

PANDUAN PENANGANAN KANKER KANDUNG KEMIH TIPE UROTELIAL

Penyusun :

Rainy Umbas

Sunaryo Hardjowijoto

Chaidir Arif Mochtar

Ferry Safriadi

Wahjoe Djatisoesanto

Anak Agung Gde Oka

Kurnia Penta

Aaron Tigor Sihombing

Syah Mirsya Warli

Alvarino

Ahmad Zulfan Hendri

Agus Rizal AH Hamid

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

2014

Editing dan Layout : Dr. Hery Tiera
Dr. Peri Eriad Yunir
Dr. Prima Ciko AP
Dr. Dyandra Parikesit
Ilustrator : Dr. Caesar Nurfiansyah

ISBN : 978-602-18283-2-8

Dokumen ini hanya memberikan pedoman dan tidak menetapkan aturan / tidak menentukan standar hukum perawatan penderita.

Pedoman ini adalah pernyataan penyusun berdasarkan bukti atau konsesus tentang pandangan mereka terhadap penanganan kanker kandung kemih yang diterima saat ini.

Klinisi yang akan menggunakan pedoman ini agar memperhatikan juga penilaian medis individu untuk penanganan penyakitnya.

Hak cipta (Disclaimer)

Pedoman ini tidak boleh direproduksi dalam bentuk apapun tanpa persetujuan tertulis dari Perhimpunan Dokter Spesialis Urologi Indonesia

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr wb.

Atas berkat rahmat Allah yang Maha Kuasa, akhirnya buku panduan tatalaksana kanker kandung kemih ini dapat selesai dalam waktu sekitar 3 bulan. Saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada ketua tim penyusun yakni Prof. Dr. Rainy Umbas, SpU (K), PhD, dan para tim penyusun dari berbagai pusat pendidikan di Indonesia yang telah meluangkan waktunya dan mengeluarkan ide-ide sehingga buku panduan ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Buku panduan ini, yang pertama untuk kanker kandung kemih, dapat menjadi pedoman bagi para spesialis Urologi di Indonesia dalam menangani pasien kanker kandung kemih. Walaupun demikian, tatalaksana pada pasien tetap harus mempertimbangkan dan memperhatikan aspek-aspek tertentu seperti tersedianya fasilitas dan prasarana serta penilaian medis pada masing-masing individu yang mungkin berbeda.

Saran dari para sejawat Urologi dan sejawat dalam bidang lain akan sangat membantu dalam penyempurnaan buku panduan ini di edisi berikutnya. Semakin berkembangnya ilmu kedokteran khususnya dalam bidang Urologi, maka dari itu, buku panduan ini akan senantiasa diperbaharui sesuai dengan kemajuan ilmu Urologi di dunia.

Wassalamu'alaikum wr wb.

Jakarta, 29 Januari 2014

Dr. Chaidir A. Mochtar, SpU, PhD

Ketua PP IAUI

KATA PENGANTAR

Kanker kandung kemih masih merupakan salah satu masalah utama keganasan urologi di beberapa pusat pelayanan urologi khususnya di Indonesia. Karakteristik penderita kanker kandung kemih di negara ini agak berbeda bila dibandingkan dengan laporan dari negara barat. Rerata usia lebih rendah, dan rasio penderita laki-laki terhadap perempuan lebih besar. Hal lain adalah tingginya persentase penderita invasi otot.

Penatalaksanaan penyakit ini sangat bervariasi tergantung pada faktor-faktor risiko kekambuhan dapat berupa reseksi tumor dan instilasi kemoterapi intravesika, sistektomi radikal, radioterapi, dan kemoterapi sistemik. Dengan demikian perlu kerja sama yang harmonis baik dalam bidang diagnostik maupun terapi.

Diharapkan panduan ini dapat meningkatkan derajat pelayanan dan upaya pengobatan bagi penderita kanker kandung kemih di Indonesia.

Penyusun mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu antara lain : Dr. Hery Tiera, Dr. Peri Eriad Yunir, Dr. Prima Ciko AP, Dr. Dyandra Parikesit, Dr. Caesar Nurfiansyah, dan sekretariat IAUI yang telah memberikan kepercayaan dan fasilitas untuk penyusunan panduan ini.

Jakarta, 29 Januari 2014

Prof. Dr. Rainy Umbas, SpU(K), PhD

Ketua Tim Penyusun.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar Ketua PP IAUJ	iii
Kata Pengantar Ketua Tim Penyusun	iv
Daftar Isi	v
Daftar Singkatan / Abreviasi	vi
Bab 1 Pendahuluan	1
Bab 2 Faktor Risiko	3
Bab 3 Langkah Diagnostik	6
Bab 4 Klasifikasi Histologik dan Stadium	12
Bab 5 Stratifikasi Pasien Kanker Kandung Kemih	16
Bab 6 Tatalaksana KKKNO/NMIBC dan Pemantauan	20
Bab 7 Tatalaksana KKKIO/MIBC dan Pemantauan	27
Bab 8 Tatalaksana Metastasis dan Paliatif	37
Lampiran	43

DAFTAR SINGKATAN / ABREVIASI

<i>BCG</i>	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
<i>BSC</i>	<i>Best Supportive Care</i>
<i>BTA</i>	<i>Bladder Tumor Antigen</i>
<i>CIS</i>	<i>Carsinoma in situ</i>
<i>CISCA</i>	Cisplatin, Siklofosпамid, and Adriamicin
<i>CM</i>	Cisplatin, Metotreksat
<i>CMV</i>	Cisplatin, Metotreksat, Vinblastin
<i>CT</i>	<i>Computed Tomography</i>
<i>EACA</i>	<i>Epsilon Aminocaproic Acid</i>
<i>EBRT</i>	<i>External Beam Radiotherapy</i>
<i>EORTC</i>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<i>GemCarbo</i>	Gemcitabin, Carboplatin
<i>GemCis</i>	Gemicitabin, Cisplatin
<i>GFR</i>	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
<i>GUCG</i>	<i>Genito-Urinary Cancer Group</i>
<i>HRQOL</i>	<i>Health Related Quality of Life</i>
<i>IMRT</i>	<i>Intensity-Modulated Radiotherapy</i>
<i>ISUP</i>	<i>International Society of Urological Pathology</i>
<i>IVU</i>	<i>Intravenous UROGRAFI</i>
<i>KGB</i>	<i>Kelenjar Getah Bening</i>
<i>KKKIO</i>	Kanker Kandung Kemih Invasif Otot

KKKNIO	Kanker Kandung Kemih Non Invasif Otot
KST	Karsinoma Sel Transisional
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
M-CAVI	Metotreksat, Carboplatin, dan Vinblastin
MIBC	<i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>
MMC	<i>Mitomycin C</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MVA(E)C	Metotreksat, Vinblastin, Adriamicin or Epirubicin, and
MVAC	Metotreksat, Vinblastin, Adriamicin plus Cisplatin
NMIBC	<i>Non Muscle Invasive Bladder Cancer</i>
NMP	<i>Nuclear Matrix Protein</i>
NSAIDs	<i>Non Steroid Anti Inflammation Drugs</i>
PS	<i>Peformance Status</i>
PUNLMP	<i>Papillary urothelial neoplasm of low malignant potetntial</i>
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TUR-BT	<i>Transuretral Resection of Bladder Tumour</i>
USG	Ultrasonografi
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

Kanker kandung kemih adalah kanker yang berasal dari mukosa kandung kemih (urotel). Kanker ini merupakan keganasan ketujuh paling sering pada pria dan ke-17 pada wanita.¹ Insidensi di seluruh dunia adalah 9 per 100.000 untuk laki-laki dan 2 per 100.000 untuk perempuan (GLOBOCAN 2008). Di Eropa, insiden kanker kandung kemih mencapai 27 per 100.000 untuk laki-laki dan 6 per 100.000 untuk perempuan.^{2,3} Insidensi di Indonesia belum diketahui dengan pasti. Menurut data GLOBOCAN 2008, insidensi di Indonesia mencapai 5,8 per 100.000 penduduk.⁴ Data Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung dalam 7 tahun terakhir terdapat 351 kasus kanker kandung kemih, 253 kasus (72%) adalah Karsinoma Sel Transisional (KST). Usia rerata 60,8 tahun, dengan usia terbanyak > 60 tahun, dan rasio pria:wanita adalah 6:1.⁵ Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) Jakarta, terdapat 340 penderita kanker kandung kemih selama periode Januari 1995 – Desember 2004, dimana terdapat peningkatan sekitar 15% pertahun di kedua rumah sakit tersebut dengan rerata usia 54 tahun. Karsinoma Sel Transisional (KST) merupakan jenis terbanyak (78.8%) dan sekitar 60% penderita didiagnosis sebagai tingkat lokal lanjut dan lanjut.⁵ Data di RS Soetomo selama 5 tahun (2008-2012), terdapat 126 pasien KST kandung kemih dengan usia rerata 60,6 tahun dan terbanyak pada usia > 60 tahun dengan rasio perbandingan pria dan wanita 4,2 : 1.⁶

Angka kematian global akibat kanker kandung kemih adalah 3.2 per 100.000 dengan perbandingan 3 laki-laki berbanding 1 wanita per 100.000. Sedangkan data di Indonesia, menurut GLOBOCAN 2008 mencapai 3.1 per 100.000 populasi dewasa.¹

Di negara maju, pasien kanker kandung kemih masih berada pada stadium awal yang lazim disebut sebagai Kanker Kandung Kemih Non Invasi Otot (KKKNIO) atau *Non Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) dan 30% pasien ditemukan dalam stadium yang disebut Kanker Kandung Kemih Invasi Otot (KKKIO) atau *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC).^{1,2} Di RSHS, stadium terbanyak berdasarkan AJCC 2010 adalah KKKIO/MIBC sebesar 90,8%.⁴ Di RSCM, dari 254 KST didapatkan 95 kasus (37.4%) KKKNIO/NMIBC dan sebanyak 159 kasus (62.6%) adalah KKKIO/MIBC.⁷

Diagnosis dari kanker kandung kemih berdasarkan keluhan, tanda dan gejala, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Sistoskopi dan biopsi/reseksi merupakan standar diagnostik untuk kanker kandung kemih. Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi.^{1,2,8}

Penatalaksanaan kanker kandung kemih dibagi 2, berdasarkan invasi ke otot kandung kemih, yakni penatalaksanaan KKKNIO/NMIBC dan KKKIO/MIBC. Penatalaksanaan untuk KKKNIO/NMIBC dapat berupa reseksi tumor transuretra disertai dengan pemberian obat kemoterapi intravesika. Sedangkan untuk KKKIO/MIBC dapat berupa sistektomi radikal, radiasi eksterna dan/atau kemoterapi. Angka kekambuhan kanker kandung kemih ini cukup tinggi oleh karena itu perlu pemantauan secara berkala.^{1,2,8}

Daftar Pustaka

1. Globocan 2008. Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence: both sexes. Diunduh dari <http://globocan.iarc.fr/factsheets.asp>
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn B.V, Comperat E et al. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (TaT1 and Cis). European Association of Urology. 2013: 4-7.
3. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, De Santis M, Gakis G, Lebret T et al. Guidelines on muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology. 2013: 5-10.
4. Safriadi F, Octavian I, Hadinata Y. Karsinoma Sel transisional: karakteristik, dan angka kesintasan di RS Hasan Sadikin. Indonesian Journal of Cancer. (in press April 2014).
5. Umbas R. Bladder cancer : 10 years experience from two tertiary care hospitals in Indonesia, Indones J Surgery. 2007. 35;1:17-22.
6. Abdih MA, Djatisoesanto W, Hardjowijoto S. Profile of Bladder TCC 2008 – 2012. JURI 2014 (in press).
7. Supit W, Umbas R, Mochtar CA. Survival of Patient with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder in Indonesia : A Single Institution Review. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2011. 12:549-553.
8. Umbas R. Optimalisasi Penatalaksanaan kanker bulu-buli superfisial. Indonesia Journal of Cancer. 2009;4(1):23-8.

BAB 2

FAKTOR RISIKO

Kejadian kanker kandung kemih berkaitan dengan lingkungan. Faktor lingkungan disebut sebagai faktor risiko apabila terbukti meningkatkan risiko terjadinya kanker kandung kemih. Faktor tersebut antara lain:^{1,2}

Merokok

Asap rokok mengandung bahan karsinogen berupa amino aromatik dan hidrokarbon aromatik polisiklik yang disekresikan melalui ginjal.¹ Merokok adalah faktor risiko terbesar untuk kanker kandung kemih, yang menyebabkan 50-65 % kasus pada laki-laki dan 20-30 % kasus pada perempuan.^{2,3} Data dari RS Soetomo didapatkan 91,4 % penderita KST kandung kemih adalah perokok berat dengan jumlah konsumsi lebih dari 20 batang rokok perhari.⁴

Pajanan Bahan Kimia

Pajanan bahan kimia merupakan faktor risiko kedua paling penting untuk terjadinya kanker kandung kemih. Paparan bahan kimia ini menyebabkan 20-25 % dari keseluruhan pasien kanker kandung kemih.^{2,5} Beberapa zat yang telah diketahui sebagai karsinogen adalah amino aromatik, hidrokarbon aromatik polisiklik dan hidrokarbon yang diklorinasi.^{1,6-8} Bahan-bahan ini berkaitan dengan pekerjaan yang berhubungan dengan zat pewarna, industri karet, tekstil, cat, logam dan penyamakan kulit.^{1,2}

Radiasi

Radiasi ion, *external beam radiotherapy* (EBRT), dan *brachytherapy* pada keganasan ginekologi dan prostat meningkatkan risiko kejadian kanker kandung kemih.^{2,9} Penurunan risiko dapat dilakukan dengan cara teknik penyinaran *intensity-modulated radiotherapy* (IMRT). Mengingat risiko ini, maka pada pasien-pasien ini memerlukan pemantauan jangka panjang.^{2,10}

Infeksi dan Iritasi Kronis Kandung Kemih

Insidensi kanker kandung kemih meningkat pada pasien dengan infeksi berulang, infeksi schistosomiasis dan iritasi kronis oleh batu dengan ukuran yang besar.^{2,11,12}

Kemoterapi

Penggunaan siklofosamid, agen *alkylating* yang digunakan untuk mengobati penyakit limfoproliferatif dan penyakit nonneoplastik lainnya, berhubungan dengan terjadinya KKKIO/MIBC, dengan periode laten 6 - 13 tahun. Akrolein adalah metabolit siklofosamid yang bertanggung jawab dalam peningkatan kejadian kanker kandung kemih.^{13,14}

Kesimpulan

Merokok, paparan bahan kimia, radiasi, infeksi dan iritasi kronis serta beberapa kemoterapi dapat meningkatkan kejadian kanker kandung kemih.

Rekomendasi

Penghentian kebiasaan merokok dan proteksi terhadap pekerja industri dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kandung kemih.

Daftar pustaka

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn B.V, Comperat E et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol.2013 Oct;64(4):639-53.
2. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, De Santis M, Gakis G, Lebre T et al. Guidelines on muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology. 2013: 7-10.
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011 Aug 17;306(7):737-45.
4. Abdih MA, Djatisoesanto W, Hardjowijoto S. Profile of Bladder TCC 2008 – 2012. JURI 2014 (in press).
5. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract 2002 Nov-Dec;10(6):311-22.
6. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013 Feb;63(2):234-41.
7. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer 2010 Apr 27;102(9):1428-37.
8. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. Occup Environ Med 2008 May;65(5):347-53.
9. Chrouser K, Leibovich B, Bergstrahl E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol 2006 Jul;174(1):107-10.

10. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ;83(3):953-9.
11. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008 May;19(4):421-9.
12. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006 Jun;3(6):327-40.
13. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sept 2;63(1):1-6.
14. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr;87(7):524-30.

BAB 3

LANGKAH DIAGNOSTIK

Langkah diagnostik kanker kandung kemih berdasarkan gejala dan keluhan, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, sistoskopi, biopsi dan diagnosis pasti berdasarkan pemeriksaan Patologi Anatomi.^{1,2}

Gejala

Hematuria tanpa nyeri adalah gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien. Oleh karena itu pasien dengan gejala tersebut harus dievaluasi secara lengkap untuk kemungkinan adanya kanker kandung kemih.^{1,3,4} Gejala iritatif pada *Lower Urinary Tract Symptoms / LUTS* yang menonjol dan tidak hilang dengan terapi simtomatik dapat merupakan gejala dari karsinoma insitu (*carcinoma in situ/CIS*).¹ Gejala lain seperti nyeri panggul dan benjolan pada perut bagian bawah dapat merupakan gejala dari kanker kandung kemih yang lanjut.^{1,5,6}

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik mencakup pemeriksaan colok dubur, palpasi bimanual ginjal, dan palpasi kandung kemih. Pemeriksaan palpasi bimanual kandung kemih dilakukan saat pasien dalam narkose sebelum dan sesudah reseksi transuretra dari tumor.^{1,5,6}

Pemeriksaan Sitologi / Penanda Molekuler

Pasien dengan keluhan hematuria tanpa nyeri perlu dilakukan pemeriksaan sitologi urin untuk mencari adanya sel ganas pada urin. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang tinggi pada kanker kandung kemih derajat tinggi.^{1,3,7,8} Untuk meningkatkan sensitivitas diagnostik dapat dilakukan pemeriksaan penanda molekuler seperti, *Bladder Tumor Antigen (BTA)* stat, *Nuclear Matrix Protein (NMP) 22*, sitokeratin dan lain-lain.^{1,7-11}

Ultrasonografi (USG)

Pemeriksaan USG dalam langkah diagnostik kanker kandung kemih memiliki peranan yang penting. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk melihat massa intravesika, mendeteksi adanya bekuan darah, dan melihat adanya obstruksi pada traktus urinarius bagian atas. Selain itu, USG juga berperan dalam pemantauan pasien kanker kandung kemih pasca terapi.^{1,12}

Intravenous Urography (IVU), Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), dan Foto Toraks

IVU digunakan untuk mendeteksi tumor kandung kemih (berupa *space occupying lesion* (SOL), menentukan fungsi ginjal dan adanya bendungan saluran kemih bagian atas gambar (3.1).¹



Gambar 3.1. IVU menunjukkan SOL pada lateral kanker kandung kemih disertai hidronefrosis dan hidroureter kanan.

CT scan dengan kontras atau lazim disebut CT urografi memberikan informasi yang lebih baik dari IVU.¹ Penggunaan CT urografi atau MRI dapat mengetahui derajat invasi tumor dan digunakan untuk mendeteksi adanya pembesaran kelenjar getah bening regional serta dapat mendeteksi adanya metastasis ke hati.^{1,13-15} CT atau MRI toraks juga merupakan pemeriksaan pilihan yang digunakan untuk menilai adanya metastasis ke paru-paru. Adanya nodul berbentuk bulat dan berbatas tegas yang ditunjukkan oleh pemeriksaan foto toraks dapat menunjukkan adanya metastasis ke paru-paru apabila tidak tersedia fasilitas CT Scan atau MRI.¹³⁻¹⁶

Sistoskopi

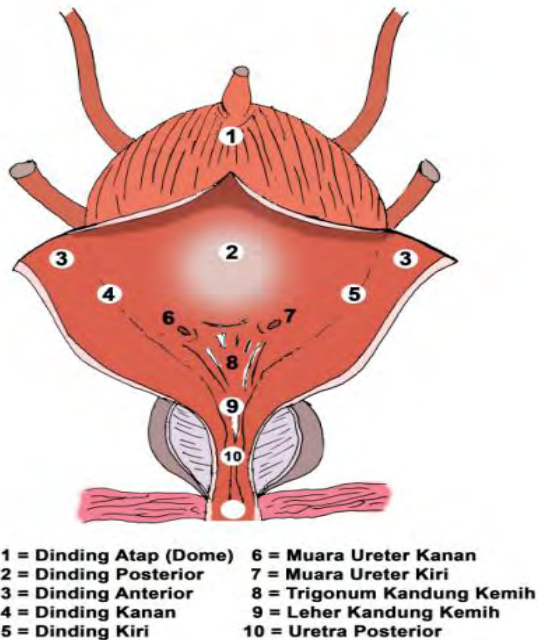
Sistoskopi harus dikerjakan pada pasien dengan kecurigaan kanker kandung kemih. Dengan sistoskopi, dapat diketahui lokasi (gambar 3.1), ukuran, jumlah, dan bentuk dari kanker kandung kemih. Sistoskopi dilakukan bersamaan dengan biopsi/reseksi.^{2,17} Sistoskopi juga dikerjakan untuk evakuasi bekuan darah jika terjadi retensi urin akibat bekuan darah. Penatalaksanaan definitif kanker kandung kemih dilakukan berdasarkan hasil sistoskopi dan patologi anatomi. Biopsi acak dikerjakan pada pasien dengan sitologi/penanda molekular urin positif namun tidak terlihat adanya massa tumor. Biopsi uretra pars prostatika dikerjakan bila massa tumor terdapat pada daerah leher kandung kemih.^{2,18-20}

Reseksi Tumor Kandung Kemih Transuretra (TUR-BT)

TUR-BT dilakukan pada KKNIO/NMIBC dan KKKIO/MIBC memiliki tujuan yang berbeda. Pada KKNIO/NMIBC, tujuan TUR-BT adalah untuk menegakkan diagnosis dan tatalaksana kuratif yaitu dengan menghilangkan seluruh tumor yang terlihat. Sedangkan pada KKKIO/MIBC, TUR-BT hanya bertujuan untuk penentuan diagnosis histopatologi dan *staging* yang harus melibatkan lapisan otot pada saat pengambilan jaringan. Teknik baru dalam melakukan TUR-BT

adalah dengan menggunakan kauter bipolar. Keuntungan cara ini dibandingkan dengan kauter monopolar adalah dapat mengurangi terjadinya komplikasi seperti perforasi kandung kemih akibat stimulasi saraf obturator blok.^{1,2}

Reseksi kedua dikerjakan 2-6 minggu setelah reseksi awal bila reseksi awal tidak lengkap, tidak didapatkan spesimen otot, tumor T1, dan kanker dengan diferensiasi derajat tinggi.²



Gambar 3.2. Diagram Kandung Kemih

Patologi Anatomi

Pemeriksaan patologi anatomi merupakan alat baku emas untuk menentukan diagnosis pasti, jenis, derajat diferensiasi dan derajat invasi (keterlibatan lapisan otot kandung kemih, apakah sudah atau belum mengenai lapisan otot kandung kemih), adanya *carsinoma in situ* (CIS) dan invasi limfovaskuler. Spesimen biopsi dasar tumor diperlukan untuk mengetahui adanya invasi tumor pada lapisan otot.^{1,8}

Rekomendasi

1. Setiap kecurigaan kanker kandung kemih yang ditandai dengan hematuria tanpa nyeri harus dievaluasi secara lengkap termasuk sistoskopi.
2. Spesimen tumor dan spesimen dasar tumor harus dikirim dengan kontainer yang terpisah.
3. Sistoskopi harus mendeskripsikan lokasi, ukuran, jumlah dan bentuk dari massa tumor.
4. Laporan patologi anatomi harus meliputi jenis, derajat diferensiasi dan dasar tumor apakah sudah atau belum mengenai lapisan otot kandung kemih, adanya CIS dan invasi limfovaskuler.

Daftar pustaka

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn B.V, Comperat E et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*.2013 Oct;64(4):639-53.
2. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, De Santis M, Gakis G, Lebre T et al. Guidelines on muscle invasive bladder cancer. *European Association of Urology*. 2013: 17-21.
3. Umbas R. Optimalisation in the management of superficial bladder cancer. *Indonesian journal of cancer*. 2010;4(1): 23-28.
4. Tauchid M, Umbas R. Korelasi antara simptom, imaging, dan fungsi ginjal dengan staging karsinoma sel transisional buli-buli. *Journal Urology Indonesia*. 2004;11(1):22-26.
5. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscleinfiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54-60.
6. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998 May;81(5):686-91.
7. Tiera H, Umbas R. Pemeriksaan rapid urinary bladder cancer antigen unuk deteksi karsinoma sel transisional buli pada populasi Indonesia (Penelitian awal). *Indonesian journal of Cancer*. 2013;7(2):41-46.
8. Umbas R. Penatalaksanaan keganasan buli-buli dalam : Oesman F. Editor. Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta : Departemen Patologi Klinik FKUI. 2010. Hal. 155-165.
9. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63.
10. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-41.
11. Arif MI, Santoso A, Djatisoesanto W, Notosoeharjo Ikusuma SE, Joewarini E, Widodo JP. Deteksi KST buli dengan tes NMP dan sitologi urin. *Journal Urology Indonesia*. 2007; vol 14(1):1-4.
12. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.
13. Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996 Jan;77(1):36-40.
14. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988 Mar- Apr;29(2):251-2.
15. Aschorijanto A, Djatisoesanto W, Soebadi DM, Hermantha C, Soemarno T, Widodo JP. Perbandingan tingkat ketepatan staging pada karsinoma buli antara MRI, USG transabdominal, dan TURBT di RS DR Soetomo Surabaya. *Journal Urology Indonesia*. 2006: Vol 13 (1):1-4
16. Padlesy S, McDonald SL. Pulmonary neoplasm. In : Adam A, Dixon AK Grainger & Allison's Diagnostic Radiology a textbook of medical imaging. 5th ed. London: Elsevier. 2008. 127-142.
17. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1907-13.
18. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146(5):1207-12.
19. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.
20. Tauchid M, Umbas R. Perbandingan hasil sitologi antara urin spontan dan bilasan buli-buli dalam diagnosis dan penanganan kanker buli-buli. *Journal Urology Indonesia*. 2005;12(2):19-23.

BAB 4

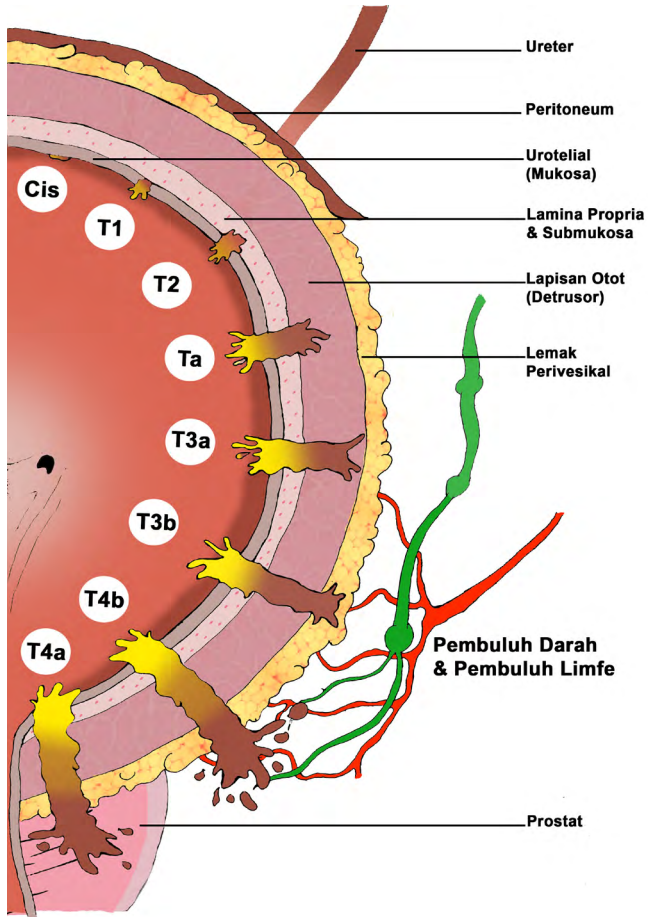
KLASIFIKASI HISTOLOGIK DAN STADIUM

Klasifikasi TNM (*Tumor, Node, Metastasis*)

Klasifikasi ini adalah metode yang paling banyak digunakan untuk mengklasifikasikan tingkat penyebaran tumor.

Tabel 4.1. Klasifikasi TNM Kanker Kandung Kemih (2009).¹⁻⁴

T - Tumor primer	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ditemukan tumor primer
Ta	Karsinoma papilari non-invasif
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : "tumor sel datar"
T1	Tumor menginvasi jaringan ikat subepitel
T2	Tumor menginvasi otot
	T2a Tumor menginvasi otot superfisial (1/2 luar)
	T2b Tumor menginvasi otot dalam (1/2 dalam)
T3	Tumor menginvasi jaringan perivesika
	T3a Secara mikroskopis
	T3b Secara makroskopis (massa ekstrasvesika)
T4	Tumor menginvasi salah satu dari: prostat, uterus, vagina, dinding pelvis, dinding abdomen
	T4a Tumor menginvasi prostat, uterus, atau vagina
	T4b Tumor menginvasi dinding pelvik atau dinding abdomen
N - Kelenjar limfe	
NX	Kelenjar limfa regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ditemukan metastasis kelenjar limfe regional
N1	Metastasis ke satu kelenjar limfe regional di <i>true pelvis</i> (hipogastrik, obturator, iliaka eksternal, atau presakral)
N2	Metastasis ke kelenjar limfe regional multipel (hipogastrik, obturator, iliaka eksternal, atau presakral)
N3	Metastasis ke kelenjar limfe di iliaka komunis
M – Metastasis	
MX	Metastasis tidak dapat dinilai
M0	Tidak ada metastasis
M1	Ditemukan metastasis



Gambar 4.1. Derajat Invasi Tumor

Grading WHO

Klasifikasi baru tumor urotelial non-invasif diusulkan dan diterbitkan oleh *International Society of Urological Pathology (ISUP)* dan WHO pada tahun 2004.

Tabel 4.2. Grading WHO pada Tahun 1973 dan 2004.⁵⁻⁷

Grading WHO tahun 1973

Papiloma urotelial / (urothelial papiloma)

Grade 1: differensiasi baik / (well differentiated)

Grade 2: differensiasi sedang / (moderately differentiated)

Grade 3: differensiasi buruk / (poorly difefrenciated)

Grading WHO tahun 2004

Lesi datar / Flat lesions

Hiperplasia (lesi datar tanpa atipia atau aspek papilari)

Atipia reaktif (lesi datar dengan atipia)

Atipia dengan signifikansi yang tidak jelas

Displasia urotelial

CIS urotelial

Lesi papiler

Papiloma urotelial (lesi jinak total)

Neoplasma urotelial papilari dengan potensi keganasan rendah /
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potetntial (PUNLMP)

Karsinoma urotelial papiler grade rendah

Karsinoma urotelial papiler grade tinggi

Mayoritas uji klinis mengenai tumor kandung kemih TaT1 yang telah dilakukan hingga saat ini menggunakan klasifikasi WHO tahun 1973. Oleh karena itu, pedoman berikut ini dibuat berdasarkan versi tersebut, hingga peran prognostik sistem *grading* WHO 2004 dapat divalidasi dengan penelitian prospektif, dan kedua klasifikasi ini dapat digunakan.^{2,4}



Gambar 4.2.

Stratifikasi Tumor Berdasarkan Klasifikasi WHO 1973 dan 2004.^{5,7}

Rekomendasi

1. Diagnosa kanker kandung kemih menggunakan klasifikasi TNM dan *grading* WHO.
2. Untuk *grading* kanker kandung kemih dapat digunakan modifikasi *grading* WHO tahun 2004.
3. Diagnosa patologi anatomi harus mencantumkan salah satu sistem *grading*, baik WHO tahun 1973 dan 2004

Daftar Pustaka

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1435-48.
3. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
4. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol*. 2011;59:997-1008.
5. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: Kleihues P, Sobin LH, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: WHO Publications; 2004.
6. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889-98.
7. May M, Brookman-Amissh S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in Non-invasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010 May;57(5):850-8.

BAB 5

STRATIFIKASI PASIEN KANKER KANDUNG KEMIH

Penatalaksanaan kanker kandung kemih secara umum dibagi berdasarkan derajat invasif tumor menjadi KKKNIO/NMIBC dan KKKIO/MIBC. KKKNIO/NMIBC diartikan sebagai tumor papiler yang terbatas hanya pada mukosa (Ta) atau tumor yang hanya menginvasi lamina propria (T1), sedangkan KKKIO/MIBC adalah tumor yang menginvasi lapisan otot atau lapisan yang lebih dalam.¹

Stratifikasi Pasien dalam Kelompok Berisiko

Dalam memprediksi risiko jangka pendek dan jangka panjang tingkat rekurensi dan progresi penyakit pada pasien, *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) dan *Genito-Urinary Cancer Group* (GUCCG) telah membuat tabel sistem penilaian dan risiko.^{1,2}

Sistem penilaian ini didasarkan pada enam faktor klinis dan patologis yang paling signifikan, yaitu :^{1,2}

1. Jumlah tumor
2. Diameter ukuran tumor
3. Kategori tumor (T)
4. *Grade* tumor
5. Tingkat rekurensi sebelumnya
6. Terdapat CIS secara bersamaan.

Tabel 5.1. Faktor – Faktor Penilaian Rekurensi dan Progresi.²

Faktor	Rekurensi	Progresi
Jumlah Tumor		
Tunggal	0	0
2-7	3	3
> 8	6	3
Diameter tumor		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Tingkat rekurensi sebelumnya		
Primer	1	0
≤ 1 rekurensi/tahun	2	2
> 1 rekurensi/tahun	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Bersamaan dengan CIS		
Tidak	0	0
Ya	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Nilai total	0-17	0-23

Catatan: kalkulator elektronik tabel tersedia di <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

Tabel 5.2. Probabilitas Tingkat Rekurensi Berdasarkan Nilai Total Rekurensi.²

Nilai Rekurensi	Derajat	Probabilitas rekurensi pada tahun pertama		Probabilitas rekurensi pada tahun ke - 5	
		%	(95% CI)	%	(95 CI)
0	Rendah	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	Sedang	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	Tinggi	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17		61	(55-67)	78	(73-84)

Tabel 5.3.
Probabilitas Tingkat Progresi Berdasarkan Nilai Total Progresi.²

Nilai Progresi	Derajat	Probabilitas progresi pada tahun pertama		Probabilitas progresi pada tahun ke - 5	
		%	(95% CI)	%	(95 CI)
0	Rendah	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1,7)
2-6	Sedang	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	Tinggi	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23		17	(10-24)	45	(35-55)

Berdasarkan faktor-faktor prognostik yang tersedia, khususnya data dari tabel risiko, EORTC, pasien distratifikasi menjadi tiga kelompok risiko yang dapat membantu menentukan jenis terapi (tabel 5.4).^{1,3}

Tabel 5.4 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Kelompok³

Kategori risiko	Definisi
Tumor risiko rendah	Tumor primer, tunggal, Ta, G1, < 3 cm, tidak terdapat CIS
Tumor risiko sedang	Semua kasus antara kategori sedang dan berat
Tumor risiko tinggi	Semua tumor berikut: Tumor T1 Tumor G3 (grade tinggi) CIS Tumor Ta G1G2 yang banyak, rekuren, dan berukuran besar (> 3 cm) (semua kondisi harus dipastikan pada saat pemeriksaan)
Subgrup dari tumor berisiko tinggi	T1G3 yang terjadi bersamaan dengan CIS kandung kemih T1G3 ukuran besar dan/atau ganda, T1G3 dengan CIS pada uretra prostat, varian karsinoma urotelial mikropapiler

Rekomendasi

1. Penatalaksanaan kanker kandung kemih berdasarkan invasi ke lapisan kandung kemih.
2. Stratifikasi risiko rekurensi dan progresi menentukan pilihan penatalaksanaan dan pemantauan pasca tindakan.

Daftar Pustaka

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn B.V, Comperat E et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*.2013 Oct;64(4):639-53.
2. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
3. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011 Dec;186(6):2158-67.
4. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.

BAB 6

TATALAKSANA KANKER KANDUNG KEMIH NON INVASIF OTOT (KKKNIO/NMIBC)

6.1 Instilasi Kemoterapi Intravesika

Walaupun TUR-BT dapat mengeradikasi tumor secara komplit, tumor ini dapat mengalami rekurensi yang tinggi dan progresi menjadi KKKIO/ MIBC.^{1,2} Oleh karena itu, perlu untuk mempertimbangkan terapi adjuvan pada semua pasien.

6.1.1 Instilasi Kemoterapi Pasca Operasi

Instilasi kemoterapi langsung pasca operasi telah terbukti dapat menghancurkan sisa sel tumor setelah tindakan TUR-BT dan memiliki efek ablasi pada sisa sel tumor di lokasi reseksi dan pada tumor-tumor kecil yang tidak terlihat.^{3,4} Instilasi langsung kemoterapi setelah TUR-BT dapat mengurangi tingkat rekurensi sebesar 11,7% dibandingkan dengan TUR-BT saja.^{5,6} Instilasi langsung paling efektif pada tumor risiko rendah. *Mitomycin C* (MMC), epirubicin, dan doxorubicin memiliki efek yang menguntungkan, namun efektifitas ketiga obat ini belum pernah dibandingkan.⁶

Instilasi ulangan dapat mengurangi rekurensi yang berasal dari implantasi tumor.^{4,7,8} Pencegahan implantasi sel tumor harus dimulai dalam jam-jam awal setelah TUR BT. Dalam beberapa jam, sel-sel akan tertanam kuat dan dilindungi oleh matriks ekstraselular.^{9,11} studi-studi saat ini, menganjurkan pemberian instilasi langsung dalam waktu 24 jam setelah TUR-BT. Untuk memaksimalkan efektivitas instilasi langsung, sebaiknya instilasi diberikan sedini mungkin, yaitu di ruangan pemulihan atau bahkan di ruang operasi.

Instilasi kemoterapi langsung pasca operasi tidak boleh dilakukan pada kasus dengan atau dicurigai perforasi intra atau ekstrapéritoneal dan perdarahan yang membutuhkan irigasi kandung kemih.¹²

Kemoterapi yang diberikan biasanya *Mitomycin C* 40 mg yang dilarutkan dalam aquades 40 ml dan dipertahankan selama 1 sampai 2 jam. Setelah itu irigasi kandung kemih bisa dilakukan kembali.¹³

6.1.2 Instilasi Kemoterapi Intravesika Lanjutan

Kebutuhan untuk instilasi kemoterapi intravesika lanjutan tergantung pada stratifikasi risiko pasien. Pada pasien berisiko rendah, instilasi langsung tunggal mengurangi risiko rekurensi dan dianggap sebagai pengobatan standar.^{5,14} Sebelum rekurensi berikutnya, tidak ada pengobatan yang harus diberikan.

Untuk kanker kandung kemih risiko rendah setelah dilakukan TUR-BT dapat dilakukan instilasi langsung 1 kali, dan untuk risiko menengah sampai tinggi dapat diberikan instilasi kemoterapi lanjutan sampai 8 kali yang diberikan setiap minggu.^{13,15}

6.1.3 Optimalisasi Instilasi Kemoterapi

Penyesuaian pH urin, lama waktu pemberian (maksimal 1 jam) dan penurunan ekskresi urin saat instilasi dapat mengurangi tingkat rekurensi.^{15,16} Terdapat beberapa cara yang direkomendasikan agar dapat meningkatkan konsentrasi pada urin sehingga lebih efektif dalam eradikasi sel tumor :^{15,17}

- 1) Meningkatkan dosis sampai dengan dosis optimal,
- 2) menurunkan volume pengencer,
- 3) pengosongan kandung kemih sebelum pemberian instilasi,
- 4) menurunkan produksi urin sebelum dan pada saat pengobatan dengan cara membuat pasien menjadi sedikit dehidrasi,
- 5) membuat pH urin sesuai dengan obat masing-masing.

6.2 Immunoterapi Intravesika *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)

Pemberian BCG setelah TUR-BT lebih efektif jika dibandingkan dengan TUR-BT saja atau TUR-BT dan kemoterapi intravesika untuk pencegahan rekurensi tumor dan menunda progresi tumor. Terapi BCG intravesika menyebabkan efek samping lebih signifikan jika dibandingkan dengan kemoterapi intravesika.¹⁸⁻²³ Berbeda dengan pemberian instilasi kemoterapi, pemberian BCG intravesika baru boleh diberikan 2 minggu pasca TUR-BT untuk menghindari terjadinya efek samping lokal dan sistemik.²⁴ Di Indonesia, BCG intravesika belum tersedia.

6.3 Aspek Spesifik dalam Penanganan CIS

Jika pada pemeriksaan ditemukan CIS dan dipikirkan adanya kaitan dengan KKKIO/MIBC, maka terapi yang diberikan sesuai dengan tumor invasif (KKKIO/MIBC). Deteksi CIS dengan tumor Ta & T1 meningkatkan risiko rekurensi dan progresi tumor TaT1 dan perawatan lebih lanjut harus dilakukan.^{1,24}

Diagnosis histologis CIS harus diikuti dengan perawatan lebih lanjut, baik instilasi BCG intravesika atau sistektomi radikal. Pada CIS, tidak ada kesepakatan tentang terapi yang harus dilakukan apakah terapi konservatif (Instilasi BCG intravesika) atau terapi agresif (sistektomi radikal). Tingkat kelangsungan hidup setelah sistektomi radikal awal untuk CIS sangat baik.²⁵

6.4 Kegagalan Kemoterapi Intavesika

Pasien dengan rekurensi KKKNIO/NMIBC dapat diberikan instilasi BCG, setelah pemberian kemoterapi intravesika. Jika tidak terdapat BCG, harus dilakukan *staging* ulang. Jika terbukti masih KKKNIO/NMIBC dengan kategori risiko rendah dan menengah, maka diberikan lagi instilasi kemoterapi intravesika 1 kali setiap minggu hingga 8 minggu, selanjutnya 1 kali perbulan, maksimal hingga 1 tahun.²⁶

Pada kasus dengan rekurensi berulang setelah 1 tahun kemoterapi intravesika, maka sistektomi radikal merupakan pilihan utama. Jika pasien menolak atau tidak siap untuk operasi, maka bisa dianjurkan terapi radiasi atau *bladder sparing* yang akan dijelaskan pada bagian KKKIO/MIBC.²⁶

6.5 Sistektomi Radikal untuk KKKNIO/NMIBC

Sistektomi radikal dapat diusulkan kepada pasien dengan KKKNIO/NMIBC yang berisiko tinggi mengalami progresi, seperti:^{1,27-29}

1. Tumor multipel dan atau besar (> 3 cm) T1, derajat tinggi (G3);
2. T1, derajat tinggi (G3), dan juga terdapat CIS di kandung kemih atau uretra prostatika
3. T1, G3 rekuren;
4. Varian mikropapiler dari karsinoma urothelial

Tabel 6.1 . Rekomendasi Pengobatan Tumor TaT1 Sesuai dengan Stratifikasi Risiko²

Kategori risiko	Definisi	Rekomendasi pengobatan
Tumor risiko rendah	Tumor primer, tunggal, Ta, G1, < 3 cm, tidak terdapat CIS	Instilasi kemoterapi segera tunggal
Tumor risiko sedang	Semua kasus antara kategori sedang dan berat	Instilasi kemoterapi segera diikuti oleh instilasi lanjutan , baik kemoterapi selama maksimal 1 tahun atau BCG dosis penuh selama 1 tahun
Tumor risiko tinggi	Semua tumor berikut: Tumor T1 Tumor G3 (grade tinggi) CIS Tumor Ta G1G2 yang banyak, rekuren, dan berukuran besar (> 3 cm) (semua kondisi harus dipastikan pada saat pemeriksaan)	Instilasi intravesika dosis penuh BCG untuk 1-3 tahun atau sistektomi (pada tumor risiko tertinggi)
Subgrup dari tumor berisiko tinggi	T1G3 yang terjadi bersamaan dengan CIS kandung kemih atau uretra prostatika T1G3 ukuran besar dan/atau ganda varian karsinoma urotelial mikropapiler	Sistektomi dapat dipertimbangkan
	Tumor refrakter dengan pengobatan BCG	Direkomendasikan sistektomi

Catatan : Intravesika BCG diberikan jika tersedia.

6.6 Pemantauan

Rekurensi dan progresi pada pasien dengan tumor kandung kemih perlu ditindaklanjuti. Selain itu, frekuensi dan jangka waktu sistoskopi dan pencitraan harus mencerminkan tingkat risiko pasien secara perorangan. Beberapa aspek berikut harus dipertimbangkan :^{2,30}

1. Deteksi dini KKKIO/MIBC dan rekurensi KKKNIO/NMIBC derajat tinggi sangat penting karena keterlambatan dalam diagnosis dan terapi dapat mengancam jiwa.
2. Rekurensi tumor pada kelompok berisiko rendah biasanya berupa stadium rendah dan grade rendah.
3. Sistoskopi 3 bulan pertama pasca TUR-BT adalah indikator prognostik yang sangat penting untuk rekurensi dan progresi.
4. Pada tumor risiko rendah, risiko rekurensi setelah 5 tahun bebas rekurensi rendah. Oleh karena itu tindakan sistoskopi dapat diganti dengan teknik diagnostik yang non invasif.
5. Pada tumor dengan risiko menengah atau tinggi, direkomendasikan untuk pemantauan seumur hidup.
6. Risiko rekurensi tumor saluran kemih bagian atas meningkat pada pasien tumor multipel dan berisiko tinggi.
7. Hasil pemeriksaan sitologi urin yang positif berdampak positif pada kualitas sistoskopi pemantauan yang dilakukan.

Tidak ada metode non-invasif yang dapat menggantikan peran sistoskopi. Oleh karena itu, pemantauan harus dilakukan dengan sistoskopi secara berkala.

Tabel 6.2. Rekomendasi Pemantauan pada Pasien dengan KKKNIO/NMIBC ^{2,30}

Kategori Risiko	Pemantauan
Risiko rendah	Sistoskopi 3 bulan pasca TUR-BT. Jika tumor negatif diulang setelah 9 bulan, kemudian tiap tahun selama 5 tahun.
Risiko Sedang	Pemeriksaan Sistoskopi dan sitologi urin disesuaikan dengan faktor subjektif pasien.
Risiko Tinggi	Sistoskopi dan sitologi urin 3 bulan pasca TUR-BT. Jika tumor negatif, pemeriksaan diulang tiap 3 bulan selama 2 tahun. Kemudian tiap 6 bulan sampai tahun ke-5 kemudian tiap tahun. Pemeriksaan pencitraan saluran kemih bagian atas direkomendasikan untuk dilakukan.
<p>Pada pasien dengan sitologi urin positif tanpa terlihat tumor di kandung kemih direkomendasikan untuk dilakukan biopsi acak atau biopsi dengan sistoskopi fluoresensi dan pemeriksaan untuk kecurigaan lokasi ekstrasvesika (CT urografi dan biopsi uretra prostatik).</p>	

Rekomendasi

1. Reseksi transuretra tumor kandung kemih (TUR-BT) dilakukan untuk eradikasi total KKKNIO/NMIBC.
2. Instilasi kemoterapi intravesika pasca TUR-BT diberikan dalam 24 jam pertama.
3. Terapi lanjutan kemoterapi intravesika ditentukan dari tingkat risiko rekurensi dan progresi KKKNI/NMIBC.
4. Sistektomi radikal dapat dianjurkan pada KKKNIO/NMIBC yang risiko tinggi atau refrakter terhadap instilasi kemoterapi atau imunoterapi intravesika.
5. Pemantauan berkala dengan pemeriksaan sitologi urin dan sistoskopi direkomendasikan pasca TUR-BT dan kemoterapi intravesika sesuai dengan kategori risiko.

Daftar Pusaka

1. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *European urology*. 2002;41(5):523-31.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn B.V, Comperat E et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*.2013 Oct;64(4):639-53
3. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. 1980;46(5):1158-63.
4. Brocks CP, Buttner H, Bohle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(3):1115-8.
5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 435.
6. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmang S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *The Journal of urology*. 2008;179(1):101-5; discussion 5-6.
7. Bouffloux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. The Journal of urology*. 1995;153(3 Pt 2):934-41.
8. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemioimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *European urology*. 2002;42(2):167-74.
9. Gunther JH, Jurczok A, Wulf T, Brandau S, Deinert I, Jocham D, et al. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer research*. 1999;59(12):2834-7.
10. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodavsky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *The Journal of urology*. 1986;136(2):482-6.
11. Bohle A, Jurczok A, Ardelt P, Wulf T, Ulmer AJ, Jocham D, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *The Journal of urology*. 2002;167(1):357-63.
12. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *European urology*. 2004;46(3):336-8.
13. Umbas R. Optimalisasi Penatalaksanaan kanker bulu-buli superfisial. *Indonesia Journal of Cancer*. 2009;4(1):23-8.
14. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer research*. 2001;21(1B):765-9.
15. Umbas R. Penatalaksanaan keganasan bulu-buli dalam : Oesman F. Editor. Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta : Departemen Patologi Klinik FKUI. 2010. Hal. 155-165.
16. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *The Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(8):597-604.
17. Giesbers AA, Van Helsingding PJ, Kramer AE. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *British journal of urology*. 1989;63(2):176-9.
18. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S, th Trial of the Japanese Urological Cancer Research G. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *European urology*. 2004;45(5):600-5.
19. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU international*. 2001;88(3):209-16.
20. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU international*. 2004;93(4):485-90.
21. Bohle A, Jocham D, Brock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *The Journal of urology*. 2003;169(1):90-5.
22. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2002;168(5):1964-70.
23. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(5):CD006885.
24. Birtle A, Griffith L. Multi disciplinary team guidance for managing bladder cancer. *Briths Association of Urology Surgeon (BAUS)*. 2013. p.31-33.
25. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2195-203.

26. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *European urology*. 2005;48(3):363-71.
27. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *European urology*. 2008;53(4):709-19.
28. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):881-5.
29. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *European urology*. 2012;62(1):118-25.
30. Millan-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.

BAB 7

TATALAKSANA KANKER KANDUNG KEMIH INVASIF OTOT (KKKIO/MIBC)

Kanker kandung kemih invasif otot (KKKIO/MIBC) merupakan suatu keadaan yang memerlukan tatalaksana multimodalitas, multidisiplin serta pemantauan jangka panjang. KKKIO/MIBC memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan KKKNIO/NMIBC. Beberapa hal yang harus didiskusikan dengan pasien sebelum ditentukan tindakan definitif adalah angka harapan hidup, kondisi kesehatan, kesiapan mental pasien untuk diberikan terapi, preferensi pasien, efek samping tindakan, dan pengaruh tindakan terhadap kualitas hidup.^{1,2}

7.1 Sistektomi Radikal

Sistektomi radikal merupakan standar baku penatalaksanaan KKKIO/MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0. Indikasi lain adalah KKKNIO/NMIBC yang berulang dengan risiko tinggi, resisten BCG, Tis, T1G3 dan penyakit papiler ekstensif yang tidak dapat dikontrol dengan TUR-BT dan terapi kemoterapi intravesika. Penundaan tindakan sistektomi radikal sejak awal diagnosis dapat mempengaruhi *outcome*, *recurrence free survival*, *overall survival*, maupun pemilihan tipe diversifikasi urin. Dari beberapa penelitian, penundaan tindakan radikal sistektomi lebih dari 90 hari dapat meningkatkan risiko progresi dan mortalitas pada pasien dengan KKKIO/MIBC.^{1,3-5}

Pada sistektomi radikal juga dilakukan diseksi KGB regional. Hingga saat ini luasnya diseksi KGB masih menjadi kontroversi. Seberapa luas diseksi KGB dilakukan dapat dilihat dari dua aspek, yaitu terapeutik dan atau instrumen *staging*. Saat ini, telah dibuat kategori luas diseksi KGB pada pasien kanker kandung kemih (*standard* dan

extended). Diseksi KGB *standard* dilakukan dengan mengangkat seluruh jaringan KGB sampai / termasuk bifurkasio iliaka komunis (dengan ureter sebagai batas medial), iliaka interna, presakral dan iliaka eksterna. Diseksi KGB *extended* meliputi diseksi KGB *standard* ditambah diseksi seluruh KGB pada regio bifurkasio aorta dan iliaka komunis medial dari persilangan dengan ureter dengan batas lateral adalah saraf genitofemoral, kaudal dari vena sirkumfleksus iliaka, ligamentum lacuna dan KGB Cloquet.⁶⁻⁸

Di RSCM, sampai saat ini angka morbiditas dini pasca radikal sistektomi mencapai 60% sama dengan sejumlah penelitian yang serupa, sedangkan angka mortalitas dini cukup tinggi, mencapai 11%.⁹

7.2 Diversi Urin

Diversi urin atau pengalihan aliran diperlukan setelah tindakan sistektomi. Dari sudut pandang anatomi, terdapat tiga alternatif organ atau sistem yang digunakan untuk pengalihan urin :^{1,10}

1. *Abdominal diversion* : *ureterocutaneostomy, ileal atau colonic conduit.*
2. *Urethral diversion* : *orthotopic urinary diversion neobladder, (orthotopic-bladder substitution).*
3. *Rectosigmoid diversion* : *uretero (ileo-) rectostomy.*

7.3 Komorbiditas

Evaluasi komorbiditas dapat menjadi indikator harapan hidup dan prognostik pada pasien KKKIO/MIBC. Terdapat beberapa penilaian komorbiditas, salah satunya adalah Indeks Komorbiditas Charlson yang digunakan secara luas pada pasien kanker kandung kemih invasif.¹

Tabel 7.1. Indeks Komorbiditas Charlson¹

Penilaian	Kondisi
1 Poin	1. Usia 50-60 Tahun 2. IMA (<i>Infark Miokard Acute</i>) 3. Gagal Jantung 4. Insufisiensi Vaskuler Perifer 5. Penyakit Serebrovaskuler 6. Demensia 7. Penyakit Paru Kronis 8. Penyakit Jaringan Ikat 9. Ulkus 10. Penyakit Liver Ringan 11. Diabetes
2 Poin	1. Usia 61-70 Tahun 2. Hemiplegia 3. Penyakit Ginjal Sedang – Berat 4. Diabetes Dengan Kerusakan Organ 5. Tumor
3 Poin	1. Usia 71-80 Tahun 2. Penyakit Liver Sedang – Berat
4 Poin	Usia 81-90
5 Poin	Usia >90 Tahun
6 Poin	Tumor Metastasis dan AIDS

Interpretasi :

1. Hitung Skor Charlson atau Indeks = i
 Jumlahkan semua point = i

2. Hitung Probabilitas Charlson
 - a. Hitung $Y=10^{(i \times 0.9)}$
 - b. Hitung $z = 0.983^Y$ (z = angka harapan hidup 10 tahun)

Perhitungan juga dapat dilakukan dengan menggunakan kalkulator pada website : http://touchcalc.com/calculators/cci_js

7.4 Kemoterapi Neo Ajuvan

Kemoterapi neo ajuvan direkomendasikan pada kasus T2-T4a cN0 dan harus dalam kombinasi berbasis *Cisplatin* untuk karsinoma jenis urotelial. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan kondisi yang tidak baik ($PS \geq 2$), kemoterapi neo ajuvan tidak direkomendasikan.¹

Penggunaan kemoterapi neo ajuvan sebelum tindakan sistektomi radikal dapat meningkatkan angka harapan hidup 5 tahun (*5-years survival rate*) sekitar 5-10%. Beberapa kemoterapi yang diteliti adalah GemCis (Gembicatin, Cisplatin), MVA(E)C (Metotreksat, Vinblastin, Adriamicin (Epirubicin), dan Cisplatin) CMV (Cisplatin, Metotreksat, Vinblastin), CM (Cisplatin, Metotreksat), Cisplatin/ Adriamicin, Cisplatin / 5-Fluorourasil (5-FU), dan CarboMV (Carboplatin, Metotreksat, Vinblastin). Saat ini, belum terdapat kesepakatan tentang regimen dan lama pemberian kemoterapi neo ajuvan tetapi pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa setelah 2 siklus pemberian kemoterapi neo ajuvan menunjukkan adanya respon melalui pemeriksaan MRI.^{1,11,12}

Pemberian kemoterapi neo ajuvan dapat mengeradikasi mikro metastasis dan menurunkan *staging* tumor. *Over-treatment* dari kemoterapi neo ajuvan pada pasien yang tidak menunjukkan respon dapat mengakibatkan penundaan operasi dan dapat mempengaruhi *outcome*. Oleh karena itu, apabila terjadi progresi kanker kandung kemih dalam pemberian kemoterapi neo ajuvan, maka kemoterapi harus dihentikan.¹

7.5 Kemoterapi Ajuvan

Kemoterapi ajuvan setelah sistektomi radikal pada pasien T3-T4 dengan keterlibatan kelenjar getah bening, dan tanpa adanya metastasis secara klinik masih diperdebatkan.^{13,14} Kemoterapi ajuvan memiliki respon

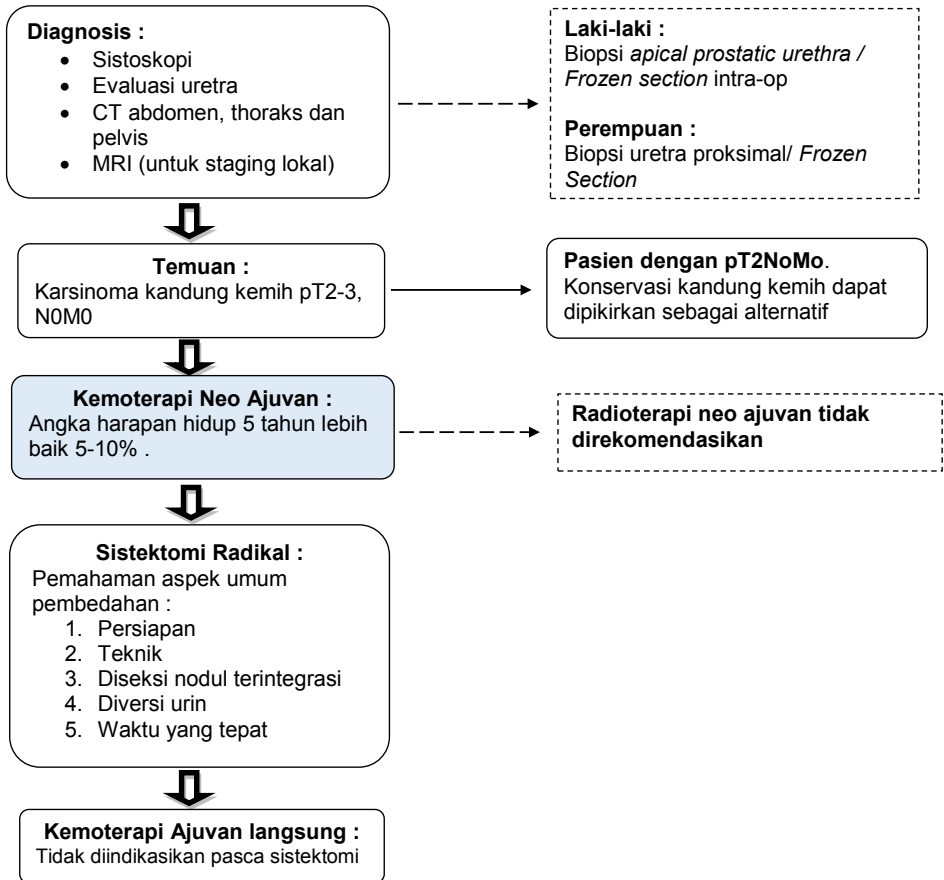
yang baik apabila diberikan pada pasien dengan ECOG < 2 dan tanpa adanya metastasis pada daerah abdomen.¹⁴ Pasien dengan tumor < T2 atau lebih rendah dan tanpa keterlibatan kelenjar getah bening dan dipertimbangkan sebagai risiko rendah tidak diperlukan untuk diberikan kemoterapi ajuvan.¹⁵

Beberapa kombinasi kemoterapi seperti CMV (Cisplatin, Metotreksat, Vinblastin), CISCA (Cisplatin, Siklofosamid, and Adriamicin), MVA(E)C, CM, dan GemCis digunakan dalam berbagai penelitian. Belum terdapat bukti yang cukup mengenai efektifitas pemberian kemoterapi ajuvan dalam meningkatkan angka harapan hidup lima tahun dan menurunkan angka mortalitas. Oleh karena itu kemoterapi ajuvan belum direkomendasikan sebagai terapi rutin pasca radikal sistektomi. Pada kasus non-urotelial kemoterapi ajuvan juga belum direkomendasikan dengan pertimbangan kurangnya efektifitas dan kemungkinan *over-treatment*.^{1,15}

7.6. Radioterapi Neoajuvan

Beberapa penelitian retrospektif menunjukkan radioterapi neo ajuvan yang diberikan selama 4-6 minggu dengan dosis 45-50 Gy dapat menurunkan *staging* tumor saat sistektomi radikal. Akan tetapi, penelitian ini bersifat retrospektif dan terdapat bias. Pemberian radioterapi neo ajuvan tidak meningkatkan angka keselamatan pasca sistektomi radikal. Walaupun teknik radioterapi modern terus dikembangkan akan tetapi masih perlu dilakukan banyak penelitian yang berkaitan dengan peran radioterapi neo ajuvan. Oleh karena itu sampai saat ini peran radioterapi neo ajuvan belum disarankan pada kasus KKKIO/MIBC.

1,10,16



Gambar 7.1

Diagram Tatalaksana Kandung Kemih Urotelial T2-T4ab N0M0¹

7.7 Sitektomi Parsial

Sistektomi parsial diindikasikan pada pasien dengan lesi soliter dengan batas yang jelas, dapat dilakukan eksisi dengan tepi bebas tumor 2 cm, pada pasien tanpa keterlibatan CIS. Oleh karena itu, sistektomi parsial umumnya direkomendasikan pada lesi di daerah *dome* (atap) kandung kemih. Sistektomi parsial merupakan kontraindikasi relatif pada tumor yang tumbuh pada daerah trigonum atau leher kandung kemih.^{9,15}

Diseksi KGB bilateral harus dilakukan dan meliputi KGB iliaka interna dan eksterna serta obturator.^{9,14} Data di RSCM dan RS Dharmais selama 10 tahun dari Januari 1995 sampai dengan Desember 2004 didapatkan 4 pasien (1,2%) yang dilakukan sistektomi parsial. Tindakan ini jarang dilakukan karena hanya dianjurkan pada beberapa keadaan diantaranya pasien dengan ukuran tumor relatif kecil, tumor dalam divertikel, atau pada penderita dengan usia lanjut serta keadaan yang kurang baik untuk tindakan operasi ekstensif.¹⁷

7.8 Bladder Sparing Treatment

Penatalaksanaan ini ditujukan pada kasus pasien yang menolak atau tidak cocok dilakukan radikal sistektomi. Penatalaksanaan ini bersifat multimodalitas yang terdiri dari TUR-BT, radioterapi dan kemoterapi. TUR-BT bertujuan untuk menghilangkan massa tumor sampai tumor tidak terlihat. Radioterapi yang diberikan bersifat kuratif, yaitu 60-66 Gy. Kemoterapi yang diberikan dapat berupa regimen MVAC atau GemCis (Gemcitabin – Cisplatin).^{18,19}

7.9 Kualitas Hidup

Penilaian kualitas hidup pada pasien KKKIO/MIBC meliputi kondisi fisik, psikis, emosional, dan fungsi sosial. Saat ini, belum ada studi yang menilai tentang hubungan KKKIO/MIBC dengan parameter kualitas hidup. Beberapa penelitian menggunakan *Health Related Quality of life* (HRQOL) dalam menilai kualitas hidup pasien kanker kandung kemih. Beberapa variabel penting seperti usia pasien, status mental, dan jenis kelamin masih jarang dipertimbangkan. Hal ini cukup sulit karena toleransi terhadap gejala pada setiap individu berbeda.^{1,20}

Pemilihan tipe diversifikasi urin dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dimana pada pasien dengan *ileal conduit* memiliki kualitas hidup lebih rendah dibandingkan dengan *orthotopic substitution*. Begitu juga dengan kanker kandung kemih dengan metastasis maupun non

kuratif, dimana kualitas hidup akan rendah karena hubungan dengan terdapatnya masalah berkemih, perdarahan, nyeri, dan gangguan sosial maupun kehidupan seksual.^{1,21}

7.10 Pemantauan

7.10.1 Pasca Sistektomi Radikal :¹

1. Pemeriksaan elektrolit setiap 3 - 6 bulan selama dua tahun dan selanjutnya sesuai gejala klinis.
2. Pemeriksaan radiologi thoraks, abdomen dan pelvis setiap 3 - 12 bulan selama dua tahun.
3. Jika menggunakan diversifikasi urin dengan segmen usus halus, dilakukan monitoring defisiensi B12 dilakukan per tahun.

7.10.2 Pasca *Bladder Sparing Treatment* :¹

Sama dengan pasca sistektomi radikal ditambah : sistoskopi dan sitologi urin dan/ atau biopsi acak setiap tiga sampai enam bulan selama 2 tahun selanjutnya dilakukan pemantauan setiap 6-12 bulan.

Tabel 7.2 Pemantauan pada pasien dengan KKKIO/MIBC²²

Pemeriksaan		Jangka waktu (bulan) setelah sistektomi								
		3	6	12	18	24	30	36	48	60
<pT1	USG Ginjal	X								
	Foto / CT/ MRI thoraks /abdomen + saluran kemih atas (urografi)*			X		X		X	X	X
	Laboratorium**, analisa urin, dan kultur	X	X	X		X		X	X	X
pT2	USG Ginjal	X								
	Foto / CT/ MRI thoraks /abdomen + saluran kemih atas (urografi)*		X***	X	X***	X		X	X	X
	Laboratorium**, analisa urin, dan kultur	X	X	X		X		X	X	X
>pT3 dari N+	USG Ginjal	X								
	Foto / CT/ MRI thoraks /abdomen + saluran kemih atas (urografi)*	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Laboratorium**, analisa urin, dan kultur	X	X	X		X	X	X	X	X

* Pemeriksaan CT atau MRI thoraks dilakukan jika terdapat indikasi. Jika CT urografi abnormal atau sitologi urin positif, pengambilan sampel ulang harus dilakukan.

** Kimia darah termasuk serum kreatinin atau fungsi ginjal dan analisa gas darah (Analisa gas darah dilakukan bila terdapat indikasi)

*** T2a,NOMO dan atau Karnofsky < 100%

Rekomendasi

1. Sistektomi radikal merupakan standar baku penatalaksanaan KKKIO/MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0.
2. Kemoterapi neo adjuvan direkomendasikan pada kasus T2-T4a cN0 dan harus dalam kombinasi Cisplatin untuk karsinoma jenis urotelial.
3. Penatalaksanaan *bladder sparing* ditujukan pada kasus pasien yang menolak atau tidak cocok dilakukan sistektomi radikal. Penatalaksanaan ini bersifat multimodalitas yaitu TUR-BT, radioterapi dan kemoterapi.

Daftar Pustaka

1. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, De Santis M, Gakis G, Lebre T et al. Guidelines on muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology. 2013
2. Supit W, Umbas R, Mochtar CA. Survival of Patient with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder in Indonesia : A Single Institution Review. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2011. 12;549-553.
3. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol 2003 Oct;170(4 Pt 1):1085-7.
4. Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol 2003 Jan;169(1):110-5; discussion 115.
5. Supit W, Mochtar C.A, Umbas R. Outcomes of Radical Cystectomy and Bladder Preservation Therapy for Muscle-Invasive Transitional Cell Carcinoma of The Urinary Bladder. 2014 (Accepted for Publication in Asian Journal of Surgery)
6. Stein JP. The role of lymphadenectomy in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Curr Oncol Rep 2007 May;9(3):213-21.
7. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, et al. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study—a single center experience. J Urol 2004 Nov;172(5 Pt 1):1818-21.
8. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? Eur Urol 2012 Feb;61(2):243-4.
9. Masfar IW, Mochtar CA, Umbas R. Morbiditas dan mortalitas dini pasca sistektomi radikal pada kanker buli-buli di RSCM 1999-2009. Indonesian Journal of Cancer. 2010. Vol. 4(4);131-5.
10. Umbas R, Penatalaksanaan keganasan buli-buli dalam : Oesman F. Editor. Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta : Departemen Patologi Klinik FKUI. 2010. Hal. 155-165.
11. Letocha H, Ahlström H, Malmström PU, et al. Positron emission tomography with L-methyl-11Cmethionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol 1994 Dec;74(6):767-74.
12. Nishimura K, Fujiyama C, Nakashima K, et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. Int Urol Nephrol 2009 Dec;41(4):869-75.
13. Cohen SM, Goel A, Phillips J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. Oncologist 2006 Jun;11(6):630-40.
14. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol 2000 Jul;11(7):851-6.
15. Clark Peter. E, Agarwal N, Biagioli Matthew. C, Eisenberger Mario. A, et al. Guidelines on Bladder Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2013
16. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, De Santis M, Gakis G, Lebre T et al. Guidelines on muscle invasive bladder cancer : Summary of the 2013 Guidelines. Eur Urol. In Press 2013.

17. Umbas R. Bladder cancer : 10 years experience from two tertiary care hospitals in Indonesia, Indones J Surgery. 2007. 35;1:17-22.
18. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. J Urol 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7
19. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Nov;39(4):937-43.
20. Wright JL, Porter MP. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer. Nat Clin Pract Urol 2007 Mar;4(3):147-54.
21. Saika T, Arata R, Tsushima T, et al; Okayama Urological Research Group. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with an ileal conduit, ureterocutaneostomy, or orthotopic urinary reservoir: a comparative questionnaire survey. Acta Med Okayama 2007 Aug;61(4):199-203.
22. Stenzl A, Witjes A, Comperat E, Cowan NC, De santis M, Kuczyk M, et al. Guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European association of urology. 2012

BAB 8

TATALAKSANA KANKER KANDUNG KEMIH METASTASIS DAN TATALAKSANA PALIATIF

8.1 Metastasis

Satu dari sepuluh kasus kanker kandung kemih (10%) telah bermetastasis saat pasien didiagnosis. Sekitar 50% dari jumlah pasien KKKIO/MIBC akan mengalami kekambuhan / *relapse* setelah tindakan sistektomi radikal. Sebanyak 30% dari pasien akan mengalami kekambuhan lokal (tidak ada metastasis) sedangkan sebagian besarnya lagi akan mengalami metastasis jauh. Data di RSCM dan RS Dharmais selama 10 tahun (1995-2004), didapatkan 32.3% penderita kanker kandung kemih dengan stadium lokal lanjut (T2 /T4a) dan 27.8% pasien dengan stadium lanjut (T4b/ N+/ M+).^{1,2} Sebelum perkembangan kemoterapi yang efektif, *survival rate* dari pasien dengan metastasis jauh jarang yang melebihi 3-6 bulan.^{1,3}

Penatalaksanaan kasus kanker kandung kemih yang telah bermetastasis terdiri dari kontrol tumor lokal (pembedahan paliatif atau radioterapi) dan kemoterapi. Pasien paska radikal sistektomi yang rekuren / metastasis diberikan kemoterapi.²

8.1.1 Kemoterapi Kombinasi

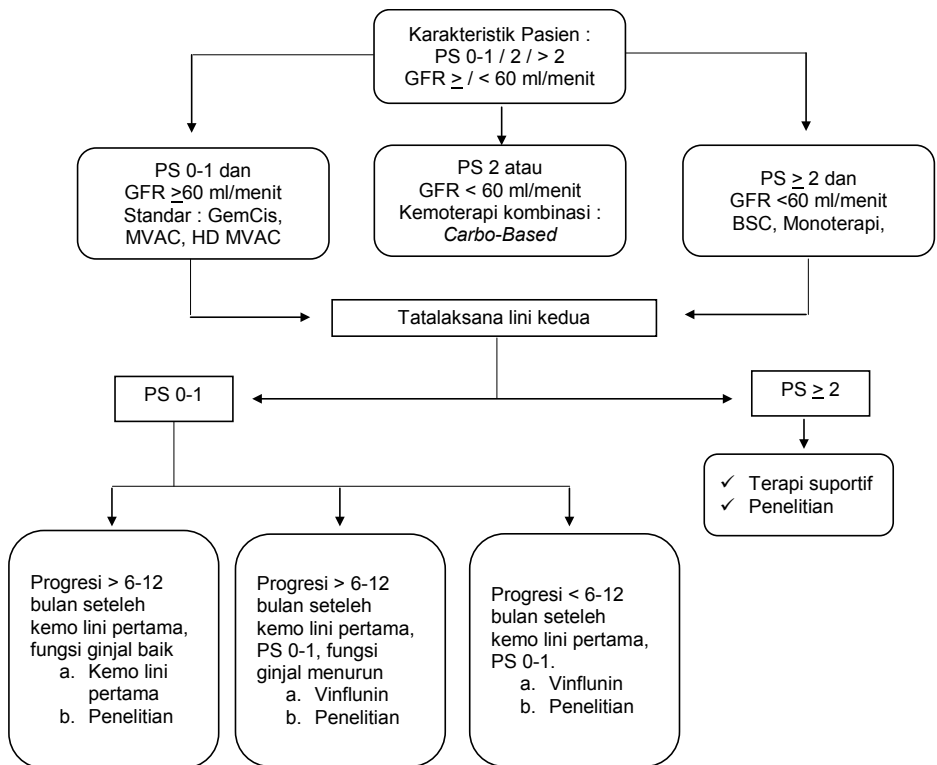
Pemberian MVAC atau GemCis memperpanjang angka ketahanan hidup sampai dengan 14 bulan jika dibandingkan dengan pemberian Cisplatin tunggal dan CISCA. Kemoterapi kombinasi MVAC memiliki efek toksisitas yang lebih dapat ditoleransi dibandingkan dengan regimen kemoterapi lain.^{1,4}

Sebanyak 50 persen pasien tidak bisa diberikan kemoterapi Cisplatin dikarenakan *performance status* (PS) yang buruk maupun

adanya gangguan fungsi ginjal. Alternatif pemberian kemoterapi ini adalah dengan memberikan M-CAVI (Metotreksat, Carboplatin dan Vinblastin) dan GemCarbo (Gemcitabin – Carboplatin) yang sudah diteliti pada pasien dengan kontraindikasi Cisplatin.^{4,5}

8.1.2 Kemoterapi Tunggal

Pada pasien dengan PS kriteria WHO 3-4 sebaiknya diberikan terapi suportif, bila kondisi masih memungkinkan dapat diberikan kemoterapi tunggal.^{1,6}



Gambar 8.1. Diagram Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Urotelial Metastasis ¹

8.2 Tatalaksana Paliatif

Saat ini terdapat beberapa pilihan dalam penatalaksanaan paliatif pada KKKIO/MIBC. Terdapat dua aspek penting dalam tatalaksana paliatif pada kanker kandung kemih diantaranya adalah pengendalian rasa nyeri dan hematuria berulang.^{1,6,7}

8.2.1 Kontrol Nyeri

Pengendalian nyeri adalah salah satu tatalaksana paling penting dalam terapi paliatif. Kenyamanan pasien menjalani sisa hidupnya adalah prioritas dalam tatalaksana paliatif.

Pada stadium T4b yang telah menginvasi pelvis atau dinding abdomen dapat dilakukan radioterapi paliatif. Radioterapi lokal diberikan pada daerah metastasis yang menimbulkan gejala nyeri tulang, kompresi medula spinalis atau saraf perifer.^{6,7}

Kontrol nyeri menggunakan konsep *stepladder* WHO dimana dapat diberikan berdasarkan nilai *Visual Analog Scale* (VAS). Tingkatan tersebut adalah ringan (VAS 1-4), sedang (VAS 5-6), dan berat (VAS 7-10).⁸

8.2.2 Kontrol Perdarahan

Kanker kandung kemih sering menyebabkan hematuria berulang yang sulit diatasi. Terdapat beberapa pilihan terapi untuk tatalaksana hematuria berulang pada pasien kanker kandung kemih. Diantaranya adalah sistektomi paliatif, diversifikasi urin, *epsilon aminocaproic acid*, formalin intravesika, irigasi aluminium, irigasi prostaglandin, tekanan hidrostatik intravesika, radioterapi, embolisasi dan perfusi mitoxantron intraarterial.⁹

8.2.2.1 Sistektomi Paliatif

Sistektomi paliatif dilakukan pada kasus hematuria berulang pada stadium lanjut.⁷

8.2.2.2 Diversi Urin

Pada pasien yang tidak dapat dilakukan sistektomi dan sudah terdapat obstruksi pada saluran kemih baik atas maupun bawah, terapi pilihan diversifikasi urin adalah nefrostomi.

8.2.2.3 Epsilon Aminocaproic Acid (EACA)

Epsilon Aminocaproic Acid (EACA) merupakan sintetik lisin yang menghambat fibrinolisis secara kompetitif yang diinduksi oleh plasminogen dan plasmin. Obat ini diberikan secara oral dan diserap secara cepat.⁹ EACA efektif untuk mengontrol hematuria dengan efek samping yang sangat jarang tetapi cukup serius. Efek samping EACA yang pernah dilaporkan diantaranya adalah miopati, rhabdomyolisis, dan gangguan fungsi ginjal dan hati.⁹⁻¹¹

8.2.2.4 Irigasi Alum Intravesika

Alum ialah aluminium amonium sulfat atau aluminium potasium sulfat yang merupakan tatalaksana intravesika pada perdarahan kandung kemih dengan cara menyebabkan presipitasi protein. Alum memiliki daya penetrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan formalin, oleh karena itu obat ini terbatas pada sel yang berada pada permukaan dan ruang interstisial yang bisa terlihat.⁹ Efek samping tersering selama irigasi alum adalah spasme otot kandung kemih dan nyeri suprapubik akibat sifat asam dari alum. Efek samping yang serius yaitu ensefalopati dan intoksikasi aluminium.^{9,12,13}

8.2.2.5 Formalin Intravesika

Pemberian formalin intravesika menyebabkan presipitasi dari protein - protein selular kandung kemih yang menyebabkan oklusi dan fiksasi pada jaringan taleangektasis dan pembuluh darah kapiler.⁹ Instilasi obat ini sangat nyeri dan memerlukan anestesi umum dan atau spinal. Kulit, vagina, dan mukosa harus diproteksi dengan menggunakan petroleum jeli (*vaseline*). Instilasi menggunakan konsentrasi yang rendah yaitu 1-2% selama 10 menit. Lama instilasi dibatasi dan tidak boleh lebih dari 15 menit karena efek samping yang bisa ditimbulkan. Efek samping dari pemberian formalin intravesika yaitu gagal ginjal (sangat tinggi), stenosis ureter, hidronefrosis, dan refluks vesiko ureter.^{14,15}

8.2.2.6 Prostaglandin Intravesika

Prostaglandin dapat menyebabkan konstriksi sel-sel otot polos dan agregasi trombosit. Dalam satu studi, efektifitas dan efek samping prostaglandin intravesika sama dengan irigasi alum intravesika. Instilasi prostaglandin dilakukan menggunakan kateter *three-way* dengan cara memberikan 50 ml *carboprost tromethamine* dengan konsentrasi 4-8 mg/L ke dalam kandung kemih selama satu jam. Kemudian pemberian dengan dosis yang sama diulang dan dipertahankan selama satu jam, setelah itu, kandung kemih diirigasi dengan normal salin. Pemberian ini dapat diulang selama 4 kali dalam sehari. Alternatif pemberian prostaglandin juga dapat dilakukan dengan irigasi kontinu 100 ml/jam selama 10 jam dengan konsentrasi 8-10 mg/L pada kandung kemih. Prostaglandin intravesika memiliki keterbatasan diantaranya biaya tinggi, kurangnya ketersediaan dan sulitnya metode penyimpanan. Oleh karena itu, prostaglandin intravesika direkomendasikan sebagai alternatif jika irigasi alum intravesika tidak berhasil.⁹

8.2.2.7 Embolisasi Selektif

Saat ini, metode embolisasi selektif digunakan secara luas untuk tatalaksana hematuria persisten yang disebabkan oleh kanker kandung kemih.⁹ Prinsipnya adalah penyumbatan pembuluh darah yang memasok nutrisi ke sel kanker. Insidensi efek samping dan komplikasi yang serius pada embolisasi selektif rendah. Terapi ini tidak dianjurkan untuk trauma pelvis berat karena dapat menyebabkan nekrosis jaringan atau organ yang diperdarahi oleh arteri yang di embolisasi. Terapi ini juga dapat menyebabkan nyeri pada bagian gluteal dan gangguan berkemih.¹⁶⁻¹⁹

Rekomendasi

1. Kemoterapi diberikan pada pasien yang telah mengalami metastasis.
2. Kemoterapi kombinasi disarankan pada pasien yang memiliki status performa yang masih baik.
3. Dua aspek penting dalam tatalaksana paliatif pada kanker kandung kemih adalah pengendalian rasa nyeri dan hematuria berulang
4. Pertimbangkan nefrostomi bila terjadi obstruksi saluran kemih akibat tumor.

Daftar Pustaka

1. Witjes J.A, Comperat E, Cowan N.C, De Santis M, Gakis G, Lebre T et al. Guidelines on muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology. 2013
2. Umbas R. Bladder cancer : 10 years experience from two tertiary care hospitals in Indonesia, Indones J Surgery. 2007. 35;1:17-22.
3. Bellmunt J, Guillem V et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, andgemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium.Spanish Oncology Genitourinary Group. J Clin Oncol. 2000; 18(18): 3247-55
4. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009 Nov 20;27(33):5634-9.

5. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/ Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2012 Jan 10;30(2):191-9.
6. Clark Peter. E, Agarwal N, Biagioli Matthew. C, Eisenberger Mario. A, et al. Guidelines on Bladder Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2013
7. Birtle A, Griffith L. Multi disciplinary team guidance for managing bladder cancer. Britihs Association of Urology Surgeon (BAUS). 2013. p.56-58.
8. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults.2014. (cited 2014 January) Available from :<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>
9. Abt D, Bywater M, Engeler DS, Schmid HP. Therapeutic options for Intractable hematuria in advanced bladder cancer. *International Journal of Urology*.2013 Feb 10;20:651-660
10. Stefanini M, English HA, Taylor AE. Safe and effective, prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. *J. Urol.* 1990; **143**: 559–61.
11. Biswas CK, Milligan DA, Agte SD, Kenward DH, Tilley PJ. Acute renal failure and myopathy after treatment with aminocaproic acid. *Br. Med. J.* 1980; 28: 115–16.
12. Ostroff EB, Chenault OW Jr. Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage. *J. Urol.* 1982; 128: 929–30.
13. Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG, Vaidyanathan S, Goswami AK, Sen TK. Intravesical irrigation with alum for the control of
14. Whittaker JR, Freed SZ. Effects of formalin on bladder urothelium. *J. Urol.* 1975; 114: 866–70.
15. Kumar S. Effect of intravesical formalin on the urothelium. *Br. J. Urol.* 1979; 51: 375–7.
16. Hietala SO. Urinary bladder necrosis following selective embolization of the internal iliac artery. *Acta Radiol. Diagn.* 1978; 19: 316–20.
17. Sieber PR. Bladder necrosis secondary to pelvic artery embolization: case report and literature review. *J. Urol.* 1994; 151: 422.
18. Yasumura K, Ikegami K, Kamohara T, Nohara Y. High incidence of ischemic necrosis of the gluteal muscle after transcatheter angiographic embolization for severe pelvic fracture. *J. Trauma* 2005; 58: 985–90.
19. Auerbach AD, Rehman S, Kleiner MT. Selective transcatheter arterial embolization of the internal iliac artery does not cause gluteal necrosis in pelvic trauma patients. *J. Orthop. Trauma* 2012; 26: 290–5.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Tabel 1.

Eastern Cooperatives Oncology Group (ECOG) Performance Status^{1,2}

Tingkat	Keterangan
0	Dapat aktif sepenuhnya dan mampu melakukan semua pekerjaan seperti sebelum waktu sakit tanpa keterbatasan.
1	Terbatas secara fisik untuk melakukan aktivitas berat tetapi dapat rawat jalan dan mampu melaksanakan aktivitas yang sifatnya ringan atau menetap, misalnya, pekerjaan rumah dan pekerjaan kantor.
2	Dapat rawat jalan dan mampu melakukan perawatan diri tetapi tidak mampu melaksanakan setiap aktivitas sehari-hari > 50% dari waktu bangunnya.
3	Hanya mampu melakukan sebatas perawatan diri, terbatas pada tempat tidur atau kursi > 50% dari waktu bangunnya.
4	Cacat dan tidak dapat melakukan perawatan diri, dan hanya terbatas pada tempat tidur atau kursi.
5	Meninggal

Lampiran 2

Tabel 2. WHO Performance Status

Tingkat	Keterangan
0	Asimtomatik.
1	Simptomatik tetapi dapat rawat jalan.
2	Simptomatik dan < 50 % aktivitas dilakukan di tempat tidur.
3	Simptomatik dan > 50 persen aktivitas dilakukan di tempat tidur tetapi dapat meninggalkan tempat tidur untuk beberapa aktivitas tertentu.
4	Tidak dapat meninggalkan tempat tidur untuk beberapa aktivitas tertentu.
5	Meninggal.

Lampiran 3

Tabel 3. Karnofsky Performance Status^{2,3}

Tingkat	Keterangan
100	Normal, tidak ada keluhan.
90	Dapat melakukan aktivitas normal, terdapat tanda dan gejala ringan dari penyakit.
80	Dapat melakukan aktivitas normal dengan usaha.
70	Dapat melakukan perawatan diri tetapi tidak dapat melakukan aktivitas normal dan aktivitas sehari-hari.
60	Mebutuhkan bantuan sesekali, tapi mampu merawat sebagian besar kebutuhannya.
50	Mebutuhkan bantuan yang cukup dan membutuhkan perawatan medis yang sering.
40	Cacat dan membutuhkan perawatan yang khusus dan bantuan.
30	Cacat berat dan rawat inap diindikasikan pada pasien ini.
20	Sakit berat dan harus dilakukan rawat inap dan terapi suportif.
10	Penyakit terminal.
0	Meninggal.

Lampiran 4

Tabel 4. Langkah-Langkah Penanganan Nyeri WHO.⁴

VAS	Derajat	Tatalaksana	Keterangan
1-3	Ringan	<p>Bukan golongan narkotik :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acetaminofen 650mg tiap 4 jam atau 2. ASA 650mg tiap 4 jam atau 3. Ibuprofen 400mg tiap 4 jam atau 4. NSAID lainnya 5. Plus Ajuvan* 	
4-6	Sedang	<p>Tambahkan opioid lemah :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acetaminofen 325mg + kodeine 30mg tiap 4 jam atau 2. Acetaminofen 325mg + kodeine 60mg tiap 4 jam atau 3. Acetaminophen 325/500mg + oxycodone 5mg tiap 4 jam 4. Plus Ajuvan 	<p>Pertimbangkan opioid yang lebih kuat jika nyeri tidak terkontrol dengan kombinasi ini dengan total 400mg/hari kodein atau 80mg/hari</p> <p>Oxycodone.</p>
7-10	Berat	<p>Mulai dengan opioid kuat oral :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Morfin 5-10 mg tiap 4 jam titrasi berdasarkan nyeri. 2. Dilaudid 1-4 mg tiap 4 jam titrasi berdasarkan nyeri. 3. MS. Contin atau obat <i>long acting</i> lainnya 30-60 mg tiap 9-12 jam. 4. Fentanil 25ug/jam ditambah morfin sulfat tiap 2 jam 	<p>Obat <i>short acting</i> diberikan untuk meningkatkan kemampuan dalam mengendalikan rasa nyeri. Pertimbangkan untuk memberikan dosis opioid yang lebih rendah pada pasien yang belum atau sedikit terpapar opioid dan pada pasien usia lanjut.</p>

Catatan :

* Ajuvan adalah obat yang dapat meningkatkan kemampuan non-opioid dan analgesik opioid. Contohnya : *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAID); Trisiklik anti depresan; dan obat anti konvulsan

Daftar Pustaka

1. Ken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649-655.
2. Educational Portal for Oncologist. Performance scales : Karnofsky & ECOG. (cited 2014 Januari). Available from : <http://oncologypro.esmo.org/Guidelines-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>.
3. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults.2014. (cited 2014 January) Available from :<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>
4. Karnofsky DA Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. Page 196.