

wijaya kusuma

PENGARUH DIET VEGAN TERHADAP INSIDEN TERJADINYA KANKER PAYUDARA
Loo Hariyanto Raharjo

DIPYLIDIASIS
Bagus Uda Palgunadi

TERAPI TERKINI UNTUK KANKER OVARIUM
Harry Kurniawan Gondo

HUBUNGAN ANTARA FUNGSI KELUARGA DENGAN KEPATUHAN BEROBAT PASIEN PROGRAM TERAPI RUMATAN METADON RSU DR. SOETOMO SURABAYA
Agung Budi Setyawan

UPAYA PENCEGAHAN DAN PENANGGULANGAN NEONATUS DISMATUR
Anna Lewi Santoso

PERBANDINGAN KEPEKAAN PEMERIKSAAN KUMAN BTA DARI DAHAK SPONTAN DENGAN DAHAK INDUKSI SALIN 0,9% PADA AKHIR TERAPI FASE INTENSIF DOTS
Farida A. Soetedjo

ANTROPOMETRI ANAK SEKOLAH DASAR UNTUK MENENTUKAN BANGKU YANG ERGONOMIS DI SEKOLAH DASAR KOTA SURABAYA
Ira Idawati

INISIASI MENYUSU DINI UNTUK AWALI ASI EKSKLUSIF
Atik Sri Wulandari

MODELS of CARDIORESPIRATORY CONTROL (JENIS KONTROL KARDIORESPIRASI)
Akmarawita kadir
Heru Setiawan

PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA TUBERKULOSA
Muzajadah Retno Arimbi

Volume I, Nomor 2, Juli 2009

wijaya kusuma	Volume I	Nomor 2	Halaman 1 - 89	Surabaya Juli 2009	ISSN 1978-2071
----------------------	-----------------	----------------	---------------------------	-------------------------------	-----------------------



Diterbitkan oleh :
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya, 60225

wijaya kusuma

Volume 1, Nomor 2, Juli 2009

Jurnal Ilmiah Kedokteran WIJAYA KUSUMA diterbitkan dua kali setahun, pada bulan Januari dan Juli.
Memuat artikel ilmiah hasil penelitian, kajian kritis-konseptual yang berkaitan dengan bidang

Penasehat : Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Penanggung Jawab : dr. F.Y. Widodo, M.Kes
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Pimpinan Redaksi : Dr. dr. Yunus Yusuf, Sp.RM., MARS.
Dr. Sudarso, M.Sc.

Anggota Dewan Redaksi : Didik Sarudji, M.Sc.
dr. Budi Setiawan, M.Kes.
dr. Sunarso K., Sp.B. MM.;
dr. Johannes Budidjaja Ananda.
Atik Sri Wulandari, SKM, M.Kes.
dr. Paulus Samuel Poli.
dr. Sudarto, SpK;
dr. Arya Cahyadi, SpA;
dr. R. Handoyo, Sp.P;
dr. Dardjo, SpTHT;
dr. Ira Idawati, M.Kes;
dr. F.Y. Wododo, M.Kes.

Mitra Bestari
(Penelaah) : Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo
Prof. dr. dr. Suhartono Taat Putra, M.S.
Prof. dr. H.S.M. Soeatmadji.
Prof. Dr. dr. Koesdianto Tantular
Prof. dr. H. Bambang Rahino Setokoesoemo
Prof. dr. Agus Djamhuri
Prof. dr. H.R. Haroen A., Sp.F.
Prof. dr. Petrus Budi Santoso. SpS.
Prof. dr. H. Soeprapto As. D.PH.
Prof. Soebandiri, dr., Sp.PD., KHOM.;
Prof. dr. Daniel Hoesea B.

Pelaksana Tata Usaha :
Suwito (Sekretaris)
Endah Sugiartiningih, SE, M.Ak.(Bendahara)

Alamat Redaksi : Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma
Fakultas Kedokteran UWKS
Jln. Dukuh Kupang XXV Surabaya
Telp (Fax) 031 5686531.

wijaya kusuma

Volume I, Nomor 2, Juli 2009

DAFTAR ISI

	Halaman
1. PENGARUH DIET VEGAN TERHADAP INSIDEN TERJADINYA KANKER PAYUDARA <i>Loo Hariyanto Raharjo</i>	1 – 5
2. DIPYLIDIASIS <i>Bagus Uda Palgunadi</i>	6 – 8
3. TERAPI TERKINI UNTUK KANKER OVARIUM <i>Harry Kurniawan Gondo</i>	9 – 24
4. HUBUNGAN ANTARA FUNGSI KELUARGA DENGAN KEPATUHAN BEROBAT PASIEN PROGRAM TERAPI RUMATAN METADON RSU DR. SOETOMO SURABAYA <i>Agung Budi Setyawan</i>	25 – 45
5. UPAYA PENCEGAHAN DAN PENANGGULANGAN NEONATUS DISMATUR <i>Anna Lewi Santoso</i>	46 – 55
6. PERBANDINGAN KEPEKAAN PEMERIKSAAN KUMAN BTA DARI DAHAK SPONTAN DENGAN DAHAK INDUKSI SALIN 0,9% PADA AKHIR TERAPI FASE INTENSIF DOTS <i>Farida A. Soetedjo</i>	56 – 63
7. ANTROPOMETRI ANAK SEKOLAH DASAR UNTUK MENENTUKAN BANGKU YANG ERGONOMIS DI SEKOLAH DASAR KOTA SURABAYA <i>Ira Idawati</i>	64 – 72
8. INISIASI MENYUSU DINI UNTUK AWALI ASI EKSKLUSIF <i>Atik Sri Wulandari</i>	73 – 77
9. MODELS of CARDIORESPIRATORY CONTROL (<i>JENIS KONTROL KARDIORESPIRASI</i>) <i>Akmarawita kadir</i> <i>Heru Setiawan</i>	78 – 83
10. PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA TUBERKULOSA <i>Muzaijadah Retno Arimbi</i>	84 – 89

Diterbitkan oleh :
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya



TERAPI TERKINI UNTUK KANKER OVARIUM

Oleh

Harry Kurniawan Gondo

Program Pendidik Dokter Spesialis (PPDS) 1 Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Udayana – RS Sanglah

Denpasar – Bali

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak

Walaupun penyakit tumor ovarium biasanya menunjukkan gejala yang serupa, diagnosis awal kanker ovarium lebih menekankan pada penemuan secara klinis bukan pada metode ilmiah yang canggih. Begitu terjadi pembesaran, ada kompresi yang progresif pada struktur pelvik disekitarnya, yang menyebabkan rasa tidak nyaman pada abdomen, dispepsia, peningkatan frekuensi buang air kecil, dan tekanan dalam pelvik.

Variabel yang paling penting yang mempengaruhi terapi dan prognosis pada kasus kanker ovarium adalah stadium atau luasnya penyakit. Sistem staging yang dipakai adalah memungkinkan perbandingan hasil terapi diantara pada masing – masing institusi berbeda, oleh karena itu terapi kanker ovarium sebaiknya dilakukan berdasarkan stadium. Survival tergantung pada stadium lesi, grade diferensiasi lesi, temuan *gross* makroskopik saat operasi, jumlah tumor residu setelah operasi dan terapi tambahan setelah operasi.

Pada banyak institusi, pilihan terapi untuk kanker ovarium adalah *total abdominal hysterectomy* dan *bilateral salpingo-oophorectomy* (TAH-BSO), omentektomi dan pemberian kemoterapi *intraabdominal* (^{32}P). Pusat penelitian lain memilih iradiasi pelvik dan abdominal sebagai terapi pasca operasi. Institusi lain menunjukkan kesuksesan dengan kombinasi iradiasi pelvik dan kemoterapi sistemik. Secara umum radioisotope dan terapi iradiasi bukanlah terapi lini pertama untuk karsinoma ovarium. Biasanya dilakukan operasi dan kemudian diikuti dengan kemoterapi, biasanya terapi kombinasi yang berbasis Platinum.

THE LATEST THERAPY FOR OVARIAN CANCER

By

Harry Kurniawan Gondo

Physician Educator Program Specialist (PPDS) 1 Obstetrics & Gynecology

Faculty of Medicine Udayana - Sanglah

Denpasar - Bali

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

Abstract

Although disease of ovary tumor usually show the similar symptom, diagnosed early ovary cancer more emphasizing at invention by klinis non sophisticated erudite method. That so happened magnification, there is progressive compressive at structure pelvik, causing to feel is not balmy at abdomen, dyspepsia, frequency urinate, and pressure in pelvik

Variable influencing therapy and prognosis of case of ovary cancer is stadium or disease broadness. System Staging weared enable the comparison of result of therapy among institution differ, therefore therapy of ovary cancer better be done by pursuant to stadium. Survival depend on peaky stadium, peaky grade diferensiasi, macroscopic gross finding moment operate for the, amount of tumor residu after additional therapy and operation after operation

A lot of institution, therapy choice for the cancer of ovary is totally abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (TAH-BSO), omentektomy and gift of kemoterapi *intraabdominal* (^{32}P). Other research center chosen the iradiasi pelvik and abdominal as therapy pasca operate for the. Other institution show the successfulness with the combination of systematical iradiasi pelvik and kemoterapi. In general radioisotope and therapy iradiasi is not first therapy lini for the karsinoma of ovary. Usually operated and later then followed by kemoterapi, usually combination therapy being based on Platinum.

I. PILIHAN TERAPI PRIMER

I.1 Neoplasma Epithelial Maligna Borderline

Pada 3 dekade terakhir, ada bukti jelas yang telah menunjukkan adanya tumor ovarium epithelial yang gambaran histologi dan biologinya berada diantara tumor yang jinak dan neoplasma ovarium yang maligna. Neoplasma maligna *borderline* ini, yang mencakup kurang lebih 15% dari semua kanker ovarium epithelial, seringkali dimasukkan ke dalam kategori *cystadenoma proliferative*, tumor dengan *low malignant potential*. Dibandingkan dengan neoplasma ovarium epithelial yang ganas, tumor epithelial *borderline* cenderung lebih banyak ditemukan pada populasi yang lebih muda. *Survival rate* 10 tahun untuk penyakit ini mencapai kurang lebih 95%. Namun, rekurensi simtomatis dan kematian mungkin terjadi dalam waktu 20 tahun setelah terapi

Pada beberapa pasien, neoplasma ini lebih tepat disebut dengan *low malignant potential*. Berdasarkan sifatnya yang paling jinak, banyak ahli ginekologi memberikan terapi konservatif, terutama pada pasien yang masih ingin memiliki keturunan dan memiliki penyakit stadium Ia. Mayoritas pasien dengan *borderline serous* tumor memiliki tumor stadium I (70%-85%). Sekitar 30% pasien memiliki tumor diluar ovarium (bukan berasal dari ovarium, *extra-ovarian*) pada saat diagnosis, dengan jumlah pasien yang memiliki tumor stadium II dan III, hampir sama. Sebagian besar kematian akibat tumor terjadi pada pasien dengan neoplasma stadium II atau III, namun ada beberapa perbedaan yang penting dari *adenocarcinoma* ovarium. Lebih dari 50% pasien dengan tumor ekstra-ovarium bertahan walaupun reseksi tidak komplis.

Perjalanan penyakit tumor yang panjang menyebabkan *follow up* yang panjang, merupakan komponen penting dari penyelidikan ilmiah. Waktu survival yang panjang dan penyembuhan yang jelas pada pasien dengan *advanced-stage proliferating serous* tumor masih belum jelas dan mengarah pada spekulasi bahwa beberapa pasien memiliki proliferasi *multifocal* pada epitel selomik yang melibatkan pada satu atau dua ovarium dan lokasi ekstra-ovarium, termasuk beberapa lokasi yang tidak biasa,

seperti dalam pelvik dan limfonodi abdominal. Baik bukti klinis dan patologis tersedia untuk mendukung hipotesis bahwa tumor ekstra-ovarium, setidaknya pada beberapa pasien, mewakili proliferasi multifocal bukannya implantasi atau metastasis.

Terapi operasi standar yang ada saat ini adalah *Total Abdominal Hysterectomy* dan *Bilateral Salpingo-Oophorectomy* (TAH-BSO). Banyak ahli percaya bahwa terapi ajuvan belum terjamin tanpa memperhatikan stadium penyakit karena neoplasma ekstra-ovarium apapun harus dilihat sebagai multifocal dan insitu, bukan metastasis. Isu ini jelas memerlukan studi lebih lanjut yang mencakup evaluasi yang teliti dalam grading deposit tumor ekstra-ovarium, dan juga pada neoplasma ovarium, dan hubungan antara munculnya dan hasil akhirnya.

Lesi berulang mungkin terjadi setelah interval laten kurang lebih 20-50 tahun. Setelah *follow-up* yang panjang, kurang lebih 25% pasien yang diteliti meninggal. Rekurensi biasanya memiliki gambaran histologi yang serupa dengan tumor primer, yang menunjukkan bahwa sel-sel tumor *borderline* tidak mengalami anaplasia progresif dengan berjalannya waktu. Metastase ke limfonodi terkadang muncul, namun metastase hematogenus dan perluasan keluar rongga peritoneal jarang ditemukan.

Terapi tumor stadium III masih belum ditentukan. Banyak dokter yang percaya bahwa terapi radiasi atau kemoterapi efektif terhadap populasi *slow-dividing cell* ini. Tidak ada studi prospektif atau yang terkontrol dengan baik terhadap penyakit stadium lanjut yang telah dilakukan, walaupun ada banyak laporan tentang respon penyakit terhadap kemoterapi. Fort, melaporkan pengalaman dari *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* dengan tumor ovarium epithelial dengan *low malignant potential* diterapi dengan kemoterapi. Studi ini mencakup 29 pasien dengan penyakit stadium I, 5 pasien stadium II, 11 pasien stadium III, dan 1 pasien stadium IV. Sembilan belas pasien memiliki residu penyakit setelah operasi. Kesembilan belas pasien tersebut mendapat kemoterapi ajuvan, terapi radiasi atau kombinasi. Dua belas pasien dengan penyakit residu ditemukan

bebas penyakit pada penilaian operasi kedua setelah terapi ajuvan. Review ini mengindikasikan bahwa terapi ajuvan mengeradikasi penyakit residu pada beberapa pasien dengan tumor ovarium epithelial dengan *low malignant potential*. Ditemukan operasi eksisi pada tumor merupakan terapi yang paling efektif dan dari eksplorasi berulang ditemukan bahwa kemoterapi diberikan pada pasien dengan ascites atau yang gambaran histologis tumornya berubah atau menunjukkan pertumbuhan yang cepat.

I.2 Terapi neoplasma epithelial maligna

Kanker epithelial pada ovarium yang paling sering terjadi dikategorikan secara histologi menjadi serous, musinus, endometrioid, dan tipe *clear cell* (mesonephroid). Walaupun ada beberapa kontroversi di masa lalu, dimana sekarang varietas histologi yang berbeda ini bersifat serupa baik dalam stadium maupun grade. Beberapa tipe, seperti musinus dan endometrioid, lebih sering ditemukan pada stadium awal.

Satu teori pertumbuhan kanker epithelial ovarium menunjukkan bahwa penyakit ini awalnya tumbuh lokal, dan menginvasi kapsul dan mesovarium, dan kemudian menginvasi organ disekitarnya dan menyebar melalui aliran limfa. Pada saat neoplasma maligna mencapai permukaan eksternal kapsul, sel-sel mengalami eksfoliasi ke rongga peritoneal, dimana sel ini bebas untuk bersirkulasi dan kemudian berimplantasi. Metastasis limfatik local dan regional mungkin melibatkan uterus, tuba fallopii, dan limfonodi pelvik. Keterlibatan limfonodi para-aortik pada ligament infundibulopelvik juga sering terjadi.

Woodruff, menyebutkan mekanisme lain penyebaran penyakit yang mungkin terjadi pada kanker epithelial ovarium, bahwa seluruh epitel selomik dapat menimbulkan lesi ini dibawah pengaruh agen karsinogenik yang mungkin memiliki akses ke rongga peritoneal dari vagina melalui tuba fallopii. Bahkan lesi mungkin berasal dari distribusi *multifocal*, dengan banyaknya porsi epitel selomik. Teori ini menjelaskan observasi penyakit stadium lanjut pada pasien yang diperiksa dengan teliti dalam waktu tidak lama sebelumnya dan bebas dari penyakit tanpa massa pelvik yang teraba.

Stadium Ia, Ib, dan Ic

Terapi yang terbaik untuk lesi stadium I adalah *total abdominal hysterectomy* dan *bilateral salpingo-oophorectomy* (TAH-BSO) dengan staging operasi yang akurat. Pada banyak institusi, *omentectomy* adalah bagian dari staging untuk lesi stadium I. Omentum adalah organ yang tampaknya menarik sel-sel tumor (*absorsi*) dan menunjukkan penyakit mikroskopik pada pasien dengan lesi stadium I yang jelas. Nilai omentektomi sebagai modalitas terapi untuk lesi stadium I masih belum ditegakkan.

Limfonodi pelvik dan peraaortik mungkin terlibat dalam 10-20% penyakit stadium I, dan limfadenektomi diperkirakan merupakan prosedur diagnostik dan terapeutik yang penting. Burghardt dkk, menyebutkan tentang 23 pasien dengan kanker epithelial ovarium stadium I, dimana semua menjalani limfadenektomi komplit, dan 7 pasien menunjukkan keterlibatan limfonodi (30%).

Buchsbaum dkk, melaporkan insiden keterlibatan limfonodi pelvik yang lebih rendah dari studi the *Large Gynecologic Oncology Group* (GOG) (0% untuk stadium I, 19,5% untuk stadium II, dan 11,1% untuk stadium III). Studi GOG hanya memasukkan pasien dengan lesi metastase dengan diameter < 3 cm. Burghardt dkk, melaporkan sejumlah pasien dengan semua ukuran lesi yang menjalani limfadenektomi pelvik dan peraaortik komplit, dan keterlibatan limfonodi pelviknya diketahui lebih tinggi (15% untuk stadium I, 57% untuk stadium II, and 64% untuk stadium III).

Baiocchi dkk, mereview pengalaman mereka pada 242 wanita yang menjalani limfadenektomi pelvik dan paraaortik yang lesi kankernya ditemukan hanya pada ovarium (stadium I). Metastasis nodal ditemukan pada 32 pasien (13,2%). Adenokarsinoma serous memiliki insiden metastasis ke limfonodi yang tertinggi (27 dari 106, 25,4%). Mereka dengan lesi grade 3 mengalami 38,5% metastasis (15 dari 39) dibandingkan dengan 5,8% (9 dari 155) lesi grade 1 dan 2. Ada 33 wanita dengan tumor *low malignant potential* dan 7 diantaranya (21%) mengalami metastasis nodal. Bila hanya satu dari tiga limfonodi yang terlibat, metastasis biasanya terjadi ipsilateral, namun pasien ini juga mengalami metastasis ke

limfonodi illiaka komunis atau paraaorta. Limfonodi paraaorta terlibat tanpa ada metastase pelvik. Keterlibatan limfonodi pelvik bilateral terutama ditemukan bila limfonodi multiple mengalami metastasis. Pada analisis multivariate, stadium, tipe histologi dan grade bukan merupakan alat prediktif survival.

Creasman dkk, mendeskripsikan empat pasien dengan kanker ovarium yang setelah kemoterapi atau imunokemoterapi kombinasi, ditemukan mengalami penyakit retroperitoneal pada saat laparotomi eksploratif kedua, walaupun tidak ada bukti adanya residu kanker intraabdominal. Kanker ovarium dapat bermetastase ke limfonodi pelvik dan paraaorta, sehingga area ini harus dievaluasi untuk penilaian yang lebih teliti untuk mencari luasnya penyakit pasien kanker ovarium. Tanpa operasi staging yang menyeluruh, metastasis tersembunyi mungkin terjadi dan tidak disadari.

Penggunaan terapi ajuvan dan peranannya pada kanker ovarium stadium I masih terus diteliti. Dalam sebuah studi retrospektif dari Inggris. Ahmed dkk, mereview sebuah kasus pada 194 pasien dengan panyakit stadium I, dimana 103 pasien diperkirakan di staging dengan "baik" (*low malignant potential* dieksklusi). Tidak satupun dari pasien tersebut mendapat terapi pasca operasi. Ada banyak faktor yang dievaluasi sehubungan dengan prognosis, dan dalam analisis multivariate, hanya grade (grade 1 atau grade 2 hingga grade 3), adanya asites dan tumor permukaan ovarium yang bermakna untuk relaps namun tidak memiliki dampak pada survival. Angka relaps penyakit ini adalah 6,5%, 24,7%, dan 38,1% untuk stadium Ia, Ib, dan stadium Ic. Pasien yang mengalami relaps diterapi secara eksklusif dengan Carboplatin atau Cisplatin dengan angka respon 44%.

Beberapa institusi memilih memberikan kemoterapi sebagai terapi pasca operasi untuk stadium Ib dan Ic dan untuk tipe histologi *undifferentiated*. Pada era terakhir, ajuvan terapi yang dipilih biasanya analog Platinum atau dalam kombinasi dengan agen Alkylating atau Paclitaxel (Taxol). Pada penanganan lesi grade rendah (grade 1). Dokter harus memperhitungkan kemungkinan manfaat kemoterapi ajuvan dibandingkan dengan risikonya, tidak direkomendasikan pemberian kemoterapi

ajuvan pada pasien stadium Ia, Ib, lesi grade 1 dan 2. Pasien stadium I, lesi grade 3 adalah masalah yang sulit diputuskan. Insiden rekurensi pada grup ini mencapai 50%, pada kasus dalam grup ini harus diberi kemoterapi ajuvan multiagen walaupun tidak ada data jelas yang menunjukkan hasil yang superior dibandingkan dengan terapi agen tunggal.

Terapi ajuvan yang paling sesuai untuk pasien dengan lesi stadium I dimana telah dilakukan *total abdominal hysterectomy* dan *bilateral salpingo-oophorectomy* (TAH-BSO) masih kontroversi. Beberapa peneliti menyebutkan tidak perlu pemberian terapi ajuvan. Sedangkan yang lain mengusulkan irradiasi seluruh abdomen dengan atau tanpa kemoterapi, tetapi dapat dipilih kemoterapi multiagen yang berbasis Platinum untuk grup pasien resiko tinggi ini.

Studi oleh the GOG dan *The Ovarian Cancer Study Group* telah melaporkan bahwa pasien stadium Ia dan Ib dan grade penyakit 1 atau grade 2 diacak untuk mendapat Melphalan (0,2 mg/m²/hari per oral selama 5 hari) selama 12 siklus dan mereka yang tidak mendapat terapi lanjutan. Survival 5 tahun pada kedua kelompok studi sangat baik (>90%). Dengan mempertimbangkan toksisitas, biaya, ketidaknyamanan pasien, dan resiko neoplasma maligna sekunder yang diasosiasikan dengan terapi agen Alkylating, maka menentukan pasien yang tidak memerlukan terapi tambahan perlu dipertimbangkan. Uji GOG *Ovarian Cancer Study Group* lainnya memasukkan semua pasien yang memiliki penyakit stadium Ic tanpa residu mikroskopik, pasien stadium Ia dan stadium Ib dengan ruptur kapsul, pasien yang mengalami lesi stadium Ia dan Ib grade 3, dan pasien yang memiliki penyakit stadium II yang tidak menunjukkan bukti adanya residu makroskopik. Pasien tersebut dikelompokkan secara acak untuk mendapat melphalan atau 15 mCi koloid ³²P intraperitoneal. Survival dan *disease free survival* pada kedua kelompok serupa (kurang lebih 80%). Frekuensi efek samping berat adalah rendah pada kedua kelompok. Namun, ³²P diasosiasikan dengan efek samping yang lebih sedikit daripada Melphalan, dan hanya 25% pasien yang diterapi dengan ³²P mengalami toksisitas. Pada follow-up, GOG mempelajari populasi stadium awal yang beresiko tinggi yang sama dan membandingkan kombinasi kemoterapi

Siklofosamid plus Cisplatin, dengan koloid ^{32}P intraperitoneal. Angka kematian pasien yang diterapi dengan kemoterapi 17% lebih rendah daripada koloid radioaktif. Saat ini tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam survival, namun angka rekurensi yang lebih rendah pada kelompok yang mendapat kemoterapi dan angka komplikasi yang lebih tinggi pada kelompok koloid ^{32}P mengarah pada kesimpulan bahwa kemoterapi yang berbasis Platinum lebih dianjurkan.

Sebuah studi terhadap 271 pasien kanker ovarium stadium I oleh *The Italian Gynecologic Group* dikelompokkan menjadi 2 uji. Pasien dimasukkan menjadi kelompok stadium Ia dan Ib, grade 2 atau grade 3, kemudian diacak untuk mendapat Cisplatin (6 seri) dan kelompok yang tidak mendapat terapi. Angka relaps berkurang secara signifikan pada kelompok Cisplatin, namun angka survival pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna (88% pada kelompok cisplatin vs 82% pada kelompok tanpa terapi) pada median 76 bulan follow-up). Pada pasien yang dikelompokkan kedalam kelompok stadium Ia2, stadium Ib2, dan stadium Ic, diacak untuk mendapat Cisplatin dan ^{32}P (intraperitoneal). Angka relaps pada kelompok cisplatin lebih rendah, namun secara keseluruhan survival 5-tahun kedua kelompok serupa.

The European Gynecologic Group melaporkan suatu analisis kombinasi uji ICON 1 dan ACTION. Lebih dari 900 pasien dengan kanker ovarium stadium awal yang mendapat baik kemoterapi ajuvan berbasis platinum atau observasi hingga kemoterapi diindikasi. Setelah *median follow-up* lebih dari 4 tahun, keseluruhan survival pada saat 5 tahun adalah 82% untuk pasien dengan kemoterapi primer dan 74% pada pasien kelompok observasi. *Disease-free survival* pada 5 tahun adalah 76% versus 65%. Disimpulkan bahwa *recurrence-free survival* dan keseluruhan survival pada 5 tahun meningkat pada kemoterapi yang berbasis Platinum. Pada uji *European Organization for Research and Treatment Group of Cancer* (EORTC)-ACTION lain terhadap 448 pasien, mereka menemukan bahwa manfaat kemoterapi terbatas pada pasien yang kurang mendapat operasi staging yang komprehensif, sehingga memunculkan perlunya terapi ajuvan pada pasien dengan karsinoma

ovarium stadium awal yang distaging dengan baik.

Karena protokol terapi untuk penyakit stadium lanjut telah menunjukkan peningkatan survival dengan menggantikan Siklofosamid dengan Paclitaxel, GOG mengevaluasi Carboplatin (AUC 7,5) dan Paclitaxel (175 mg/m^2) pada penyakit stadium awal resiko tinggi. Uji ini membandingkan 3 siklus kemoterapi dengan kemoterapi 6 siklus. Setelah lebih dari 3 tahun interval, 457 pasien direkrut dan dievaluasi setelah median *follow-up* 6,8 tahun. Sementara angka rekurensi pada kelompok 6 siklus 24% lebih rendah ($P=0,18$), keseluruhan angka kematian pada kedua kelompok serupa (hazard ratio 1,02). Studi ini menyimpulkan bahwa tambahan 3 siklus menyebabkan peningkatan toksisitas (11% neurotoksisitas grade 3 dan atau 4 versus 2% pada kelompok 3 siklus) tanpa hasil akhir yang terlalu bermakna.

Pada wanita muda dengan penyakit stadium Ia yang menginginkan memiliki keturunan dikemudian hari, unilateral salpingo-oophorectomy (USO) diasosiasikan dengan peningkatan resiko rekurensi minimal, dan menyediakan prosedur staging yang teliti dan berdasarkan pertimbangan untuk melakukan grading dan *self-containment neoplasma* yang ada.

Stadium IIa, IIb, dan IIc

Pada banyak institusi, pilihan terapi untuk penyakit stadium IIa dan IIb adalah *total abdominal hysterectomy* dan *bilateral salpingo-oophorectomy* (TAH-BSO), omentectomy dan pemberian ^{32}P . Pusat penelitian lain memilih irradiasi pelvik dan abdominal sebagai terapi pasca operasi. Institusi lain menunjukkan kesuksesan dengan kombinasi irradiasi pelvik dan kemoterapi sistemik. Secara umum radioisotope dan terapi irradiasi bukanlah terapi lini pertama untuk karsinoma ovarium. Biasanya dilakukan operasi dan kemudian diikuti dengan kemoterapi, biasanya terapi kombinasi yang berbasis Platinum. Sedangkan pada penyakit stadium I nilai omentektomi masih belum jelas. Namun, banyak pihak yang setuju bahwa pada semua stadium omentektomi bertindak sebagai alat diagnostik yang berharga. Operasi staging yang baik sangat penting artinya bagi kesuksesan rencana terapi. Seperti yang telah

disebutkan sebelumnya, pasien dengan penyakit stadium II diterapi dengan cara yang serupa dengan penyakit stadium III yang optimal *debulked*.

Stadium III

Setiap usaha harus dilakukan untuk membuat operasi usus mayor untuk mengeluarkan massa tumor (*bulk*) termasuk omentum yang cukup luas setelah dilakukan TAH-BSO. Studi retrospektif menyebutkan bahwa angka survival pasien dengan penyakit stadium III berhubungan dengan jumlah residu tumor pasca operasi, dimana pasien dengan residu tumor yang lebih sedikit memiliki prognosis yang lebih baik dengan terapi ajuvan. Pasien dengan penyakit stadium III harus diterapi dengan kemoterapi. Sebagian besar pusat kanker kini memilih kemoterapi agen multiple yang berbasis Platinum seperti Carboplatin dan Paclitaxel, karena grup pasien ini memiliki angka respon yang baik.

Durasi terapi agen multiple biasanya 6-8 siklus. Bila pasien selamat selama periode waktu ini dan tidak menunjukkan bukti klinis adanya penyakit, biasanya dipertimbangkan untuk melakukan prosedur operasi kedua. Namun kemudian hal ini mengalami transisi dimana banyak peneliti tidak menganjurkan untuk melakukan laparotomi kedua kecuali pasien masuk dalam suatu studi. Saat ini, analisis sekunder terhadap studi GOG #158 menunjukkan tidak ada manfaat pada hasil akhir dengan melakukan operasi kedua. Namun, laparotomi kedua merupakan suatu alat diagnostik sehingga mungkin bermanfaat bagi pasien yang sebelumnya belum mendapat intervensi pembedahan yang adekuat.

Sebelumnya ada laporan bukti yang menunjukkan bahwa grup optimal (pasien dengan diameter residu yang kurang dari 1-2 cm), angka survival dan respon terhadap kemoterapi setara dengan irradiasi abdominal dan pelvik. Namun, morbiditas jangka panjang pada terapi irradiasi lebih besar dan faktor ini mempengaruhi terapi pasca operasi untuk penyakit stadium III sehingga sebagian besar pusat memberikan kemoterapi agen multiple sebagai terapi primer bukan terapi irradiasi. Studi prospektif awal pada beberapa grup pasien yang diacak untuk mendapat kemoterapi agen tunggal dan mereka yang

mendapat agen multipel, dan sebagian besar menyimpulkan (sehubungan dengan respon tumor) bahwa polikemoterapi memiliki keuntungan yang bermakna dibandingkan dengan regimen tunggal pada penyakit stadium lanjut, *non-optimally debulked*. Isu ini sangat penting karena morbiditas pada polikemoterapi lebih besar daripada regimen tunggal aen Alkylating.

Stadium IV

Penanganan ideal untuk stadium IV adalah mengeluarkan sebanyak mungkin kanker dan memberikan kemoterapi setelah operasi. Keseluruhan survival pada stadium ini lebih rendah daripada pasien stadium lain.

II. USAHA OPERASI MAKSIMAL

Ada axiom diantara banyak ahli ginekologi onkologi bahwa adalah bijaksana untuk mengeksisi sebanyak mungkin tumor yang dapat dieksisi bila ditemukan penyebaran penyakit pada saat operasi primer untuk kanker ovarium. Telah diketahui bahwa terapi yang bermakna dapat dicapai dengan reduksi atau mengurangi beban tumor yang berat.

Munnell, melaporkan angka survival 5 tahun sebesar 28% pada pasien yang menjalani "usaha operasi maksimal" dibandingkan dengan angka survival 5 tahun sebesar 9% pada pasien yang menjalani reseksi parsial dan 3% pada pasien yang hanya menjalani biopsy. Pada 14 pasien yang bertahan pada Munnell's, usaha operasi maksimal yang terdiri dari histerektomi, *bilateral salpingo-oophorectomy*, dan *omentectomy (TAH-BSO Omentektomy)*

Aure dkk, menunjukkan peningkatan survival yang signifikan diantara pasien penyakit stadium III yang semua tumornya diangkat. Hasil yang serupa diperoleh oleh Griffiths dkk, yang menggunakan multiple linear regression equation dengan survival sebagai variabel dependen untuk mengontrol terapiutik multiple dan faktor biologis yang mempengaruhi hasil akhir pasien secara simultan. Faktor yang paling penting adalah grade histologi tumor dan ukuran massa residu terbesar setelah operasi primer. Operasi sendiri tidak mempengaruhi survival kecuali mempengaruhi reduksi ukuran massa residu terbesar tumor hingga dibawah batas 1,6 cm.

Prosedur *debulking* saat ini mendapat perhatian lebih dalam penanganan kanker

ovarium. Konsep yang ada adalah mengurangi atau menghilangkan residu tumor hingga ukuran dimana terapi ajuvan dapat bekerja secara efektif. Semua bentuk terapi ajuvan akan lebih efektif bila residu tumor yang tersisa minimal. Hal ini terutama berlaku untuk karsinoma ovarium, yang merupakan salah satu tumor solid yang sensitif terhadap kemoterapi. Sebuah operasi yang teliti dan persisten dapat mengangkat massa tumor yang besar yang pada kesan pertama tidak dapat direseksi. Dengan menggunakan area retroperitoneal yang bersih, dokter dapat mengidentifikasi ligamentum infundibulopelvik dan suplai darah ovarium. Begitu pembuluh darah ini dikenali dan ditranseksi, pengangkatan massa ovarium yang besar secara retrograde menjadi lebih mudah dan lebih aman. Ureter sedapat mungkin harus dilindungi dari diseksi sehingga kemungkinan trauma struktur pelvik ini dapat diminimalisir. Area yang bersih biasanya ditemukan pada kolon transversum dimana area omentum yang besar pada kanker ovarium diangkat setelah pembuluh darah gastroepiploic kanan dan kiri diligasi.

Pengangkatan massa tumor yang besar dan omentum yang terlibat sering mereduksi beban tumor hingga 80-99%. Nilai teoretikal dari prosedur debulking ada pada reduksi jumlah sel dan keuntungan hal ini dalam terapi ajuvan. Hal ini terutama relevan pada *bulky solid* tumor seperti kanker ovarium, dimana pengangkatan sel dalam jumlah yang besar pada fase istirahat (G_0) menggerakkan sel residu ke fase proliferasi yang lebih rentan.

Beberapa studi retrospektif menunjukkan peningkatan angka survival pada pasien yang berada dalam status beban tumor minimal melalui operasi. Laporan dari *MD Anderson Hospital and Tumor Institute* menunjukkan suatu peningkatan angka ini kedua yang signifikan pada pasien dengan kanker epitelial stadium II dan III dimana operasi awal tanpa ada residu tumor atau tidak ada residu massa tumor tunggal yang berdiameter lebih dari 1 cm. Laporan ini merefleksikan angka survival 2 tahun sebesar 70% pada pasien kanker stadium III dimana tidak ada penyakit makroskopis yang tersisa dan angka survival sebesar 50% bila nodul residu berdiameter kurang dari 1 cm. Hal ini lebih baik daripada angka survival biasa.

GOG ingin meneliti lebih dalam tentang operasi sitoreduksi primer dengan analisis yang lebih detil mengenai hasil operasi pada pasien stadium lanjut. Pada studi awal, dibandingkan survival pasien stadium III yang memiliki penyakit abdominal ≤ 1 cm dengan pasien yang memiliki penyakit > 1 cm namun setelah sitoreduksi tumor menjadi berdiameter ≤ 1 cm. Apabila operasi merupakan satu-satunya faktor yang penting, survival mungkin akan ditemukan serupa pada kedua kelompok.

Pasien yang memiliki penyakit dengan volume lebih kecil bertahan lebih lama daripada mereka yang menjalani sitoreduksi hingga volume tumor menjadi lebih kecil, yang menunjukkan bahwa biologi tumor juga memiliki signifikansi prognosis. Pada studi kedua, GOG mengevaluasi efek diameter terbesar tumor terhadap survival pasien dengan sitoreduksi suboptimal. Studi ini menunjukkan bahwa sitoreduksi hingga residu massa terbesar yang ada berukuran ≤ 2 cm menunjukkan hasil survival yang signifikan, namun semua residu yang berukuran > 2 cm juga memberikan survival yang ekuivalen. Sehingga kecuali massa dapat direduksi menjadi ≤ 2 cm, diameter residu tidak mempengaruhi survival. Dalam mengevaluasi sitoreduksi optimal dan suboptimal, penelitian oleh GOG menunjukkan bahwa ada tiga grup yang berbeda muncul : residu mikroskopik, residu massa < 2 cm, dan residu > 2 cm. Dari studi ini jelas diketahui bahwa pasien dengan penyakit mikroskopik memiliki angka survival 4 tahun sebesar 60%, sedangkan pasien dengan penyakit makroskopik ≤ 2 cm memiliki angka survival 4 tahun sebesar 35%. Di sisi lain, pasien yang tumornya tidak disitoreduksi hingga ≤ 2 cm memiliki angka survival 4 tahun sebesar $< 20\%$. Namun yang lebih mengejutkan adalah kegagalan sitoreduksi tidak memiliki efek terhadap survival kecuali residu penyakit ≤ 2 cm.

Sebuah laporan pada tahun 2005 menganalisis dampak pembedahan sitoreduksi terhadap progression-free survival. Diadakan sebuah analisis retrospektif terhadap 889 pasien pada 1077 pasien yang direkrut dalam the *Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer* (SCOTROC-1). Analisis ini menunjukkan bahwa *debulking* optimal (< 2 cm) lebih sering dicapai pada pasien yang berasal dari Amerika Serikat, Eropa,

dan Australia daripada pasien yang direkrut dari Inggris (71% vs 58%). *Progression-free survival* (PFS) ditemukan lebih baik pada pasien yang menjalani debulking optimal bila penyakit mereka tidak seluas pada saat awal direkrut ($P=0,003$). Perbandingan antara pasien Inggris dan non-Inggris yang tidak memiliki residu penyakit yang terlihat menunjukkan survival yang lebih baik pada pasien non-Inggris, dan peneliti memperkirakan hal ini disebabkan oleh pasien non-Inggris lebih sering menjalani limfadenektomi primer.

Peranan *debulking* pada tumor stadium IV masih dipertanyakan. Ada 3 studi yang menyebutkan bahwa debulking optimal dapat dilakukan pada sebagian besar pasien tersebut dengan efek yang baik. Liu dkk, menyebutkan 47 pasien dengan kanker stadium IV, dimana 14 (30%) menjalani debulking optimal hingga residu <2 cm. Median survival pada pasien tersebut adalah 37 bulan, dibandingkan dengan median 17 bulan pada mereka yang menjalani debulking suboptimal. Sebuah studi oleh Memorial Sloan-Kettering mengidentifikasi 92 pasien dimana debulking optimal dicapai pada 45% pasien dengan median survival 40 bulan dibandingkan dengan 18 bulan pada mereka yang mendapat debulking suboptimal.

The MD Anderson Group mendeskripsikan 100 pasien yang menjalani debulking. Mereka dengan debulking optimal memiliki median survival 25 bulan, dibandingkan dengan median survival 15 bulan pada mereka yang mendapat debulking suboptimal. Efek operasi sitoreduksi primer dapat dilihat pada persentase prosedur *negative second-look*. Walaupun operasi sitoreduksi primer tampaknya memiliki nilai terapeutik, namun masih ada kontroversi yang muncul. Isu utama yang belum terselesaikan disebabkan oleh adanya peningkatan beban tumor (pada kasus dimana operasi sitoreduksi memberi manfaat yang potensial) atau apakah hal ini berhubungan dengan perbedaan biologi tumor atau penurunan sensitivitas terhadap regimen kemoterapi (apabila hal tersebut yang kemungkinan menyebabkan, operasi sitoreduksi mungkin tidak memiliki dampak utama terhadap survival). Maka implikasi yang muncul adalah bahwa pasien yang memiliki penyakit yang dapat disitoreduksi adalah grup tertentu dengan prognosis baik

tergantung pada faktor-faktor independen operasi sitoreduksi. Belum jelas seberapa banyak pasien dengan penyakit *bulky* yang dapat dengan sukses menjalani sitoreduksi massa tumor hingga kurang dari 2 cm dan pada seberapa banyak pasien operasi yang agresif ini merupakan kontraindikasi secara klinis. Dan, bila kemoterapi terlambat karena komplikasi pembedahan, akan memberikan efek yang buruk terhadap survival jangka panjang pasien.

Waktu sitoreduksi yang paling tepat masih belum ditentukan, sebelum kemoterapi atau setelah satu sampai tiga induksi kemoterapi, atau setelah selesainya siklus kemoterapi 6 hingga 12 bulan. Persentase pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut yang dapat menjalani operasi sitoreduksi secara efektif berkisar antara 43-87%, tergantung pada laporan yang direview. Perbedaan ini mungkin merefleksikan kemampuan ahli bedah, namun hal ini lebih mungkin mewakili pola rujukan yang berbeda dan faktor seleksi lainnya. Dalam studi *The Southwest Oncology Group-GOG* terhadap terapi intraperitoneal dengan terapi intravena pada kanker stadium III optimal, median survivalnya adalah 76 bulan, 42 bulan dan 32 bulan bila ditemukan residu mikroskopik saja, residu $<0,5$ cm, dan residu 0,5-2 cm.

Eisenkop dkk, menyebutkan 163 pasien stadium IIIc dan stadium IV. Sitoreduksi komplit berhasil dilakukan pada 86% pasien. Keseluruhan median survival adalah 54 bulan, namun didapatkan survival 64 bulan pada mereka yang tumornya menjalani *debulking* optimal. Peranan limfadenektomi pada pasien dengan penyakit stadium lanjut masih terus didebatkan. Semua studi menunjukkan keterlibatan limfonodi yang signifikan pada penyakit stadium lanjut ($>50\%$).

Burghardt, ahli yang pertama menunjukkan manfaat terapeutik tindakan ini. Data yang didapatkan menunjukkan bahwa bahkan dengan limfonodi positif, pasien dengan penyakit stadium lanjut memiliki survival yang lebih baik daripada pasien yang serupa yang tidak menjalani evaluasi limfonodi. Telah disebutkan bahwa beberapa metastase pada limfonodi tidak merespon kemoterapi begitu juga dengan metastasis intraperitoneal sehingga sebaiknya limfonodi diangkat. Pernyataan

yang berlawanan muncul pada kasus pasien yang mengalami kekambuhan, yang juga terjadi di *intraperitoneal* dan jarang hanya terjadi di rongga *retroperitoneal*, sehingga status limfonodi hanya memiliki sedikit dampak pada perjalanan alamiah penyakit. Dua studi dari Italia, walaupun tidak identik dalam hal desain, mengungkapkan temuan yang berbeda.

Parazzini dkk, mengevaluasi 456 wanita dengan penyakit stadium III-IV dalam sebuah uji kemoterapi randomisasi prospektif. Ada 161 pasien dengan limfonodi positif. Mereka menemukan bahwa tumor grade 3 lebih banyak menunjukkan status limfonodi positif dibandingkan dengan tumor grade 1 dan 2. Hal ini juga berlaku bagi penyakit stadium IV dibandingkan dengan stadium III. Mereka tidak menemukan perbedaan dalam hal survival antara mereka yang memiliki limfonodi positif atau negatif; apakah pengangkatan limfonodi positif dengan operasi mempengaruhi survival masih belum diketahui.

Scarabelli dkk, mengevaluasi status limfonodi 98 pasien kanker stadium IIIc-IV yang tidak memiliki residu massa makroskopik setelah operasi dibandingkan dengan 44 pasien yang tidak menjalani limfadenektomi. Survival ditemukan meningkat secara signifikan pada mereka yang menjalani limfadenektomi. Studi ini menunjukkan bahwa pada sekelompok tertentu pasien, limfadenektomi memiliki efek terapeutik. Analisis uji SCOTROC-1 sebelumnya juga menunjukkan bahwa limfadenektomi mungkin memiliki manfaat terapeutik.

Dalam praktek, sebaiknya dilakukan limfadenektomi pelvik dan paraaorta secara rutin bila tumor pasien dapat didebulking secara optimal. Manfaat limfadenektomi pada pasien dengan residu *bulky* masih dipertanyakan. Saat ini tampaknya sesuai bila pasien dengan diagnosis kanker ovarium stadium lanjut harus menjalani reseksi semua massa yang terlihat secara teknis. Antusiasme *debulking* kanker ovarium mengarah pada berbagai teknik yang berkembang untuk mencapai tujuan tersebut. Beberapa dokter telah mengusulkan penggunaan *ultrasound surgical aspirator*. Yang lain mengusulkan *electrosurgical debulking* dengan sinar argon sebagai koabulator. Lainnya mengusulkan bahwa reseksi peritoneum atau otot

diafragma mungkin berperan dalam sitoreduksi.

Ada peningkatan usaha dalam mengevaluasi pasien kanker ovarium dengan laparoscopi bukan laparotomi. Secara teknis hal ini dapat dilakukan, walaupun kebijaksanaan mengangkat massa adnexa yang besar dengan laparoscopi masih dipertanyakan. Rekurensi kanker pada lokasi insisi operasi juga pernah terjadi namun jarang walaupun ada kanker intrabdominal.

Wang dkk, mereview literature untuk menentukan faktor resiko yang mungkin berperan dalam kekambuhan dini pada lokasi kanker ginekologi, kanker ovarium adalah neoplasma maligna yang paling sering menimbulkan metastasis pada lokasi utama kanker tumbuh. Hal ini terjadi pada pasien dengan atau tanpa asites, pada pasien dengan tumor makroskopik dalam rongga abdominal, pada pasien yang menjalani prosedur diagnostik atau paliatif, dan pada penyakit stadium dini.

Metastasis pada lokasi kanker juga ditemukan pada pasien dengan tumor *low malignant potential*. Metastasis pada lokasi port lebih sering ditemukan bila terjadi asites dan bila terjadi karsinomatosis intraperitoneal. Waktu terpendek munculnya metastasis lokasi kanker dengan laparoscopi adalah 8 hari. Beberapa teori mengenai mekanisme metastasis lokasi port telah disebutkan, antara lain implantasi sel kanker yang menyebar karena trauma operasi pada saat operasi pengangkatan tumor primer, implantasi langsung dengan instrument dan pembentukan perbedaan tekanan oleh *pneumoperitoneum*, dengan aliran keluar gas mengalirkan sel-sel tumor melalui lokasi kanker. Walaupun laparoscopi telah dilakukan dengan sukses dalam penanganan massa adnexa benigna, tetapi lebih dipilih melakukan laparotomi terbuka untuk kanker ovarium. Bila ditemukan kanker secara tidak sengaja pada saat laparoscopi, biasanya langsung dilakukan laparotomi.

Peranan prosedur *second-look laparotomy* masih kontroversial, walaupun lebih jarang digunakan kecuali bila pasien direkrut dalam sebuah protokol penelitian. Sebagian besar setuju bahwa tidak ada atau hanya ada sedikit dampak prosedur ini terhadap survival, walaupun status penyakit pada beberapa titik waktu tertentu dapat dipastikan. Beberapa yang mendukung

prosedur *second-look laparotomy* menyebutkan bahwa bahwa *debulking* sekunder mungkin bermanfaat dan meningkatkan survival. Setidaknya ada lima studi yang mengevaluasi peranan *debulking* sekunder pada pasien-pasien dengan penyakit klinis yang ada setelah kemoterapi. Dari total 193, hanya 11 (5,6%) mengalami reduksi penyakit hingga tidak ada penyakit residu dan hanya 3 (37%) yang bertahan sampai pada waktu publikasi dengan 19% dengan penyakit residu sebesar 1-2 cm dan 6% dengan penyakit residu >2 cm. ada 1207 pasien (pada semua stadium) yang diidentifikasi pada 16 artikel yang menjalani laparotomi *second-look* yang tidak menunjukkan gejala klinis penyakit setelah kemoterapi. Ada 600 pasien dengan penyakit makroskopik; pada 118, dilakukan *debulking* hingga penyakit mikroskopik, dan 31% bertahan. Bila *debulking* dilakukan hingga <5 mm, survival terjadi sebesar 22%; dari 420 pasien dengan penyakit residu >5 mm, hanya 14% yang bertahan. Yang menarik adalah, pada kasus *debulking* hingga penyakit mikroskopik, ada 31% yang bertahan dibandingkan dengan 47% pasien yang memiliki penyakit mikroskopik hanya pada saat laparotomi *second-look*. Walaupun mungkin ada manfaat bila *debulking* dapat dilakukan hingga tersisa tingkat mikroskopik saja, dimana dari *review* sebuah pustaka hal ini dapat dicapai pada <10% pasien yang bersih dari penyakit secara klinis dan menjalani laparotomi *second-look*.

Grup the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) telah melaporkan pengalamannya dengan operasi *debulking* intervensional pada pasien-pasien dengan karsinoma ovarium stadium lanjut. Pasien mendapat 3 siklus Cisplatin dan Siklofosfamid dan kemudian diacak untuk mendapat operasi *debulking* intervensional atau tidak dioperasi. Semua pasien mendapat enam siklus kemoterapi. Ada 278 pasien yang dievaluasi, dan median survival adalah 26% vs 20% (operasi vs tanpa operasi, $P=0,012$). Operasi *debulking* adalah faktor prognostik independen dalam analisis multivarian. Setelah penyesuaian terhadap semua faktor prognostik, operasi diketahui mengurangi resiko kematian sebesar 33% ($P=0,008$).

The GOG juga melakukan studi yang serupa. Studi ini dilaporkan pada tahun 2004

dan merekrut 550 pasien. Pasien yang tidak mendapat *debulking* secara optimal (residu tumor >1 cm) mendapat tiga siklus Paclitaxel plus Cisplatin. Pasien diacak untuk melanjutkan kemoterapi atau menjalani operasi sitoreduksi sekunder dan kemudian melanjutkan kemoterapi. Baik PFS maupun resiko relatif kematian meningkat pada tambahan interval operasi. Peneliti memperkirakan bahwa pasien pada studi GOG juga menjalani operasi yang lebih agresif daripada pasien dalam studi EORTC, hal ini mungkin menyebabkan hasil yang berbeda. Yang terpenting, yang dapat disimpulkan dari kedua studi ini adalah bahwa pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut harus mendapat setidaknya satu usaha maksimal dalam hal sitoreduksi, yang dilakukan oleh ahli ginekologi onkologi.

Sementara usaha operasi primer maksimal tampaknya merupakan bagian yang penting dalam potensi survival jangka panjang, waktu untuk melakukan usaha operasi masih merupakan fokus perdebatan. Pada pasien dengan status penyakit *borderline*, didasarkan pada usia, penyakit medis yang menyertai, efusi ekstensif (terutama pleural atau perikardial), dan pada pasien dengan penyakit abdominal ekstensif, tidak efektif untuk dilakukan *debulking* dan sebaiknya dipikirkan untuk memberikan kemoterapi neoajuvan. Setelah 2 sampai 4 siklus biasanya terjadi respon klinis yang baik yang memungkinkan untuk melakukan operasi *debulking* yang efektif dengan angka komplikasi yang cukup rendah.

Sebelum memulai kemoterapi, sebaiknya ditegakkan diagnosis kanker ovarium, tuba, atau peritoneal berdasarkan sitologi atau operasi invasif minimal. Kini, hasil kemoterapi neoajuvan (yang diikuti dengan operasi *debulking*) telah dilaporkan dalam sebuah laporan retrospektif pada 20-90 pasien. Studi ini menunjukkan bahwa hasil akhir penyakit serupa dengan yang terjadi pada pasien yang diberikan intervensi operasi primer. Saat ini diadakan sebuah uji klinis oleh EORTC dan NCI-Kanada terhadap lebih dari 700 pasien pada tahun 2006.

III, PERANAN TERAPI RADIASI

Teknik terapi radiasi mencakup instilasi kromium fosfat radioaktif ke intraperitoneal dan radiasi *external-beam* ke

abdomen dan pelvis. Pasien dengan karsinoma epitelial ovarium yang dipilih untuk mendapat iradiasi pasca operasi harus mendapat terapi pada seluruh abdomen dan juga radiasi pada pelvis. Lapangan terapi yang luas ini didasarkan pada analisis terhadap kekambuhan pasca iradiasi pada tumor stadium I dan II, yang menunjukkan bahwa sebagian besar kekambuhan atau rekurensi terjadi diluar pelvis. Tidak ada penutup pada pelvis, dan sel-sel maligna akan meluruh dari tumor ovarium primer dan bersirkulasi melalui seluruh rongga abdomen. Penyebaran limfatik juga mungkin terjadi.

Dua teknik terapi radiasi yang berbeda telah digunakan untuk iradiasi abdomen. Biasanya digunakan portal yang besar, dengan dosis 2500-3000 cGy diberikan selama 4-5 minggu ke seluruh abdomen. Ginjal dan kemungkinan lobus kanan hepar dilindungi untuk membatasi dosis hingga 2000-25000 cGy. Biasanya prosedur ini menyebabkan mual dan muntah, dan terapi biasanya terganggu. Pada beberapa pusat iradiasi abdomen dilakukan dengan teknik *moving-strip*. Baik teknik seluruh abdomen dan *moving-strip* biasanya diakhiri dengan boost pelvis dengan dosis mendekati 2000-3000 cGy.

Karena pemahaman terhadap kemoterapi pada kanker ovarium semakin mendalam, peranan radiasi dalam terapi penyakit ini semakin berkurang. Pola penyebaran kanker ovarium dan beda jaringan normal yang terlibat dalam terapi neoplasma inilah yang mempersulit terapi radiasi efektif. Bila residu tumor setelah laparotomi adalah *bulky*, maka terapi radiasi tidak efektif. Seluruh abdomen harus dianggap berisiko, sehingga dibutuhkan volume iradiasi yang besar, dan menyebabkan limitasi multiple pada ahli radioterapi.

GOG menguji kelayakan penggunaan terapi radiasi bersama dengan kemoterapi. Sebuah studi randomisasi prospektif dengan menggunakan 4 kelompok yang menilai terapi radiasi saja, terapi radiasi sebelum kemoterapi (Melphalan), kemoterapi saja, dan kemoterapi sebelum terapi radiasi tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok tersebut.

Dembo dkk, melaporkan sebuah studi randomisasi prospektif terhadap 231 pasien dengan kanker stadium I dan II,

dan III asimtomatis yang mendapat terapi radiasi dengan atau tanpa Klorambusil. Klorambusil, 6 mg perhari, diberikan selama 2 tahun, dan pasien mendapat radiasi abdomen dan pelvis sebesar 2250 cGy dalam 10 fraksi portal pelvis yang kemudian diikuti dengan 2250 cobalt dalam 10 fraksi dengan teknik *downward moving abdominal pelvis strip*. Untuk pasien stadium I atau II, diberikan iradiasi pelvis saja dengan dosis 4500 cGy. Studi ini menyimpulkan bahwa untuk pasien stadium Ib, II atau stadium III asimtomatis, operasi pelvis inkomplit pada awal berhubungan dengan survival yang buruk. Untuk pasien yang operasinya komplit, iradiasi abdomen dan pelvis lebih superior dibandingkan dengan iradiasi pelvis saja atau iradiasi pelvis diikuti dengan Klorambusil, dalam hal survival jangka panjang dan kontrol penyakit abdominal. Keefektifan iradiasi abdomen dan pelvis tidak tergantung pada stadium dan gambaran histologi penyakit. Nilai iradiasi abdomen dan pelvis lebih ekstrim terlihat pada pasien yang tidak memiliki residu tumor. Peneliti-peneliti tersebut juga menyimpulkan bahwa iradiasi pelvis saja tidak adekuat dan merupakan terapi pasca operasi yang tidak sesuai untuk pasien stadium Ib atau II. Irradiasi abdomen dan pelvis yang meliputi kedua kubah diafragma tanpa perlindungan hepar akan mengurangi kegagalan tumor di luar pelvis dan meningkatkan survival.

Namun, kemoterapi ajuvan dengan klorambusil harian setelah iradiasi pelvis tidak efektif dalam penanganan pasien ini. Peneliti juga menyimpulkan bahwa dalam memilih terapi pasca operasi, adanya jumlah penyakit yang sedikit pada abdomen bagian atas bukan merupakan alasan memilih kemoterapi dibandingkan dengan radioterapi. Mereka yakin bahwa terapi radiasi efektif, bahkan bila ada jumlah kecil penyakit yang ada pada abdomen bagian atas.

Studi oleh Dembo dkk, melaporkan angka survival 5 tahun yang baik, seperti 85% untuk pasien kanker stadium II dan 43% pada pasien stadium III. Martinez dkk, melaporkan angka survival 5 tahun sebesar 54% pada 42 pasien dengan kanker ovarium stadium II dan III. Peranan terapi radiasi terhadap penyakit yang terlokalisir juga masih membutuhkan diskusi lebih lanjut.

Sebuah studi randomisasi prospektif

terhadap kanker ovarium stadium I yang diadakan oleh GOG menunjukkan hasil sebagai berikut. Pasien dikelompokkan menjadi 3, yaitu : tanpa terapi tambahan, Melphalan (Alkeran), dan irradiasi pelvik. Pasien yang mendapat Melphalan mendapat manfaat yang besar, dan mereka yang mendapat irradiasi pelvik tidak mendapat manfaat. Peranan irradiasi pelvik pada kanker ovarium stadium II belum dipastikan. Beberapa institusi menggunakan irradiasi pelvik bersama dengan kemoterapi sistemik pelvik meningkatkan survival dibandingkan dengan dengan operasi saja. Efikasi irradiasi pelvik dibandingkan dengan kemoterapi pada penyakit stadium II masih belum diuji dengan studi prospektif.

Studi GOG yang dilaporkan oleh Young dkk, membandingkan kemoterapi dengan koloip ^{32}P intraperitoneal. Sehingga bila dilakukan terapi radiasi pasca operasi, tampaknya lebih tepat bila teknik dilakukan kepada seluruh permukaan abdomen dan pelvik. Tidak ada data fase III yang membandingkan kemoterapi yang berbasis Platinum dengan terapi radiasi pada pasien kanker epithelial ovarium resiko rendah dan intermediate. Limitasi perbandingan terapi radiasi dengan kemoterapi disebabkan oleh banyaknya studi retrospektif. Pada berbagai kondisi, studi terapi radiasi lebih lama, dan prosedur staging tidak dilakukan dengan akurasi yang sama dengan sekarang. Studi prospektif gagal karena akrual yang rendah. Kedua metode terapi sangat berbeda sehingga bias peneliti biasanya mencegah akrual pada pasien. Teknik terapi radiasi kini semakin canggih, dengan toksisitas yang lebih rendah. Hal ini dikombinasikan dengan seleksi data pasien dengan lebih baik akan memberikan bahan uji fase III modalitas ini dalam terapi karsinoma ovarium.

Terapi radiasi sebagai terapi lini kedua pada pasien dengan kemoterapi persisten atau kanker ovarium rekuren semakin banyak pendukungnya. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, terapi radiasi sebagai bagian dari terapi inisial telah ditinggalkan dan lebih dipilih kemoterapi. Yang mendorong ketertarikan kembali pada terapi radiasi lini kedua adalah bahwa kemoterapi lini kedua tidak bermanfaat. Cmelak dan Kapp melaporkan, pengalamannya dengan 41 pasien yang gagal merespon kemoterapi. Semua diterapi dengan

irradiasi seluruh abdomen, biasanya dengan *boost pelvik*. *Actuarial disease-specific survival* 5 tahun adalah 40% dan 50 % pada pasien yang refrakter terhadap Platinum. Bila residu tumor adalah <1,5 cm, disease-free survival 5 tahun adalah 53%, namun 0% pada pasien dengan penyakit >1,5 cm. Hampir sepertiga pasien yang gagal menyelesaikan irradiasi seluruh abdomen disebabkan oleh toksisitasnya. Tiga pasien memerlukan operasi untuk mengkoreksi masalah traktus gastrointestinal. Sedlacek dkk, mendeskripsikan 27 pasien yang diterapi dengan irradiasi seluruh abdomen, semua telah menjalani kemoterapi yang berbasis Platinum. Semua pasien menyelesaikan radiasi. Angka survival pada 5 tahun adalah 15%. Pasien dengan penyakit mikroskopik bertahan rata-rata 63 bulan, namun bila penyakit >2 cm, maka rata-rata survival adalah 9 bulan. Empat pasien membutuhkan operasi untuk mengoreksi masalah gastrointestinal.

Mungkin ada peranan radiasi seluruh abdomen pada pasien yang telah mendapat kemoterapi bila residu tumor kecil. Sedlacek, dalam sebuah *review literature* menemukan bahwa 47 dari 130 (36%) bertahan jangka panjang jika hanya penyakit mikroskopik yang ada pada saat radiasi seluruh abdomen namun hanya 15 dari 218 (6,8%) bila ada penyakit makroskopik.

IV. TERAPI ISOTOPE

Radioisotope telah banyak digunakan dalam terapi kanker ovarium. Baik beta emitter *radioactive chromium phosphate* (waktu paruh 14,2 hari) dan *radioactive gold* (waktu paruh 2,7 hari) telah digunakan. Isotop ini mengemisi radiasi dengan penetrasi maksimal efektif 4-5 mm sehingga hanya bermanfaat pada penyakit minimal. Kedua agen diambil oleh makrofag serosa dan ditransportasikan ke limfonodi *retroperitoneal* dan mediastinal. Kemungkinan bahwa koloid radioaktif akan mengeradikasi metastasis limfonodi dengan uptake limfatik selektif masih diragukan karena studi-studi menunjukkan bahwa limfonodi maligna tidak mengambil isotop, namun tumor dengan limfonodi bersih mengambil isotop. Telah diperkirakan bahwa 6000 cGy dikirim ke omentum dan permukaan peritoneal dan 7000 cGy pada beberapa struktur retroperitoneal.

Beberapa uji telah dilakukan untuk membandingkan ^{32}P intraperitoneal dengan atau tanpa irradiasi pelvik dengan radiasi seluruh abdomen atau kemoterapi agen tunggal dalam berbagai kondisi klinis kanker ovarium. Karena ^{32}P intraperitoneal gagal menunjukkan peningkatan hasil akhir dan sulit secara teknis, pilihan ini dikeluarkan dari rencana terapi yang ada.

V. KEMOTERAPI KANKER OVARIUM

Evolusi kemoterapi pada kanker ovarium stadium lanjut selama lebih dari 30 tahun semakin bermanfaat. Kanker ovarium adalah satu tumor maligna solid pertama yang menunjukkan respon terhadap kemoterapi. Efektifitas berbagai kemoterapi telah ditunjukkan dalam bentuk angka respon (biasanya respon komplit atau parsial), angka *second-look* negatif, dan median survival. Semua ukuran hasil akhir tersebut adalah subyek error dan walaupun yang paling reliable adalah median *progression-free survival* dan *median overall survival*.

Agen kemoterapi yang awalnya digunakan dalam terapi kanker ovarium (1970-1990) sebagian besar terdiri dari Alkylating agen Melphalan (yang juga dikenal dengan Phenylalanine mustard, Alkeran, L-PAM dan L-sarcolysin), Siklofosamid, Klorambusil dan Tiotepa. Angka respon biasanya dilaporkan dalam kisaran 20-60%, namun angka median survival untuk pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut biasanya berkisar antara 10-18 bulan, cukup rendah dibandingkan dengan hasil uji klinis akhir-akhir ini. Antimetabolit, seperti 5-Fluorouracil dan Metotrexat, banyak digunakan pada uji klinis, terutama dalam kombinasi dengan agen Alkylating. Penggunaan sementara agen-agen tersebut pada kanker epitelial ovarium sangat jarang.

Pada akhir 1970an dan 1980an ada pengenalan regimen kemoterapi kombinasi, Hexa CAF-Hexamethylmelamine, Cyclophosphamide, Doxorubicin dan 5-Fluorouracil; dan CAP-Cyclophosphamide, Doxorubicin dan Cisplatin, yang merupakan dua kombinasi yang paling sering digunakan. Pada awal 1980an, terapi kombinasi adalah terapi standar untuk sebagian besar pasien. Pada tahun 1980an juga terjadi pengenalan Cisplatin dan kemudian Carboplatin. Pengenalan senyawa Platinum meningkatkan angka respon menjadi kisaran 50-80% dan

peningkatan *median survival* hingga 12-30 bulan pada sebagian besar studi. Kisaran yang luas ini seringkali disebabkan oleh pemilihan pasien yaitu pasien yang mendapat debulking suboptimal 30 bulan. Senyawa Platinum masih merupakan komponen integral dalam terapi hingga kini.

Pada tahun 1990an terjadi pengenalan Paclitaxel, suatu agen yang awalnya diekstraksi dari *Taxus brevifolia*. Paclitaxel, yang kini disintesis secara kimiawi menunjukkan mekanisme kerja yang baru dengan memicu perakitan mikrotubular dan menstabilkan pembentukan polimer tubulin, sehingga menghambat pembelahan sel yang cepat dalam menyelesaikan proses mitosis. Respon terhadap agen tunggal Paclitaxel inisial pada pasien-pasien dengan kanker ovarium refrakter berkisar 25-35%. Perkembangan sementara obat-obatan kini berkisar pada formulasi berbagai grup Taxane. Sebuah studi oleh SCOTROC menunjukkan substitusi Paclitaxel dengan Docetaxel memberikan hasil operasi yang serupa, dan profil toksisitas yang lebih unggul pada Docetaxel. Modifikasi Taxane lainnya masih dalam penelitian lebih lanjut, yang mungkin memberikan manfaat lebih atau toksisitas yang lebih rendah dibandingkan pendahulunya.

Lima hingga 10 tahun terakhir juga telah diperkenalkan agen aktif lain dalam terapi kanker ovarium, yang paling terlihat adalah Topotecan, sebuah Topoisomerase I-inhibitor; suatu bentuk pegylated liposomal encapsulated dari Doxorubicin (Doxil), dan Gemcitabine, sebuah obat yang pertama kali diuji pada kanker pancreas. Ketiga obat ini diuji dalam sebuah uji klinis oleh GOG 182/ICON-5. Beberapa fokus terapeutik baru dalam uji klinis terakhir adalah menguji agen yang menargetkan pada target molekular spesifik. Salah satu agen yang mendapat perhatian tersebut adalah Bevacizumab.

Uji klinis

Angka respon yang relatif rendah terhadap sebagian besar agen kemoterapi tunggal menstimulasi penelitian untuk mencari kombinasi agen. Saat ini, kombinasi yang berbasis Platinum telah terbukti menjadi obat kombinasi yang paling sukses. Sebuah studi oleh GOG (GOG#47) membandingkan Doxorubicin (Adriamycin) dan

Cyclophosphamide (AC) dengan AC dan Cisplatin (CAP) yang mengindikasikan kemajuan dengan kombinasi tiga regimen. Dengan AC ditemukan 26% respon komplit, dan pada CAP ditemukan 51% respon komplit. Durasi respon berkisar antara 9 bulan hingga 15 bulan, dan *progression-free interval* adalah 7 bulan hingga 13 bulan. *Median survival* dalam uji ini adalah 16 bulan hingga 19 bulan untuk CAP pada semua pasien, namun tidak ada signifikansi statistik dalam hal survival pada kedua kelompok. Bila pasien dengan penyakit yang dapat diukur dievaluasi secara terpisah (227 dari 440 pasien yang dapat dinilai), statistik berbeda bermakna untuk survival ditemukan pada kelompok CAP. Tidak ada signifikansi survival yang ditemukan pada penyakit residual yang tidak dapat diukur. Studi ini menunjukkan manfaat pada pasien kelompok Platinum yang memiliki penyakit residual yang dapat diukur setelah menjalani operasi debulking yang suboptimal.

Studi lain pada saat itu menemukan bahwa agen Alkylating seefektif regimen kombinasi (termasuk Platinum) yang terdiri dari hingga 4 obat. Pada studi lain oleh GOG (GOG #52) terhadap pasien dengan kanker ovarium stadium III yang sudah menjalani debulking optimal hingga ukuran penyakit residu ≤ 1 cm, CAP dibandingkan dengan Cyclophosphamide dan Cisplatin. *Progression-free interval* dan survival tidak banyak berbeda antara kedua kelompok. Sehingga kombinasi Cyclophosphamide dan Cisplatin, menjadi kelompok standar untuk banyak uji klinis pada akhir 1980an dan awal 1990an.

Ada empat studi yang dimasukkan dalam metaanalisis untuk menjawab pertanyaan tentang peranan Doxorubicin dalam kanker ovarium. Dengan hanya mempertimbangkan respon komplit patologi, studi ini menunjukkan suatu manfaat kecil yang konstan pada CAP, dan lebih tinggi pada studi *The North-West Oncology Group* (DACOVA). Dengan menyatukan data-data tersebut dalam metaanalisis, sangat mungkin untuk mendeteksi suatu signifikansi statistik sebesar 6% pada persentase respon komplit patologi dengan CAP. Dan metaanalisis ini menunjukkan signifikansi survival sebesar 7% pada 6 tahun dengan CAP. Namun, karena dalam 3 uji intensitas dosis CAP lebih besar daripada Cyclophosphamide dan

Cisplatin, maka apakah hasil CAP yang lebih besar disebabkan oleh dosis yang lebih besar atau karena Doxorubicin itu sendiri masih belum diketahui. Sebuah studi oleh GOG (GOG#132) mengevaluasi 614 pasien dengan kanker yang tidak dilakukan *debulking* secara optimal yang diterapi dengan protokol 3 kelompok yang membandingkan pemberian Cisplatin saja, Paclitaxel saja, dan kombinasi kedua obat. *Progression free survival* atau survival pada ketiga kelompok obat serupa. Beberapa menginterpretasikan bahwa hasil studi ini mengindikasikan agen Platinum harus menjadi komponen terapi primer.

Studi GOG (GOG#111) telah mengacak pasien dengan penyakit volume besar untuk mendapat 6 siklus Cisplatin 75 mg/m^2 plus Cyclophosphamide 750 mg/m^2 setiap 3 minggu atau Paclitaxel 135 mg/m^2 selama 24 jam kemudian diikuti dengan Cisplatin 75 mg/m^2 setiap 3 minggu. Pada kelompok Paclitaxel, pemberian Paclitaxel sebelum Cisplatin sangat penting untuk mengoptimalkan respon dan meminimalkan toksisitas. Ada total 386 pasien yang dapat dinilai dalam studi ini. Dalam hal efikasi terapeutik, kelompok Paclitaxel memberi keseluruhan respon yang lebih baik (73% hingga 60%) dan respon klinis komplit, dimana frekuensi respon patologi komplit serupa antara kedua kelompok. Persentase pasien yang mencapai status tanpa residu penyakit markoskopis lebih tinggi pada kelompok Paclitaxel (41%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (25%). *Progression-free survival* pada kelompok paclitaxel lebih besar (18 hingga 13 bulan). Resiko progresifitas 32% lebih rendah pada mereka yang diterapi dengan Paclitaxel daripada regimen Cyclophosphamide. Survival lebih lama pada kelompok Paclitaxel (38 hingga 24 bulan). Resiko kematian 39% lebih rendah pada mereka yang diterapi dengan regimen paclitaxel. Suatu uji *European-Canadian Intergroup* (OV-10) memiliki studi desain yang serupa dengan GOG #111, yang menguji penggantian Cyclophosphamide dengan Paclitaxel. Studi ini memasukkan penyakit stadium III optimal dan stadium IIB-C. Respon klinis dalam uji ini ditemukan lebih besar pada kelompok Paclitaxel (45% vs 59%). Kombinasi Paclitaxel dengan Cisplatin dianggap sebagai kombinasi standar untuk kemoterapi lini pertama dalam terapi kanker

ovarium.

Bila dikombinasikan dengan Cisplatin, Paclitaxel memerlukan interval infus yang panjang (24 jam) untuk mencegah neuropati yang tidak diharapkan. Pemberian ini memberi rasa tidak nyaman pada pasien dan karena itu banyak pusat yang menggantikan Cisplatin dengan Carboplatin, sehingga GOG mengadakan studi ekuivalen untuk mengetahui efikasi serupa dari Paclitaxel (175-185 mg/m²) yang dikombinasikan dengan Carboplatin (AUC 5-7,5). GOG mengadakan GOG# 158 pada populasi pasien optimal (<1 cm) sebagai uji non-inferioritas. Resiko relatif progresifitas pada kelompok Paclitaxel plus Carboplatin adalah 0,88 (95% CI 0,75-1,03). Toksisitas kelompok Paclitaxel plus Cisplatin lebih tinggi. Suatu laparotomi *second-look* juga merupakan bagian dari protocol.

Pada studi *The International Collaborative Ovarian Neoplasm* (ICON2), 1526 pasien kanker ovarium diacak untuk mendapat carboplatin dan CAP. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal survival pada kedua kelompok. Usia, stadium, residu penyakit, diferensiasi, dan gambaran histologi tidak mempengaruhi survival pada kedua kelompok.

Untuk menginterpretasikan respon harus dilakukan dengan sangat hati-hati karena merupakan indikator kecenderungan dalam angka survival. Seringkali regimen kemoterapeutik memberikan angka respon yang sangat baik namun tidak memberi efek terhadap angka survival. Sehingga dokter harus menunggu studi yang lebih panjang tentang kemoterapi kombinasi yang berbasis Cisplatin untuk memahami dengan lebih akurat mengenai dampaknya terhadap survival pasien. Omura dkk, melaporkan analisis terhadap dua studi GOG terhadap kemoterapi multistadium pada kanker epithelial ovarium. dalam analisis terhadap 726 wanita dengan stadium III atau IV, telah dilakukan follow-up yang baik. Peneliti menyimpulkan bahwa dampak kemoterapi kini berada dalam tingkat sedang. Kurang dari 10% dari pasien dalam studi ini bebas progresifitas dalam waktu 5 tahun, dan kegagalan tertunda masih muncul, bahkan sebelum 7 tahun. Sutton dkk, melaporkan 7% *disease-free survival* pada 10 tahun. namun superioritas kombinasi agen kemoterapi manapun dalam hal survival jangka panjang

pasih belum terbukti.

REFERENSI

1. Bartlett JM. *Ovarian Cancer Method and Protocol*. Humana Press, Tokowa
2. Britow RE, Karlan BY. *Surgical For Ovarian Cancer Principle And Practice*. Informa Healthcare Taylor and Francis, London, 2006.
3. Choy H. *Chemoradiation In Cancer Therapy*. Humana Press, New Jersey, 2003.
4. Copeland LJ. *Epithelial Ovarian Cancer, In Clinial Gynecology Oncology 7th edition page 313 - 68, Eds : DiSaia PJ, William WT. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007.*
5. Davellar EM. *Serum Tumor Marker In Ovarian And Cervical Cancer*. Vrije Universiteit, Amsterdam, 2008.
6. DiSaia PJ. *The Adnexal Mass And Early Ovarian Cancer, In Clinial Gynecology Oncology 7th edition page 283 - 312, Eds : DiSaia PJ, William WT. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007.*
7. Donato ML, Wang X, Kavanagh VV, et al. *Chemotherapy For Epithelial Ovarian Cancer, In Gynecologic Cancer page 188 - 206, Eds : Buzdar AU, Freedman MS. Springer Science, United States Of America, 2006.*
8. Hesley ML, Alektiar KM, Chi DS. *Ovarian And Fallopian Tube Cancer, In Handbook Gynecologic Oncology 2nd edition page 243 - 64, Eds : Barakat RR, Bevers MW, Gershenson DM. Martin Dunitz Publisher, London, 2001.*
9. Leung PC, Adasi EY. *The Ovary*. Elsevier, London, 2004.
10. Piso P, Dahlke MH, Loss M, et al. *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer*. World Journal Of Surgical Oncology, Biomed Central, 2004.
11. Penson RT, *Gynecologic Oncology Ovarian Cancer, In Harrison Manual Of Oncology page 485 -96, eds Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. McGrawHill Medical, United States Of America, 2008.*
12. Shorge JO, Schaffer JI, Holvorson LM, et al. *Epithelial Ovarian Cancer, In William Gynecology. McGrawHill, China, 2008.*

13. Tinnelli A, Tinnelli R, Tinneli FG, et al. *Conservative Surgery For Borderline Ovarian Tumor : Review.* Jurnal Gynecology Oncology (100) 181 - 91, Elsevier, 2006.
14. Wright C. *Ovarian Malignancies, In Handbook Of Gynecologic Management page 462 – 7, ed Rosevear SK.* Blackwell Science, London, 2002.