian hari. Regimen ini mengkombinasikan terapi EP dengan dosis EMA pada penyakit SSP. Protokol EMA normal di hari ke-2 tidak dilakukan karena bersifat terlalu *myelosuppressive* jika dikombinasikan dengan EP (**Rekomendasi C**).

**Poin Penting**

Praktik klinis yang direkomendasikan berdasarkan pengalaman klinis dari Tim Penyusun Pedoman

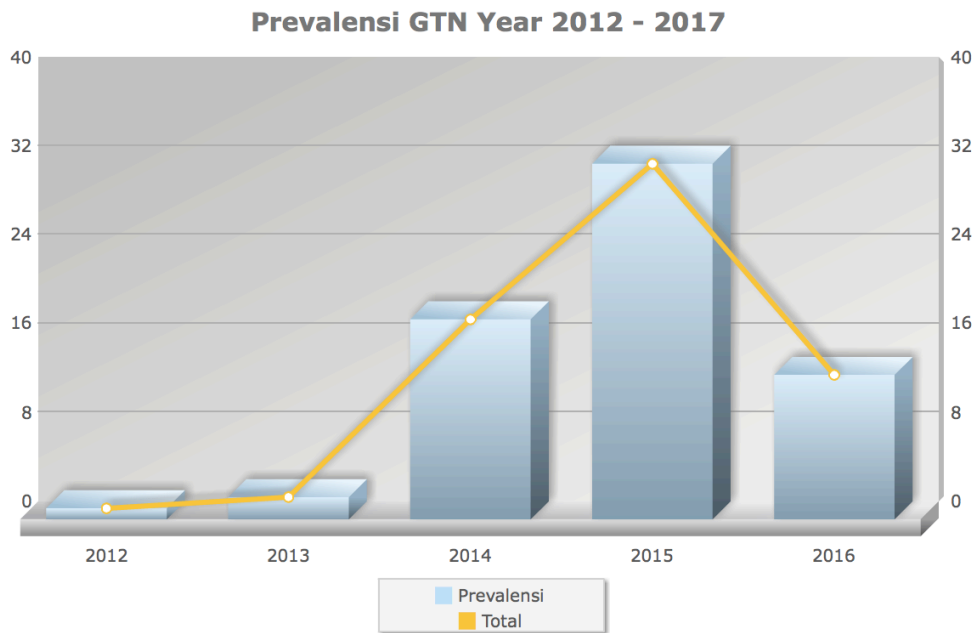
## Appendiks 1 Epidemiologi PTG

### Insidensi

Perkiraan insidensi PTG di seluruh dunia bervariasi. Berdasarkan data dari *RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung*, terdapat sekitar 1172 kasus PTG yang terdiagnosis dalam periode 2012 hingga 2016. Di Amerika Serikat, insidensi kehamilan mola diperkirakan sebanyak 1/1.500 kelahiran hidup, sementara insidensi di United Kingdom (UK) diperkirakan sebanyak 1/714 kelahiran hidup. Secara umum, Amerika Utara dan negara-negara Eropa melaporkan angka insidensi yang rendah hingga sedang (1/1.000 hingga 1/1.500 kehamilan), sementara negara-negara Asia dan Amerika Latin melaporkan angka yang lebih tinggi (1/12 hingga 1/500 kehamilan) (Goldstein *et al*, 2014). Hal ini didukung pula oleh temuan terkait dampak variasi etnis terhadap kehamilan mola di UK, dimana wanita Asia memiliki angka insidensi yang lebih tinggi (1/387 kelahiran hidup) (Kumar & Kumar, 2011).

Data epidemiologis bersifat terbatas akibat jaranganya penyakit dan juga kurang akuratnya data yang tercatat terkait jumlah kehamilan di populasi (*gestational events*) (Goldstein *et al*, 2014). Sejumlah argumen menyatakan bahwa variasi antar daerah disebabkan karena adanya permasalahan dalam pelaporan, faktor sosioekonomi, dan faktor nutrisi. Permasalahan mengenai pelaporan data epidemiologis yang *reliable* dapat disebabkan akibat sejumlah faktor seperti pelaporan data berbasis populasi dibandingkan dengan data berbasis rumah sakit, adanya inkonsistensi dalam mendefinisikan kasus (*case definitions*), ketidakmampuan untuk menentukan populasi berisiko (*population at risk*), tidak adanya pusat data yang tersentralisasi, serta pemilihan grup kontrol yang kurang baik untuk membandingkan faktor risiko yang mungkin berkontribusi (Lurain 2012). Insidensi menjadi sangat sulit untuk dihitung karena tidak semua kasus akan dilaporkan atau dikenali, dan pada saat ini tidak ada pusat data yang mencatat jumlah kehamilan di populasi Indonesia.

Di Indonesia, pelayanan PTG dilakukan di rumah sakit tipe A yang mempunyai konsultan onkologi. Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblast di Bandung berencana mengkonsentrasikan pelayanan pasien sehingga dapat dilakukan optimalisasi terapi dan pemantauan pada pasien dengan jumlah yang memadai, dengan menggunakan system online. Selain itu, sentralisasi ini memungkinkan untuk mempermudah pencatatan pasien sehingga dapat terbentuk suatu pusat data yang kemudian dapat digunakan untuk tujuan riset dan juga audit.



**Gambar 4** Perkiraan jumlah pasien dengan diagnosis PTG (dengan mengeksklusi pasien rumah sakit swasta)

Gambar 4 menunjukkan bahwa insidensi PTG di Indonesia tampak meningkat sepanjang 2014 hingga 2015. Dan terjadi penurunan pada tahun 2016 (INASGO)

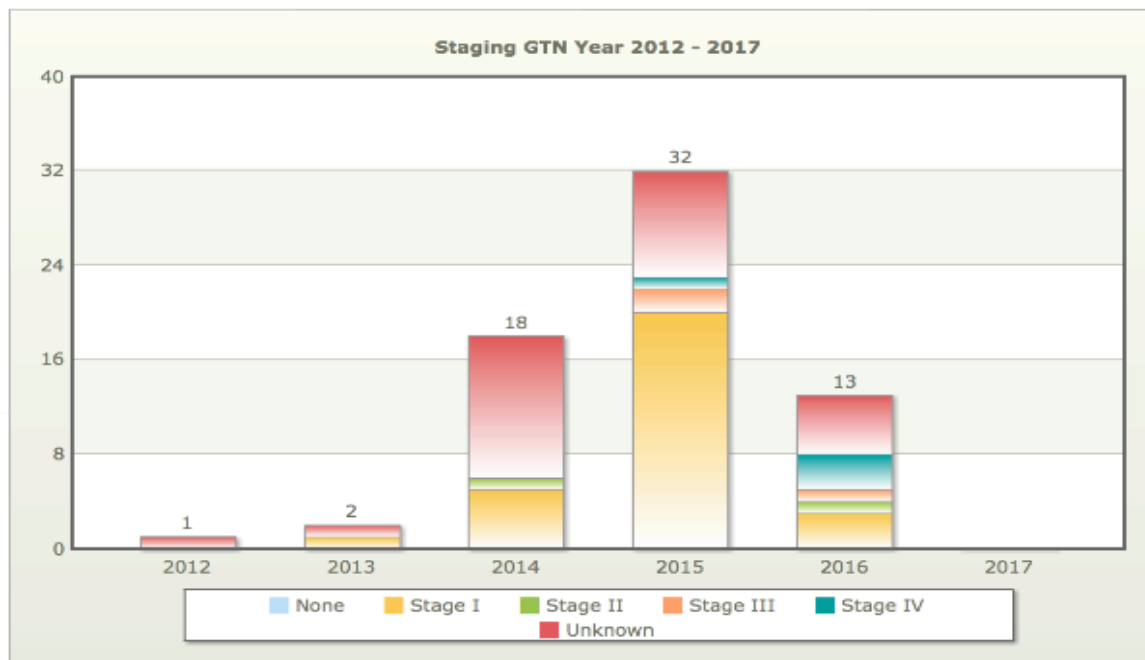
### Faktor Risiko

Faktor risiko yang berperan penting dalam kehamilan mola yaitu usia ibu dan juga riwayat PTG sebelumnya (Goldstein *et al*, 2014). Wanita dengan usia > 40 tahun 5-10x lebih rentan untuk mengalami mola hidatidosa komplis, dan sekitar 1/3 kehamilan pada wanita dengan usia > 50 tahun mengalami kehamilan mola. Mola hidatidosa parsial sering ditemukan pada wanita dengan riwayat menstruasi yang ireguler dan dengan riwayat penggunaan kontrasepsi oral selama > 4 tahun (Kumar & Kumar, 2011). Faktor risiko lain yang mungkin meningkatkan risiko kehamilan mola yaitu infertilitas dan diet (McGee & Covens, 2012).

### Mortalitas/Sintasan

Meskipun TTG berpotensi memiliki luaran yang buruk, kebanyakan wanita dengan TTG dapat didiagnosis dan diterapi dengan baik sambil tetap mempertahankan fungsi reproduksi (Soper, 2006). Luarannya pada >98% wanita dengan TTG sangatlah baik, namun sejumlah kecil wanita meninggal akibat terlambat didiagnosis atau adanya resistensi obat (Seckl *et al*, 2010). Angka kesintasan keseluruhan

pada pasien TTG yang diterapi di *John I. Brewer Trophoblastic Disease Centre* di Chicago mengalami peningkatan dari 88.6% (tahun 1962-1978) menjadi 97.8% (1979-2006). (Hoekstra *et al*, 2008) Penelitian lain yang serupa di rumah sakit *Charing Cross* menunjukkan bahwa dalam program *follow-up* formal, angka kesembuhan untuk pasien TTG harus ~100%. Dari 618 pasien yang diterapi, sebanyak 97% mengalami kesembuhan setelah terapi inisial dan hanya 3% yang mengalami relaps dan memerlukan terapi lanjutan (Sita-Lumsden *et al*, 2012).



**Gambar 5** Jumlah pasien TTG berdasarkan stadium (2012-2017)

### Kehamilan Pasca TTG

Hal yang paling dikhawatirkan pasien dengan kehamilan mola atau TTG adalah dampak penyakit tersebut terhadap fungsi reproduksi pasca TTG. (Goldstein & Berkowitz, 2012)

- Kehamilan pasca mola hidatidosa komplit dan parsial  
Meskipun terdapat peningkatan risiko mengalami kehamilan mola berulang, pasien dengan kehamilan mola dapat memiliki fungsi reproduksi normal pasca penanganan mola. (Goldstein & Berkowitz, 2012)
- Kehamilan pasca Tumor Trofoblas Gestasional  
Secara umum, pasien yang telah selesai menjalani kemoterapi dapat memiliki fungsi reproduksi normal kembali. (Goldstein & Berkowitz, 2012).



## Konflik Kepentingan

Semua anggota menyatakan bahwa tidak memiliki konflik kepentingan.

---

## Kontributor

PNPK TTG berterimakasih kepada setiap orang dibawah ini yang telah berkontribusi dalam pembuatan pedoman:

Prof. Andrijono	Ketua Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia
Gatot NA Winarno	RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung
Dodi Suardi	RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung
Dr. Gatot Purwoto	RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Dr. Hariyono Winarto	RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Dr. Wita Saraswati	RSUD Dr. Soetomo, Surabaya
Dr. Brahmana Askandar	RSUD Dr. Soetomo, Surabaya
Indra Yuliati	RSUD Dr. Soetomo, Surabaya
Triskawati Indang Dewi	RSPAD Gatot Subroto, Jakarta
Agustria Zainu Saleh	RS Dr. Moh. Hoesin, Palembang
Amirah Novaliani	RS Dr. Moh. Hoesin, Palembang
Sarah Dina	RSU H. Adam Malik, Medan
Cut Adeya Adella	RSU H. Adam Malik, Medan
Pungky Mulawardhana	RSUD Dr. Soetomo, Surabaya



Taufik Hidayat Trainee Onkologi Ginekologi, RSHS, Bandung

Marihot Pasaribu Trainee Onkologi Ginekologi, RSHS, Bandung

Frank Wagey Trainee Onkologi Ginekologi, RSHS, Bandung

Pasien: Pandangan dan pilihan populasi target dipertimbangkan dengan mengundang kelompok advokasi pasien untuk berpartisipasi dalam proses ulasan panitia nasional (Manual Metodologi PNPk: Appendix VII) dan juga dalam pembuatan materi informasi.

Manajemen: Seorang Ketua Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblas dari PNPk bertemu dengan Ketua HOGI untuk melakukan pengawasan dan perencanaan pelaksanaan pembuatan pedoman

RSHS – RSUP. Dr. Hasan Sadikin

HOGI – Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia



## Appendiks 4. Pertanyaan Penelitian dalam Format PICO

### Diagnosis

<b>Pertanyaan Klinis 2.2.1</b> <b>Apakah semua wanita dengan keguguran yang mendapatkan terapi medis perlu diperiksa histopatologi jaringan konsepsi untuk mengeksklusi penyakit trofoblas?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan keguguran yang mendapatkan terapi medis
<b>Intervensi:</b>	Histopatologi jaringan konsepsi
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Untuk mengidentifikasi kehamilan mola parsial atau komplit

<b>Pertanyaan Klinis 2.2.2</b> <b>Pada wanita yang didiagnosis suspek kehamilan mola, apa uji diagnostik yang harus dilakukan untuk mendiagnosis kehamilan mola parsial atau komplit secara akurat?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan suspek kehamilan mola
<b>Intervensi:</b>	Uji diagnostik
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Secara akurat mendiagnosis kehamilan mola parsial/komplit - Sensitivitas dan spesifisitas

<b>Pertanyaan Klinis 2.2.3</b> <b>Pada wanita dengan suspek kehamilan mola parsial atau komplit yang telah dilakukan prosedur evakuasi, berapa lama laporan patologi anatomi sebaiknya tersedia kepada klinisi?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan suspek kehamilan mola parsial atau komplit
<b>Intervensi:</b>	Penilaian histopatologi
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Waktu untuk melaporkan kepada klinisi

<b>Pertanyaan Klinis 2.2.4</b>	
<b>Pada wanita dengan penyakit trofoblas gestasional, apakah manajemen harus dipusatkan pada satu pusat spesialisasi untuk memastikan luaran optimal?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan PTG yang telah terkonfirmasi
<b>Intervensi:</b>	Registrasi dan masukan sentral
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Luaran optimal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manajemen tepat secara dini</li> <li>- Peningkatan kesintasan secara umum</li> <li>- Pemberian terapi sistemik sesuai dengan protokol</li> </ul>

<b>Pertanyaan Klinis 2.2.5</b>	
<b>Pada wanita dengan kehamilan mola parsial dan komplit, pengawasan klinis dan <i>human chorionic gonadotropin</i> apa yang harus dilakukan untuk memastikan observasi adekuat dan tidak membutuhkan terapi atau pengawasan lanjutan?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan kehamilan mola parsial atau komplit
<b>Intervensi:</b>	Pengawasan kadar beta hCG
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Tidak membutuhkan terapi atau pengawasan lanjutan

### Stadium

<b>Pertanyaan Klinis 2.3.1</b>	
<b>Pada wanita dengan Tumor Trofoblas Gestasional (TTG), apa pemeriksaan yang harus dilakukan untuk menentukan stadium TTG secara akurat?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita yang terkonfirmasi TTG
<b>Intervensi:</b>	Foto toraks, USG liver, USG transvaginal, Magnetic Resonance Imaging (MRI) otak (jika terdapat metastasis paru), Computed Tomography – Thoraks, Abdomen dan Pelvis (jika terdapat abnormalitas pada rontgen thoraks atau USG liver)
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Untuk menentukan penyebaran penyakit Untuk menentukan regimen kemoterapi

<b>Pertanyaan Klinis 2.3.2</b>	
<b>Pada wanita dengan Tumor Trofoblas Gestational (TTG), apa sistem sistem skoring risiko yang harus digunakan untuk menentukan stadium TTG?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita yang terkonfirmasi TTG
<b>Intervensi:</b>	Sistem stadium
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Secara akurat menentukan stadium TTG

### Terapi

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.1</b>	
<b>Pada wanita dengan Tumor Trofoblas Gestational (TTG), apa indikator klinis untuk mendiagnosis TTG yang membutuhkan kemoterapi?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG
<b>Intervensi:</b>	Indikator klinis
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Pemberian kemoterapi

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.2</b>	
<b>Pada wanita risiko TTG rendah (FIGO 0-6), apa regimen kemoterapi lini pertama yang optimal?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG
<b>Intervensi:</b>	Regimen kemoterapi <ul style="list-style-type: none"> <li>- Methotrexate / Asam Folinic</li> <li>- Actinomisin D</li> </ul>
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Kesintasan 5-tahun Rekurensi Metastasis Efek samping kemoterapi Toksitasitas

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.3</b>	
<b>Pada wanita dengan TTG risiko tinggi (FIGO <math>\geq 7</math>), apa regimen kemoterapi lini pertama yang optimal?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG
<b>Intervensi:</b>	Regimen kemoterapi <ul style="list-style-type: none"> <li>- EMA-CO</li> <li>- Kemoterapi EMA/EP</li> <li>- Kemoterapi TP/TE</li> </ul>
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Kesintasan 5-tahun Rekurensi Metastasis

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.4</b>	
<b>Pada wanita dengan TTG risiko rendah yang mendapatkan kemoterapi siklus pertama, apa rekomendasi observasi dan manajemen perdarahan?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG yang mendapatkan kemoterapi
<b>Intervensi:</b>	Observasi dan manajemen perdarahan
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Manajemen optimal

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.5</b>	
<b>Pada wanita dengan tumor trofoblas gestasional, apa pemeriksaan yang tepat untuk melakukan observasi respon kemoterapi dan <i>follow-up</i>?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG
<b>Intervensi:</b>	Kadar beta hCG
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Respon terhadap kemoterapi dan <i>follow-up</i>

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.6</b>	
<b>Pada wanita dengan TTG risiko rendah, apa indikator untuk melakukan penggantian terapi dari kemoterapi lini pertama?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG risiko rendah yang mendapatkan kemoterapi lini pertama
<b>Intervensi:</b>	Indikator <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kadar beta hCG plateau</li> <li>- Toksisitas</li> </ul>
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Penggantian dari terapi lini pertama

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.7</b>	
<b>Pada wanita dengan TTG risiko rendah yang tidak menunjukkan respon atau mengalami relaps setelah mendapatkan satu obat tertentu (methotrexate atau actinomycin D) atau relaps pasca normalisasi kadar beta hCG setelah terapi satu obat tertentu, apa terapi lini selanjutnya?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG risiko rendah yang tidak menunjukkan respon terhadap terapi satu obat tertentu atau mengalami relaps
<b>Intervensi:</b>	Kemoterapi lini selanjutnya
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Kesintasan 5 tahun

<b>Pertanyaan Klinis 2.4.8</b>	
<b>Pada wanita dengan TTG risiko tinggi yang tidak menunjukkan respon atau mengalami relaps pasca terapi lini pertama, apa terapi lini kedua?</b>	
<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG risiko tinggi yang tidak menunjukkan respon terhadap terapi lini pertama
<b>Intervensi:</b>	Kemoterapi lini kedua
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Kesintasan 5 tahun

**Pertanyaan Klinis 2.4.9**

**Pada wanita dengan TTG dengan metastasis liver, otak atau paru saat pertama kali datang, apa regimen kemoterapi yang optimal?**

<b>Populasi:</b>	Wanita dengan TTG dengan metastasis liver, otak atau paru saat pertama kali datang
<b>Intervensi:</b>	Pilihan terapi - 2 EP 2 hari ( <i>Charing Cross Protocol</i> )
<b>Perbandingan:</b>	-
<b>Luaran:</b>	Kesintasan

## Appendiks 5. Rencana Implementasi

Rencana implementasi pedoman dibuat berdasarkan model perubahan perilaku COM-B (Michie dkk, 2011). Perubahan perilaku klinis dengan pedoman klinis lebih mungkin jika perilaku dinyatakan secara spesifik pada rencana implementasi (Michie dkk, 2004). Rencana Perubahan Perilaku (Mitchie dkk, 2011) dibuat pada 2011 sebagai alat untuk mendesain dan mengevaluasi intervensi perubahan perilaku. Model ini berdasarkan 3 kondisi yang mempengaruhi perilaku: kemampuan, kesempatan dan motivasi. Setiap komponen dapat dipetakan ke dalam satu dari 9 fungsi intervensi (edukasi, pelatihan, kemampuan, persuasi, insentivisasi, koersi, pencontohan, pembatasan dan penyusunan lingkungan). Model ini telah digunakan untuk mengetahui hambatan dan dukungan pembuatan dan implementasi pedoman yang tercatat secara rinci pada Manual Metodologi Pedoman PNPk. Identifikasi hambatan dan pendukung disampaikan pada pertemuan rekomendasi dengan konsultan. Tabel berikut menjelaskan fungsi intervensi yang mungkin untuk setiap rekomendasi di pedoman. Apabila rekomendasi telah menjadi praktik saat ini, fungsi intervensi tidak dibutuhkan.

### Diagnosis

Pertanyaan Klinis	Rekomendasi	Pendukung/ Hambatan pada Implementasi	Perilaku Target (B)	COM*	Kemungkinan Fungsi Intervensi
Pertanyaan Klinis 2.2.1 <b>Apakah semua wanita dengan keguguran yang mendapatkan terapi medis perlu diperiksa histopatologi jaringan konsepsi untuk mengeksklusi penyakit trofoblas?</b>	Pemeriksaan histologis jaringan yang didapatkan dari kehamilan yang gagal (jika tersedia) direkomendasikan untuk mengeksklusi penyakit trofoblas gestasional.	Praktik saat ini.  (Tidak kebutuhan intervensi tambahan).  (Dampak minimal pada patologi).	Praktik saat ini.	N/A	N/A

<p>Pertanyaan Klinis 2.2.2</p> <p><b>Pada wanita yang didiagnosis suspek kehamilan mola, apa uji diagnostik yang harus dilakukan untuk mendiagnosis kehamilan mola parsial atau komplit secara akurat?</b></p>	<p>Pemeriksaan ultrasonografi dapat membantu diagnosis pra-evakuasi namun diagnosis definitif ditentukan berdasarkan pemeriksaan histologi jaringan konsepsi</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>
<p>Pertanyaan Klinis 2.2.3</p> <p><b>Pada wanita dengan suspek kehamilan mola parsial atau komplit yang telah dilakukan prosedur evakuasi, berapa lama laporan patologi anatomi sebaiknya tersedia kepada klinisi?</b></p>	<p>Pada semua kasus suspek kehamilan mola, hasil patologi tersedia pada klinisi dalam 14 hari.</p>	<p>Protokol terkait dengan manajemen tes lab pasien dengan suspek penyakit trofoblas gestasional akan disiapkan.</p> <p>(Membutuhkan prioritas histopatologi pada rumah sakit maternitas pada kasus suspek penyakit trofoblas gestasional).</p>	<p>Efisiensi/prioritas di laboratorium.</p>	<p>Motivasi (relektif) Kesempatan (fisik)</p>	<p>Edukasi Persuasi, Kemampuan Pembentukan ulang lingkungan</p>



<p>Pertanyaan Klinis 2.2.4</p> <p><b>Pada wanita dengan penyakit trofoblas gestasional, apakah manajemen harus dipusatkan pada satu pusat spesialisasi untuk memastikan luaran optimal?</b></p>	<p>GDG merekomendasikan register nasional dan pusat pengawasan yang harus dibuat pada semua kasus penyakit trofoblas gestasional. Manajemen kasus sulit harus didiskusikan dengan pimpinan klinis register nasional.</p>	<p>Kurangnya pusat rujukan nasional penyakit gestasional trofoblas.</p>	<p>Sumber daya yang dibutuhkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Staff</li> <li>- Kantor</li> <li>- IT</li> </ul>	<p>Kesempatan (fisik)</p>	<p>Pelatihan, Kemampuan, Pembentukan ulang lingkungan</p>
<p>Pertanyaan Klinis 2.2.5</p> <p><b>Pada wanita dengan kehamilan mola parsial dan komplit, pengawasan klinis dan <i>human chorionic gonadotropin</i> apa yang harus dilakukan untuk memastikan observasi adekuat dan tidak</b></p>	<p>Pasien dengan mola hidatiform komplit, serum beta hCG diobservasi setiap minggu sampai terjadi normalisasi dalam 8 minggu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jika terjadi dalam 8 minggu, maka observasi setiap bulan selama 6 bulan dari waktu evakuasi</li> <li>- Jika terjadi</li> </ul>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>

<p><b>membutuhkan terapi atau pengawasan lanjutan?</b></p>	<p>dalam &gt;8 minggu pasca evakuasi maka observasi dilanjutkan setiap bulan selama 6 bulan pasca normalisasi</p> <p>Untuk pasien dengan mola hidatidosa, serum beta hCG harus diobservasi setiap minggu sampai normalisasi dan tes beta hCG konfirmasi dilakukan 4 minggu setelahnya. Jika konfirmasi beta hCG didapatkan normal maka <i>follow-up</i> dihentikan.</p>				
--	---	--	--	--	--

### Stadium

Pertanyaan Klinis	Rekomendasi	Pendukung/ Hambatan pada Implementasi	Perilaku Target (B)	COM*	Kemungkinan Fungsi Intervensi
<p>Pertanyaan Klinis 2.3.1</p> <p><b>Pada wanita dengan Tumor Trofoblas Gestational (TTG), apa pemeriksaan yang harus dilakukan untuk menentukan stadium TTG secara akurat?</b></p>	<p>Wanita dengan tumor trofoblas gestasional harus diperiksa serum beta hCG, USG pelvis, CT-scan abdomen dan pelvis, dan rontgen thoraks.</p> <p>Jika terdapat metastasis pada rontgen thoraks, CT-scan thoraks dan MRI otak harus dilakukan</p>	<p>Akses terhadap pelayanan radiologis.</p> <p>Peningkatan penggunaan CT-scan dan USG (sejumlah kecil ~25-30/tahun).</p>	<p>Dibutuhkan sumber daya.</p>	<p>Kesempatan (fisik)</p>	<p>Kemampuan, pembentukan ulang lingkungan</p>
<p>Pertanyaan Klinis 2.3.2</p> <p><b>Pada wanita dengan Tumor Trofoblas Gestational (TTG), apa sistem sistem skoring risiko yang harus digunakan untuk menentukan stadium TTG?</b></p>	<p>Skor FIGO pada wanita dengan TTG harus ditentukan untuk menentukan keputusan manajemen terkait regimen kemoterapi yang dibutuhkan.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>

## Terapi

Pertanyaan Klinis	Rekomendasi	Pendukung/ Hambatan pada Implementasi	Perilaku Target (B)	COM*	Kemungkinan Fungsi Intervensi
<p>Pertanyaan Klinis 2.4.1 <b>Pada wanita dengan Tumor Trofoblas Gestational (TTG), apa indikator klinis untuk mendiagnosis TTG yang membutuhkan kemoterapi?</b></p>	<p>Indikasi kemoterapi pasca diagnosis TTG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum beta hCG plateau atau meningkat setelah evakuasi</li> <li>- Perdarahan pervaginam berat atau bukti adanya perdarahan gastrointestinal atau intraperitoneal</li> <li>- Bukti histopatologi adanya koriokarsinoma</li> <li>- Bukti metastasis pada otak, liver, atau saluran cerna, atau opasitas radiologi &gt;2 cm pada rontgen thoraks</li> <li>- Serum beta</li> </ul>	Praktik saat ini.	Praktik saat ini.	N/A	N/A

	<p>hCG <math>\geq 20.000</math></p> <p>IU/l lebih dari 4 minggu pasca evakuasi, karena risiko perforasi uterus</p> <p>- Peningkatan beta hCG 6 bulan pasca evakuasi</p>				
<p>Pertanyaan Klinis 2.4.2</p> <p><b>Pada wanita risiko TTG rendah (FIGO 0-6), apa regimen kemoterapi lini pertama yang optimal?</b></p>	<p>Pasien dengan skor FIGO 0-6 dapat diterapi dengan obat tunggal methotrexate dengan atau tanpa asam folinic, atau actinomycin D.</p> <p>Pada pusat studi Eropa, methotrexate dengan asam folinic lebih dipilih karena obat tersebut kurang toksik dibandingkan methotrexate saja atau obat tunggal actinomycin D.</p> <p>Kemoterapi pada penyakit risiko</p>	Praktik saat ini.	Praktik saat ini.	N/A	N/A

	<p>rendah harus diberikan sebanyak 3 siklus pemeliharaan setelah normalisasi beta hCG</p>				
<p>Pertanyaan Klinis 2.4.3</p> <p><b>Pada wanita dengan TTG risiko tinggi (FIGO <math>\geq 7</math>), apa regimen kemoterapi lini pertama yang optimal?</b></p>	<p>Pasien dengan skor FIGO <math>\geq 7</math> harus mendapatkan kemoterapi multipel dan saat ini mayoritas pusat studi menggunakan EMA/CO, karena obat tersebut sangat efektif, mudah diberikan dan secara relatif tidak toksik.</p> <p>Kematian dini pada TTG risiko amat sangat tinggi dapat dikurangi dengan terapi induksi dengan etoposide dan cisplatin. Substitusi EMA/CO dengan EP/EMA juga dapat memberikan manfaat pada</p>	Praktik saat ini.	Praktik saat ini.	N/A	N/A

	pasien				
Pertanyaan Klinis 2.4.4 <b>Pada wanita dengan TTG risiko rendah yang mendapatkan kemoterapi siklus pertama, apa rekomendasi observasi dan manajemen perdarahan?</b>	Pada wanita penderita TTG risiko rendah yang mendapatkan kemoterapi lini pertama ± kedua harus diberikan pada perawatan dengan keikutsertaan onkologi medik, pelayanan ginekologis, dan radiologi intervensi.	Praktik saat ini.	Praktik saat ini.	N/A	N/A
Pertanyaan Klinis 2.4.5 <b>Pada wanita dengan tumor trofoblas gestasional, apa pemeriksaan yang tepat untuk melakukan observasi respon kemoterapi dan <i>follow-up</i>?</b>	Pengawasan selama terapi risiko rendah: Pasien harus diperiksa kadar beta hCG dua kali setiap minggu selama pemberian terapi  Pengawasan selama terapi risiko tinggi: Pasien dengan penyakit risiko tinggi harus	Praktik saat ini.	Praktik saat ini.	N/A	N/A

	<p>dibeirkan terapi pemeliharaan sebanyak 3 siklus setelah normalisasi beta hCG diperpanjang sampai 4 siklus pada pasien dengan karakteristik prognostik buruk seperti metastasis liver dengan atau tanpa metastasis otak.</p> <p><i>Follow-up</i> pasca terapi: Setelah didapatkan remisi, kadar serum beta hCG harus diperiksa 2 minggu sekali sampai hasil observasi menunjukkan hasil kadar beta hCG selama 1 tahun</p>				
<p>Pertanyaan Klinis 2.4.6</p> <p><b>Pada wanita dengan TTG risiko rendah,</b></p>	<p>Pada pasien dengan risiko TTG rendah, indikator klinis untuk perubahan dari kemoterapi lini</p>	Praktik saat ini.	Praktik saat ini.	N/A	N/A



<p><b>apa indikator untuk melakukan penggantian terapi dari kemoterapi lini pertama?</b></p>	<p>pertama meliputi: toksisitas terkait terapi, respon inadekuat baik peningkatan beta hCG atau plateau pada 2 kali pemeriksaan</p>				
<p>Pertanyaan Klinis 2.4.7 <b>Pada wanita dengan TTG risiko rendah yang tidak menunjukkan respon atau mengalami relaps setelah mendapatkan satu obat tertentu (methotrexate atau actinomycin D) atau relaps pasca normalisasi kadar beta hCG setelah terapi satu obat tertentu, apa terapi lini selanjutnya?</b></p>	<p>Pada wanita dengan risiko TTG rendah yang tidak menunjukkan respon atau relaps pasca terapi obat tunggal (methotrexate atau actinomycin D), lini terapi selanjutnya adalah kombinasi kemoterapi dengan EMA/CO.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>

<p>Pertanyaan Klinis 2.4.8</p> <p><b>Pada wanita dengan TTG risiko tinggi yang tidak menunjukkan respon atau mengalami relaps pasca terapi lini pertama, apa terapi lini kedua?</b></p>	<p>Pada wanita dengan risiko TTG tinggi yang tidak menunjukkan respon terapi atau relaps pasca terapi lini pertama, regimen yang dapat diberikan adalah EP/EMA dan TE/TP.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>
<p>Pertanyaan Klinis 2.4.9</p> <p><b>Pada wanita dengan TTG dengan metastasis liver, otak atau paru saat pertama kali datang, apa regimen kemoterapi yang optimal?</b></p>	<p><u>Terapi Emergensi</u></p> <p>Pada pasien yang yang secara akut memiliki gangguan liver atau SSP dan berisiko mengalami gagal napas, kemoterapi dapat dimulai dengan EP 2 hari (E 100 mg/m<sup>2</sup> D1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2). Regimen tersebut dapat diulang setiap minggu dan selanjutnya diubah menjadi EP/EMA.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>Praktik saat ini.</p>	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>

	<p><u>Metastasis Liver</u></p> <p>Pada pasien yang secara akut mengalami penyakit emergensi liver, kemoterapi dapat dimulai dengan EP 2 hari (E 100 mg/m<sup>2</sup> D1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2). Regimen tersebut dapat diulang setiap minggu dan selanjutnya diubah menjadi EP/EMA. Pasien dengan metastasis liver pada saat pertama kali data harus diberikan protkol EP/EMA.</p>				
	<p><u>Metastasis Liver</u></p> <p>Pada pasien yang secara akut menderita kegawatan SSP, kemoterapi dapat dimulai dengan EP 2 hari (E 100</p>				

	<p>mg/m<sup>2</sup> D1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2). Regimen tersebut dapat diulang setiap minggu dan selanjutnya diubah menjadi EP/CO dosis tinggi menggunakan dosis methotrexate yang dinaikkan (g/m<sup>2</sup>) dikombinasikan dengan FA lebih lama. Kemoterapi EMA/CO dosis SSP dilanjutkan selama 8 minggu pasca normalisasi beta hCG. Pada kondisi emergensi dengan metastasis serebral, deksametason dosis tinggi diberikan setelah pemberian EP 2 hari diatas.</p> <p><u>Metastasis Liver dan Serebral</u></p> <p>Pada pasien yang</p>				
--	---	--	--	--	--

	<p>secara akut menderita kegawatan liver atau SSP dengan risiko tinggi mengalami gagal napas harus diberikan EP 2 hari (E 100 mg/m<sup>2</sup> D1+2, P 20 mg/m<sup>2</sup> D1+2). Regimen tersebut diulang setiap minggu, selanjutnya dapat diubah menjadi EP/EMA. Regimen tersebut mengkombinasikan dosis EMA SSP dengan terapi EP.</p>				
--	--	--	--	--	--

## Appendix 6. Kriteria Audit

Untuk memastikan bahwa pedoman ini secara positif mendukung pelayanan pasien, penting untuk melakukan audit implementasi. Audit direkomendasikan untuk mendukung perbaikan kualitas secara kontinyu terkait dengan implementasi Pedoman Klinis Nasional.

Register TTG Nasional, Pusat Pengelolaan Penyakit Trofoblast akan membuat protokol alur informasi ke register HOGI. Registrasi pasien ke register HOGI bersifat sukarela namun setiap klinisi dengan kasus TTG baru didorong untuk memasukkan data setiap pasien sehingga memberikan pengawasan *follow-up* kadar beta hCG tersentralisasi. Hal tersebut memberikan pengawasan yang konsisten dan manajemen efisien untuk meningkatkan luaran klinis pasien. Register nasional akan mencakup dan mengaudit semua rujukan TTG sehingga dapat menjadi pembanding akurat bagi *database* internasional. Luaran insidensi, efisiensi pengawasan beta hCG, dan terapi luaran yang membutuhkan kemoterapi dapat membentuk komponen utama audit nasional dan menjadi basis kolaborasi internasional dengan register TTG negara lain baik dalam perihal audit maupun penelitian yang akan datang. *International Society Study for Trophoblastic Disease (ISSTD)* merupakan jaringan internasional untuk membuat *database* dan pedoman manajemen. Indonesia merupakan salah satu anggota komite *ISSTD* sehingga diharapkan register nasional merupakan salah satu unggulan untuk kolaborasi penelitian.

## Appendix 7. Daftar Terminologi dan Singkatan

Berbagai definisi dalam konteks dokumen ini

Penelitian Kasus Kontrol	Penelitian observasional seseorang dengan penyakit (atau variabel luaran lain) dan kontrol (sebanding) tanpa penyakit. Hubungan terhadap penyakit dianalisis dengan membandingkan penyakit dan non penyakit pada setiap kelompok. (situs CEBM)
Serial Kasus	Sebuah kelompok atau serial laporan kasus terkait pasien yang diberikan terapi sama. Laporan serial kasus biasanya mengandung informasi terkait pasien secara individu. Hal tersebut termasuk informasi demografis (sebagai contoh usia, jenis kelamin, etnis) dan informasi terkait diagnosis, terapi, respon terapi, dan <i>follow-up</i> pasca terapi. (Kamus NCI)
Koriokarsinoma	Keganasan yang ditandai dengan hiperplasia dan anaplasia trofoblas abnormal, tidak disertai vili korionik, dengan perdarahan dan nekrosis dan invasi ke miometrium dan pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan metastasis. (Lurain, 2010)
Penelitian Kohort	Sebuah penelitian yang membandingkan kondisi luaran tertentu (misalnya kanker paru) pada kelompok individu yang hampir sama namun dengan karakteristik tertentu yang berbeda (sebagai contoh, perawat perempuan yang merokok dibandingkan tidak merokok). (Kamus NCI)
Mola Hidatidiform Komplit	Mola komplit bersifat diploid dan berasal dari androgenik tanpa adanya jaringan fetus. Mola komplit biasanya (75-80%) diakibatkan karena duplikasi satu sperma pasca fertilisasi dengan <i>blighted ovum</i> . (RCOG, 2010)
Tumor Trofoblas Epitelioid	Tumor trofoblas epitelioid merupakan varian langka dari PSTT. Tumor ini berasal dari transformasi neoplastik trofoblas ekstra villi tipe korionik. Tumor trofoblas epitelioid biasanya diskrit,

berdarah, padat, dan lesi kistik yang terletak baik pada fundus, segmen bawah uterus, atau endoserviks. Seperti halnya PSTT, tumor ini membentuk nodul tumor di miometrium (Berkowitz dkk, 2015)

Validitas Eksternal	Tingkat generalisasi hasil penelitian terhadap populasi tertentu.
Validitas Internal	Tingkat keakuratan penilaian variabel dalam suatu penelitian tertentu sesuai dengan standar pengukuran variabel tersebut.
Mola Invasif	Tumor jinak yang berasal dari invasi miometrium sebuah mola hidatiform baik melalui penyebaran langsung maupun melalui vena. (Lurain, 2010)
Meta-analisis	Proses analisis data dari berbagai penelitian tentang subjek yang sama. Hasil meta-analisis biasanya lebih kuat secara statistik dibandingkan jenis penelitian lainnya. (Kamus NCI)
Mola Hidatiform Parsial	Mola parsial biasanya (90%) bersifat triploid, dengan dua gen haploid paternal dan satu gen haploidn maternal. Mola parsial terjadi hampir pada semua kasus setelah fertilisasi disperma pada sebuah ovum. 10% mola parsial merepresentasikan tetraploid atau konsepsi mosaik. Pada sebuah mola parsial, biasanya terdapat jaringan fetus atau sel darah merah fetus. (RCOG, 2010)
Placental Site Trophoblastic Tumor	PSTT merupakan keganasan yang berasal dari trofoblas ekstravili. Biasanya bersifat diploid dan monomorfik. Secara mikroskopis, tumor ini tidak menunjukkan adanya vili korionik dan ditandai dengan proliferasi sel trofoblas mononuklear dengan nukleus oval dan sitoplasma eosinofilik yang banyak. (Berkowitz dkk, 2015)
Uji Acak	Sebuah eksperimen epidemiologi dimana subjek pada populasi secara acak dialokasikan ke dalam kelompok penelitian, yaitu kelompok intervensi dan kontrol. Kedua kelompok tersebut mendapatkan perlakuan berbeda, yaitu dengan atau tanpa prosedur preventif atau terapeutik, manuver tertentu atau



intervensi tertentu. Hasilnya didapatkan dengan membandingkan angka penyakit, kematian, kesembuhan, dan luaran lainnya. (Situs CEBM)

## Ulasan Sistematis

Aplikasi strategi yang membatasi biasa dalam pengumpulan, penilaian kritis dan sintesis semua penelitian relevan mengenai suatu topik. Ulasan sistematis berfokus pada publikasi tentang masalah kesehatan spesifik dan menggunakan artikel dengan metode yang terstandarisasi. Ulasan sistematis berbeda dengan meta-analisis yang tidak menyertakan hasil ringkasan kuantitatif . (Situs CEBM)

## Singkatan

AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
CC	Choriocarcinoma
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CHAMOCA	Cyclophosphamide, hydroxyurea, actinomycin D, methotrexate, doxorubicin, melphalan and vincristine
CHM	Complete hydatidiform mole
CNS	Central nervous system
CO	Cyclophosphamide and vincristine
CSF	Cerebral spinal fluid
CT	Computed tomography
CXR	Chest X-ray
EMA	Etoposide, methotrexate and actinomycin D
EMA/CO	Etoposide, methotrexate, actinomycin D plus cyclophosphamide and vincristine
EP	Etoposide and cisplatin
FA	Folinic Acid
FAV	5-FU, actinomycin D, and vincristine
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GTD	Gestational trophoblastic disease
GTN	Gestational trophoblastic neoplasia
beta hCG	Human chorionic gonadotropin
IT	Intrathecal
IM	Intramuscular

LFT	Liver function test
MAC	Methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide or chlorambucil
MH	Mola Hidatidosa
MHK	Mola Hidatidosa Komplit
MHP	Mola Hidatidosa Parsial
MRI	Magnetic resonance imaging
PNPK	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
PET	Positron emission tomography
pGTN	Persistent gestational trophoblastic neoplasia
PICO	Population/patient; intervention; comparison/control; outcome po per oratum
PSTT/ETT	Placental site trophoblastic tumour / Epithelioid trophoblastic tumour
PTG	Penyakit Trofoblas Gestasional
RCT	Randomised Controlled Trial
TP/TE	Paclitaxel/Cisplatin and Paclitaxel/Etoposide
TTG	Tumor Trofoblas Gestasional
TVU	Transvaginal ultrasonography
USG	Ultrasonography
WHO	World Health Organisation

### **WEWANTI (DISCLAIMER)**

- Pedoman pelayanan nasional kedokteran untuk Tumor Trofoblas Gestasional ini hanya berlaku untuk rumah sakit - yang memiliki fasilitas pelayanan onkologi.
- Variasi pelayanan Tumor Trofoblas Gestasional pada setiap tingkat rumah sakit harus disesuaikan dengan kemampuan fasilitas yang ada.
- Sistem rujukan kasus atau pemeriksaan harus dilaksanakan apabila fasilitas di rumah sakit tidak dimungkinkan atau tersedia.
- Apabila terdapat keraguan oleh klinisi, agar dapat dilakukan konsultasi dan diputuskan oleh kelompok pakar sesuai dengan kondisi kasusnya.

## Daftar Pustaka

- BROUWERS, M.C., KHO, M.E., BROWMAN, G.P., BURGERS, J.S., CLUZEAU, F., FEDER, G., FERVERS, B., *et al.* for the AGREE Next Steps Consortium. (2010). AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J.* 2010; 13: E839–E842.
- GOLDSTEIN, DP., HOROWITZ DP., BERKOWITZ , RS. 2014. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis In: UpToDate, Post TW(Ed) UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 01, 2014)
- DEPARTMENT of HEALTH and CHILDREN (DoHC). (2006). A Strategy for Cancer Control in Ireland. Available from: [http://www.dohc.ie/publications/cancer\\_control\\_2006.html](http://www.dohc.ie/publications/cancer_control_2006.html)
- KUMAR, G. & KUMAR, B. (2011). *Early Pregnancy Issues for the MRCOG and Beyond.* Cambridge University Press: UK.
- MCGEE, J. & COVENS, A. (2012). Gestational Trophoblastic Disease: Hydatidiform Mole, Nonmetastatic and Metastatic Gestational Trophoblastic Tumor: Diagnosis and Management. In: Lentz GM, Lobo RA, Gerhenson DM, Katz VL. *Comprehensive Gynecology* 6th edition, Mosby, Chapter 35.
- MICHIE, S., VAN STRALEN, M., & WEST, R. 2011. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implementation Science*; 6(1):42.
- AGARWAL, R., TEOH, S., SHORT, D., HARVEY, R., SAVAGE, P. M. & SECKL, M. J. 2012. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 379, 130-135.
- ALAZZAM, M., TIDY, J., HANCOCK, B. W. & OSBORNE, R. 2009. First line chemotherapy In low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd007102.
- ALAZZAM, M., TIDY, J., OSBORNE, R., COLEMAN, R., HANCOCK, B. W. & LAWRIE, T. A. 2012. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd008891.

- ALAZZAM, M., YOUNG, T., COLEMAN, R., HANCOCK, B., DREW, D., WILSON, P. & TIDY, J. 2011. Predicting gestational trophoblastic neoplasia (GTN): is urine beta hCG the answer? *Gynecol Oncol*, 122, 595-9.
- ALIFRANGIS, C., AGARWAL, R., SHORT, D., FISHER, RA., SEBIRE, NJ., HARVEY R., SAVAGE, PM., SECKL MJ., 2012 EMA/CO for High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Good Outcomes With Induction Low- Dose Etoposide-Cisplatin and Genetic Analysis. *J Clin Oncol* 31, 280-286
- BAGSHAW, K., DENT, J. & WEBB, J. 1986. Hydatidiform mole in England and Wales 1973–1983.: *Lancet*.
- BARBER, EL., SCHINK, EL., LURAIN, JR., (2013) Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes. *J Reprod Medicine*, 59, 199-203.
- BISCARO, A., BRAGA, A., BERKOWITZ, RS., 2015 Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia *Rev Bras Ginecol Obstet.* 37(1), 42-51
- BERKOWITZ, R.S., GOLDSTEIN, D.P., HOROWITZ NS., 2015a. Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA: [Accessed January 20
- BERKOWITZ, R.S., GOLDSTEIN, D.P., HOROWITZ NS., 2015b. Initial management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA: [Accessed January 20th 2015].
- BERKOWITZ, R.S., GOLDSTEIN, D.P., HOROWITZ NS., 2015c. Initial management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA: [Accessed January 20th 2015].
- BERKOWITZ, R.S. & GOLDSTEIN, D.P. 2013. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*, 128(1), :3-5.
- BERKOWITZ, R. S. & GOLDSTEIN, D. P. 2009. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*, 112, 654-62.
- CHARING CROSS. 2015. [ONLINE] Available at: <http://www.hmole-chorio.org.uk/privacy.html>. [Accessed 15 April 15].

- COVENS, A., FILIACI, V. L., BURGER, R. A., OSBORNE, R. & CHEN, M. D. 2006. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 107, 1280-6.
- DARBY, S., JOLLEY, I., PENNINGTON, S. & HANCOCK, B. W. 2009. Does chest CT matter in the staging of GTN? *Gynecol Oncol*, 112, 155-60.
- DENG, L., ZHANG, J., WU, T. & LAWRIE, T. A. 2013. Combination chemotherapy for primary treatment of high- risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd005196.
- EL-HELW, L. M., SECKL, M. J., HAYNES, R., EVANS, L. S., LORIGAN, P. C., LONG, J., KANFER, E. J., NEWLANDS, E. S. & HANCOCK, B. W. 2005. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer*, 93, 620-621.
- FOWLER, D. J., LINDSAY, I., SECKL, M. J. & SEBIRE, N. J. 2006. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27, 56-60.
- GARNER, E. 2013. Gestational Trophoblastic Neoplasia: Staging and Treatment In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA: [Accessed June 05 2014].
- GOLDSTEIN, D. P. & BERKOWITZ, R. S. 2012. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 26, 111-131.
- HASANZADEH, M., TABARI, A., HOMAE, F., SHAKERI, M., BAKHSHANDEH, T. & MADANISANI, F. 2014. Evaluation of weekly intramuscular methotrexate in the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Cancer Res Ther*, 10, 646-50.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 2009. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 105, 3-4.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS ONCOLOGY COMMITTEE 2002. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000: FIGO Oncology Committee. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 77, 285-287.

- KIRK, E., T. PAPAGEORGHIOU, A., CONDOUS, G., BOTTOMLEY, C. and BOURNE, T. (2007)  
The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole,  
*Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 70–75.
- KOHORN, E. I. 2002. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med*, 47, 445-50.
- KOHORN, E. I. 2014. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*, 59, 145-53.
- LU, W. G., YE, F., SHEN, Y. M., FU, Y. F., CHEN, H. Z., WAN, X. Y. & XIE, X. 2008. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer*, 18, 357-62.
- LURAIN, J. R., CHAPMAN-DAVIS, E., HOEKSTRA, A. V. & SCHINK, J. C. 2012. Actinomycin D for methotrexate- failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*, 57, 283-7.
- LURAIN, J. R. 2010. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*, 203, 531-9.
- LURAIN, J. R. & NEJAD, B. 2005. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*, 97, 618-23.
- LYBOL, C., SWEEP, F., HARVEY, R., MITCHELL, H., SHORT, D., THOMAS, C. M. G., OTTEVANGER, P. B., SAVAGE, P. M., MASSUGER, L. & SECKL, M. J. 2012. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*, 125, 576-579.
- MANGILI, G., LORUSSO, D., BROWN, J., PFISTERER, J., MASSUGER, L., VAUGHAN, M., NGAN, H. Y., GOLFIER, F., SEKHARAN, P. K., CHARRY, R. C., POVEDA, A., KIM, J. W., XIANG, Y., BERKOWTIZ, R. & SECKL, M. J. 2014. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer*, 24, S109-16.



- MAY, T., GOLDSTEIN, D. P. & BERKOWITZ, R. S. 2011. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Chemother Res Pract*, 2011, 806256.
- MAO, Y., WAN, X., LV, W. & XIE, X. 2007. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet*, 98, 44-7.
- MCNEISH, I. A., STRICKLAND, S., HOLDEN, L., RUSTIN, G. J. S., FOSKETT, M., SECKL, M. J. & NEWLANDS, E. S. 2002. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 1838- 1844.
- NEWLANDS, E. S., MULHOLLAND, P. J., HOLDEN, L., SECKL, M. J. & RUSTIN, G. J. 2000. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol*, 18, 854-9.
- OSBORNE, R. J., FILIACI, V., SCHINK, J. C., MANNEL, R. S., ALVAREZ second, A., KELLEY, J. L., PROVENCHER, D., SCOTT MILLER, D., COVENS, A. L. & LAGE, J. M. 2011. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 29, 825-31.
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. 2006. The Management of Early Pregnancy Loss (Green top Guideline No.25).
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. 2010. The Management Of Gestational Trophoblastic Disease (Green top Guideline No.38).
- SASAKI, S. 2003. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17, 885-892.
- SAVAGE, P., KELPANIDES, I., TUTHILL, M., SHORT, D. & SECKL, M. J. 2015. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: An update on incidence, management and outcome. *Gynecologic Oncology*, 137, 73-76.

- SCHMITT, C., DORET, M., MASSARDIER, J., HAJRI, T., SCHOTT, A. M., RAUDRANT, D. & GOLFIER, F. 2013. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after beta hCG normalisation according to hydatidiform mole type. *Gynecol Oncol*, 130, 86-9.
- SEBIRE, N. J. 2010. Histopathological diagnosis of hydatidiform mole: contemporary features and clinical implications. *Fetal & Pediatric Pathology*, 29, 1-16.
- SEBIRE NJ, REES H, PARADINAS F, SECKL M, NEWLANDS ES. 2001. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18:662-5.
- SECKL, M. J. & SAVAGE, P. 2012. Gestational Trophoblastic Disease Regimens v3.1. In: London Cancer Alliance (ed.). North West London Cancer Network.
- SECKL, M. J., SEBIRE, N. J. & BERKOWITZ, R. S. 2010. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*, 376, 717- 729.
- SECKL MJ, SEBIRE NJ, FISHER RA, GOLFIER F, MASSUGER L, SESSA C, 2013 Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 24(6), vi39- 50.
- SHANBHOGUE, A. K., LALWANI, N., & MENIAS, C. O. (2013). Gestational trophoblastic disease. *Radiologic Clinics of North America*, 51(6), 1023-1034.
- SITA-LUMSDEN, A., SHORT, D., LINDSAY, I., SEBIRE, N. J., ADJOGATSE, D., SECKL, M. J. & SAVAGE, P. M. 2012. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer*, 107, 1810-4.
- SOTO-WRIGHT, V., BERNSTEIN, M., GOLDSTEIN, D. P. & BERKOWITZ, R. S. 1995. The Changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 86, 775-779.
- TAYLOR, F., GREW, T., EVERARD, J., ELLIS, L., WINTER, M. C., TIDY, J., HANCOCK, B. W. & COLEMAN, R. E. 2013. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer*, 49, 3184-90.

- GOLDSTEIN, D. P. & BERKOWITZ, R. S. 2012. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 26, 111-131.
- GOLDSTEIN, DP., HOROWITZ DP., BERKOWITZ , RS. 2014. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis In: UpToDate, Post TW(Ed) UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 01, 2014)
- HOEKSTRA AV, LURAIN JR, RADEMAKER AW, SCHINK JC (2008). Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstetrics and Gynaecology*, Aug 112(2 Pt 1), 251-8.
- KUMAR, G. & KUMAR, B. (2011). *Early Pregnancy Issues for the MRCOG and Beyond*. Cambridge University Press: UK.
- LURAIN, J. R. (2010). Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(6), 531-539.
- MCGEE AND COVENS (2012). *Gestational Trophoblastic Disease : Hydatidiform Mole, Nonmetastatic and Metastatic Gestational Trophoblastic Tumor: Diagnosis and Management*. In: Lentz GM, Lobo RA, Gerhenson DM, Katz VL. *Comprehensive Gynecology* 6th edition, Mosby, Chapter 35.
- MICHIE, S. & JOHNSTON, M. 2004. Changing clinical behaviour by making guidelines specific. *BMJ*; 328(7435):343 - 5.
- MICHIE, S., VAN STRALEN, M., & WEST, R. 2011. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implementation Science*; 6(1):42.
- OXFORD CENTRE for EVIDENCE-BASED MEDICINE. (2009). *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence*. Available at: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [Accessed November 2011]
- SAVAGE, P., SECKL, M., & SHORT, D. 2008. Practical issues in the management of low-risk gestational trophoblast tumours. *Journal of Reproductive Medicine*, 53(10):774-780.
- SHAH, N.T., BARROILHET, L., BERKOWITZ, R.S., GOLDSTEIN, D.P., & HOROWITZ, N. 2012. A cost analysis of first- line chemotherapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Journal of Reproductive Medicine*, 57(5-6):211-218.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINE NETWORK (2011): SIGN 50: A guideline developers' handbook. Available: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html)

SITA-LUMSDEN, A., SHORT, D., LINDSAY, I., SEBIRE, N. J., ADJOGATSE, D., SECKL, M. J. & SAVAGE, P. M. 2012. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer*, 107, 1810-4.

SOPER, JT (2006), Gestational Trophoblastic Disease. *Obstetrics & Gynecology*, 108; 176-187

