



Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial



IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA
2023

Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial

Penyusun:

Ahmad Zulfan Hendri

Agus Rizal A.H. Hamid

Lukman Hakim

H.R. Danarto

Syah Mirsyia Warli

Aaron Tigor Sihombing

Alvarino Zaharuddin Ali

Suharto Wijanarko

Hendra Herman

Widiyanto Prasetyawan

Ishaq Hardiansyah

Sawkar Vijay Pramod

Samsu Hudaya



PENERBIT IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA
2023

Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial

Penulis

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

ISBN

978-623-88648-3-6

Editor

dr. Ahmad Zulfan Hendri, Sp.U(K)

dr. Agus Rizal A.H. Hamid, Sp.U(K), Ph.D.

Desain Sampul

dr. Muhammad Halim Hanindya Kusuma

Tata Letak

dr. Muhammad Anwar Irzan

Penerbit

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

Redaksi

Sekretariat Ikatan Ahli Urologi Indonesia Jl. Kramat Sentiong No. 49A

Gedung PMKI Pusat Lantai 3 DKI Jakarta 10450

Distributor

Ikatan Ahli Urologi Indonesia

Edisi ke-1, 2014

Edisi ke-2, 2023

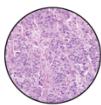
Dokumen ini hanya memberikan pedoman dan tidak menetapkan aturan / tidak menentukan standar hukum perawatan penderita.

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



Daftar Tim Panelis

Ketua:

dr. Ahmad Zulfan Hendri, Sp.U(K)
Staf Pengajar Divisi Urologi / Departemen Bedah
FK-KMK UGM-RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. Agus Rizal AH Hamid ,Sp.U(K)
Staf Pengajar Divisi Urologi / KSM Urologi
FK UI- RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Anggota:

dr. Lukman Hakim , Sp.U(K), MARS, Ph.D
Staf Pengajar Departemen / SMF Urologi
FK Unair-RSUD dr. Soetomo, Surabaya

Dr. dr. Syah Mirsya Warli, Sp.U(K)
Staf Pengajar Subbag Urologi / Departemen Bedah
FK USU-RSUP H. Adam Malik, Medan

dr. Widiyanto Prasetyawan, Sp.U(K)
Spesialis Urologi RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo
Balikpapan, Kalimantan Timur

Dr. dr. H.R. Danarto, Sp.B, Sp.U(K)
Staf Pengajar Divisi Urologi / Departemen Bedah
FK-KMK UGM-RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. Alvarino Zaharuddin Ali, SpB, SpU(K)
Staf Pengajar Subbag Urologi / Departemen Bedah
FK Unand-RSUP dr. M. Djamil, Padang

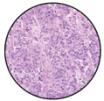
dr. Samsu Hudaya, Sp.U(K)
Staf Pengajar Departemen / SMF Urologi
RSUP Fatmawati, Jakarta

dr. Hendra Herman, Sp.U(K)
Staf Pengajar Subbag Urologi / Departemen Bedah
FKIK Unja-RSUD Raden Mattaher

dr. Muhammad Ishaq Hardiansyah, Sp.U(K)
Staf Pengajar Departemen / SMF Urologi
FK Unmul-RSUD Abdul Wahab Sjahranie, Samarinda

dr. Sawkar Vijay Pramod, Sp.U(K)
Staf Pengajar Subbag Urologi / Departemen Bedah
FK UNPAD- RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Dr. dr. Suharto Wijanarko, Sp.U(K)
Staf Pengajar Subbag Urologi / Departemen Bedah
FK UNS- RSUD Dr. Moewardi Surakarta



Kata Pengantar

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat yang diberikan sehingga penyusunan Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial ini disusun dengan tujuan menyediakan acuan bagi teman sejawat khususnya di bidang urologi untuk mengelola pasien dengan kanker kandung kemih tipe urothelial dalam pelayanan sehari-hari, serta peserta didik dokter spesialis urologi maupun mahasiswa kedokteran dalam mempelajari penyakit kanker kandung kemih tipe urothelial.

Isi dalam buku panduan ini disusun menjadi 8 bab atau bagian utama yang meliputi: pendahuluan, faktor risiko, langkah diagnostik, klasifikasi histologik dan stadium, stratifikasi pasien kanker kandung kemih, tatalaksana kanker kandung kemih non invasi otot (KKKNIO/NMIBC), , tatalaksana kanker kandung kemih invasi otot (KKKIO/MIBC), serta tatalaksana kanker kandung kemih metastasis dan tatalaksana paliatif. Masing-masing isi panduan ini telah disesuaikan dengan pedoman tatalaksana terbari secara internasional, literatur, dan penelitian terkini mengenai kanker kandung kemih tipe urothelial.

Penyusunan buku panduan ini tidak dapat lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penyusunan buku panduan ini. Kami sebagai penyusun menyadari keterbatasan kami dalam penulisan buku panduan ini, serta adanya kekurangan di dalam buku panduan ini. Sehubungan dengan hal tersebut, kami mengharapkan masukan dari berbagai pihak, terutama para pembaca buku ini, untuk perbaikan buku panduan ini ke depannya.

Terima kasih.

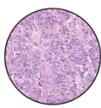
Jakarta, 14 September 2023

Ketua Tim Panelis
Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial



Daftar Isi

Halaman Judul.....	i
Daftar Tim Panelis	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vi
Bab 1 Pendahuluan	1
Bab 2 Faktor Risiko	4
Bab 3 Langkah Diagnostik	8
Bab 4 Klasifikasi Histologik dan Stadium	19
Bab 5 Stratifikasi Pasien Kanker Kandung Kemih	22
Bab 6 Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Non Invasi Otot (KKNIO/NMIBC)	24
Bab 7 Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Invasi Otot (KKIO/MIBC)	33
Bab 8 Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Metastasis dan Tatalaksana Paliatif	47
Lampiran	54



Bab 1

Pendahuluan

Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020, kanker kandung kemih merupakan jenis kanker ke-10 terbanyak di dunia dengan 573.000 kasus baru dan 213.000 kematian¹. Kanker kandung kemih paling sering dialami pada pria dibandingkan perempuan dengan insidensi sebesar 9,5 dan mortalitas sebesar 3,3 per 100.000 laki-laki dimana nilai ini 4 kali lebih banyak dibandingkan perempuan. Dalam hal prevalensi, kanker kandung kemih menempati urutan ke-6 dari seluruh jenis kanker pada pria dan menempati urutan ke-9 dalam hal kematian yang disebabkan oleh kanker².

Data dari Registri Kanker Rumah Sakit (HBCR) dari tahun 2008 sampai tahun 2012 menunjukkan bahwa mayoritas pasien kanker kandung kemih berada pada usia diatas 39 tahun (12.438 kasus, 68,3%). Sebanyak 21,8% (3.971) pasien juga berada di usia antara 20 – 39 tahun dan 9,9% (1.807) berada pada usia diantara 0-19 tahun³. Hasil ini memiliki kesamaan dengan studi yang dilakukan di RS Hasan Sadikin Bandung dimana kebanyakan pasien memiliki rata-rata usia 58,5 tahun.⁴ Laporan hasil studi dari Vivien *et al.*, pada tahun 2017 yang mengumpulkan data sebanyak 372 pasien di RS Hasan Sadikin Bandung dari tahun 2010 – 2014 menunjukkan bahwa insidensi kanker kandung kemih pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan dengan perbandingan rasio 7,8:1. Hasil ini lebih rendah jika dibandingkan dengan India sebesar 8,6:1 dan Malaysia 9,4:1⁵ namun lebih tinggi jika dibandingkan dengan Surabaya⁶ dan Nepal⁷ dengan rasio 3-4:1.

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)⁸.

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^{6,8}.

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^{6,8}. *Radical Cystectomy* (RC)/Sistektomi Radikal masih menjadi tatalaksana *standard* pada pasien KKKIO/MIBC⁹. Selain itu, studi sebelumnya juga mengembangkan teknik laparoskopik sistektomi radikal dalam penanganan kanker kandung kemih¹⁰. Studi meta-analisis tersebut melaporkan hasil bahwa Laparoskopik Sistektomi Radikal cukup aman, *feasible* dan memberikan luka operasi yang minimal sehingga bisa dipertimbangkan sebagai terapi alternatif selain Sistektomi Radikal Terbuka. Pengembangan sistektomi dengan bantuan robot juga telah dilaporkan pada studi meta analisis dari Bhavan Prasad, *et al.*¹¹. Tindakan sistektomi dengan bantuan robot juga memiliki karakteristik yang mirip dengan Sistektomi radikal terbuka dalam hal rekurensi, komplikasi mayor, kualitas hidup dan margin positif¹¹.

Terdapat beberapa pilihan teknik diversi urin yang dapat digunakan setelah prosedur sistektomi radikal, diantaranya *ureterocutaneostomy*, ileal conduit, dan *orthotopic neobladder*^{12,13}. Berdasarkan pengalaman klinis, *orthotopic neobladder* dan ileal conduit merupakan teknik diversi urin yang paling disukai oleh berbagai institusi^{13,14}. Literatur melaporkan bahwa ileal conduit merupakan teknik yang cepat, efektif, dan memiliki komplikasi minimal sehingga teknik ini menjadi teknik diversi urin yang paling banyak digunakan. Selain ileal conduit, penggunaan *orthotopic neobladder* juga dapat dipertimbangkan karena menghilangkan stoma eksternal dan memperbaiki keadaan kosmetik tanpa menurunkan luaran onkologi¹⁴. Saat ini tidak terdapat satu jenis diversi urin khusus yang direkomendasikan untuk seluruh pasien karena pemilihan jenis diversi urin perlu mempertimbangkan kondisi klinis masing-masing pasien.¹³

Daftar Pustaka

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
3. Gondhowiardjo S, Christina N, Ganapati NPD, et al. Five-Year Cancer Epidemiology at the National Referral Hospital: Hospital-Based Cancer Registry Data in Indonesia. *JCO Glob Oncol* 2021; 190–203.
4. Perix VK, Suryanti S, Sihombing AT. Five Years Facts of Bladder Cancer at West Java's Top Referral Hospital, in Indonesia. *Althea Med J* 2017; 4: 94–99.
5. Kong CH, Singam P, Hong GE, et al. Clinicopathological features of bladder tumours in a single institution in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 149–152.
6. Abdih MA, Djatisoesanto W, Hardjowijoto S. Profile of Bladder Transitional Cell Cancer in Soetomo Hospital Surabaya. *Indones J Urol* 2014; 21: 1–6.
7. Joshi HN, Makaju R, Karmacharya A, et al. Urinary bladder carcinoma: impact of smoking, age and its clinico-pathological spectrum. *Kathmandu Univ Med J* 2013; 11: 292–295.
8. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234–241.
9. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on and Metastatic Bladder Cancer. *Guidelines*.
10. Tang K, Li H, Xia D, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*; 9. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0095667.
11. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.
12. Check DK, Leo MC, Banegas MP, et al. Decision regret related to urinary diversion choice among patients treated with cystectomy. *J Urol* 2020; 203: 159–163.
13. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2021; 79: 82–104.
14. Lee RK, Abol-Enein H, Antibani W, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: Options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014; 113: 11–23.



Bab 2

Faktor Risiko

Kejadian kanker kandung kemih berkaitan dengan berbagai *modifiable risk factor*, diantaranya sebagai berikut:

2.1 Merokok

Merokok merupakan faktor resiko utama yang berperan pada lebih dari 50% insidensi kanker kandung kemih¹. Resiko merokok terhadap insidensi kanker buli lebih tinggi tiga kali lipat pada laki-laki dibandingkan perempuan, namun angka mortalitas lebih tinggi terjadi pada perempuan^{2,3}. Bahan karsinogenik dari rokok berupa hidrokarbon, 2-naphthylamine, dan nitrosamin di eksresikan melalui urine dan mengalami kontak langsung dengan mukosa kandung kemih serta diolah oleh enzim N-acetyltransferase (NAT) dan glutathione S-transferase sehingga meningkatkan resiko terjadinya keganasan⁴. Resiko terjadinya kanker kandung kemih meningkat seiring dengan intensitas dan durasi merokok. Perokok lebih dari 10 tahun dengan konsumsi lebih dari 40 batang rokok per tahun memiliki resiko lebih tinggi terjadinya tumor basal urothelial^{4,5}. Intensitas merokok juga berkorelasi dengan progresivitas dan grading tumor¹.

2.2 Pajanan Bahan Kimia

Pajanan bahan kimia karsinogenik seperti amin aromatik, polisklik aromatik, hidrokarbon yang diklorinasi, Tetrachloroethylene dan Benzopyrene merupakan faktor risiko kedua penyebab paling banyak terjadinya kanker kandung kemih. Bahan kimia pada industri percetakan, pengecatan, tekstil, logam, dan transportasi meningkatkan resiko pajanan pada pekerja. Resiko kanker kandung kemih juga meningkat pada pengguna cat rambut permanen^{6,7,8}. Paparan pekerjaan yang lebih sering terhadap asap knalpot diesel telah diusulkan sebagai faktor risiko yang signifikan.⁹

2.3 Diabetes Mellitus dan Obesitas

Diabetes mellitus dapat meningkatkan resiko karsinogenesis tumor buli melalui mekanisme resistensi insulin, hiperglikemia dan inflamasi kronis¹⁰. Pada obesitas, resistensi insulin berkaitan dengan kondisi hipoksia jaringan adiposa. Jaringan lemak yang mengalami hiperglikemia akan mengalami peningkatan proliferasi, memicu mutasi, dan meningkatkan aktivitas jaras pensiyalan yang memicu kanker. Kedua mekanisme ini menginduksi karsinogenesis pada sel yang semula sehat^{5,10}. Penggunaan OAD golongan Thiazolidinediones, yaitu Pioglitazone dan Rosiglitazone sebaiknya dihindari pada penderita kanker kandung kemih yang aktif¹¹.

2.4 Radiasi

Radiasi ion, *external beam radiotherapy* (EBRT), dan *brachytherapy* pada keganasan ginekologi dan prostat meningkatkan risiko kejadian kanker kandung kemih^{11,12,13}. Penurunan risiko dapat dilakukan dengan cara teknik penyinaran *intensity-modulated radiotherapy* (IMRT). Mengingat risiko ini, maka pada pasien-pasien ini memerlukan pemantauan jangka panjang^{11,14,15}.

2.5 Infeksi dan Iritasi Kronis Kandung Kemih

Kanker kandung kemih juga dapat terjadi akibat iritasi kronis pada mukosa kandung kemih akibat infeksi berulang, infeksi schistosomiasis dan batu buli^{15,16,17}. Insidensi terjadinya kanker kandung kemih akibat batu buli bervariasi, tergantung dengan kronisitas iritasi mukosa kandung kemih¹⁸. *Bladder Outlet Obstruction* (BOO) juga dapat menyebabkan stasis urin, sehingga menyebabkan sistitis kronis dan infeksi¹⁸. Telur schistosoma yang terperangkap di dinding sel kandung kemih akan mengeluarkan antigen serta produk metabolit lainnya, sehingga menyebabkan iritasi mekanis, inflamasi granulomatous, reaksi imunologis dan *sequela* lanjutan yang berujung terbentuknya hiperplasia sel urothelial yang merupakan lesi pre kanker^{17,20}.

2.6 Kemoterapi

Penggunaan kemoterapi Siklofosfamid, agen *alkylating* yang digunakan untuk mengobati penyakit limfoproliferatif dan penyakit nonneoplastik lainnya, berhubungan dengan terjadinya kanker kandung kemih, dengan periode laten 6 - 13 tahun^{12,21}. Akrolein adalah metabolit Siklofosfamid yang bertanggung jawab

dalam peningkatan kejadian kanker kandung kemih.^{14,15} Agen kemoterapi lain yang dapat memberi dampak serupa adalah Melphalan dan Thiotepa^{21,22}.

2.7 Faktor Diet

Jumlah *intake* cairan harian hubungannya dengan kejadian kanker kandung kemih masih belum jelas, tetapi mengkonsumsi air yang terkontaminasi arsenik dan air berklorin meningkatkan resiko kanker kandung kemih⁶. Diet Barat (tinggi lemak jenuh) dan makanan organ memiliki potensi untuk meningkatkan risiko BC dalam analisis meta terbaru^{23,24}. Dampak dari peningkatan konsumsi buah telah diusulkan untuk mengurangi risiko BC. Efek ini telah terbukti signifikan hanya pada wanita (HR: 0,92, 95% CI: 0,85–0,99)²⁵. Konsumsi teh yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan penurunan risiko BC, tetapi hanya pada pria dengan interaksi dengan merokok tembakau, sehingga membuat efek perlindungan senyawa ini diragukan²⁶.

2.8 Genetik

Riwayat keluarga tampaknya memiliki dampak yang sedikit²⁷. Hingga saat ini, belum ada perubahan genetik yang relevan secara klinis yang terkait dengan Kanker Kandung Kemih (BC). Kecondongan genetik mungkin menyebabkan kerentanan yang lebih tinggi terhadap faktor risiko lain, dan dengan demikian menjelaskan berkumpulnya kasus BC dalam keluarga, terutama pada kerabat tingkat pertama dan kedua (hazard ratio [HR]: 1,69; 95% CI: 1,47–1,95) yang baru-baru ini juga dikonfirmasi²⁸⁻³⁵. Sebuah studi terbaru mengidentifikasi tiga polimorfisme nukleotida tunggal yang terkait dengan perkembangan NMIBC agresif³⁶. Saat ini, belum ada bukti yang cukup untuk mendukung skrining genetik untuk BC^{28-31,36}.

Kesimpulan

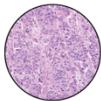
Merokok, pajanan bahan kimia, radiasi, infeksi dan iritasi kronis serta beberapa kemoterapi dapat meningkatkan kejadian kanker kandung kemih.

Rekomendasi

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

Daftar pustaka

1. Pramod SV, Safradi F, Hernowo BS, et al. Smoking duration and intensity associated with tumour aggressiveness in patients with urothelial carcinoma of the bladder: A correlation study. *J Clin Urol*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/2051415820947239.
2. Freedman ND. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *JAMA* 2011; 306: 737.
3. Abdih MA, Djatisosanto W, Hardjowijoto S. Profile of Bladder Transitional Cell Cancer in Soetomo Hospital Surabaya. *Indones J Urol* 2014; 21: 1–6.
4. Pramod S, Safradi F, Hernowo B, et al. Smoking history, smoking intensity, and type of cigarette as risk factors of bladder cancer: A literature review. *Urol Sci* 2020; 31: 147–155.
5. Sun X, Headley KA, Kim WY, et al. Age at diagnosis, obesity, smoking, and molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Causes Control* 2017; 28: 539–544.
6. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234–241.
7. Salehipour M, Ariafar A. Successful replantation of amputated penile shaft following industrial injury. *Int J Occup Environ Med* 2010; 1: 198–200.
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; 65: 347–353.
9. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int*. 2020;135:105346. doi:10.1016/j.envint.2019.105346
9. Sutandyo N. Diabetes Mellitus as One of the Risk Factors Contribute to Carcinogenesis. *Indones J Cancer* 2020; 14: 64.
10. Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 462–475.
11. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. *Eur Urol* 2014; 65: 778–792.
12. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation Therapy for Prostate Cancer Increases Subsequent Risk of Bladder and Rectal Cancer: A Population Based Cohort Study. *J Urol* 2008; 180: 2005–2010.
13. CHROUSER K, LEIBOVICH B, BERGSTRAHL E, et al. BLADDER CANCER RISK FOLLOWING PRIMARY AND ADJUVANT EXTERNAL BEAM RADIATION FOR PROSTATE CANCER. *J Uro* 2005; 174: 107–110.
14. 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* 2012; 83: 953–959.
15. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017; 71: 447–461.
16. Zaghloul MS, Zaghloul TM, Bishr MK, et al. Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update. *J Egypt Natl Canc Inst*; 32. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1186/s43046-020-00055-z.
17. Umbas R, Safradi F, Mochtar CA, et al. Urologic cancer in Indonesia. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 708–712.
18. Pitoyo J, Safradi F. THE INSIDENCE OF BLADDER SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN LARGE BLADDER STONE CASES. *Indones J Urol*; 22. Epub ahead of print April 2015. DOI: 10.32421/juri.v22i1.102.
19. Edington GM, Nwabuebo I, Taylor JR, et al. Pathologic Effects of Schistomiasis in Ibadan, Western State of Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1971; 20: 244–254.
20. Ray D, Nelson TA, Fu CL, et al. Transcriptional Profiling of the Bladder in Urogenital Schistosomiasis Reveals Pathways of Inflammatory Fibrosis and Urothelial Compromise. *PLoS Negl Trop Dis*; 6. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001912.
21. Nilsson S, Ullén A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 89–92.
22. Irani J. [Urothelial tumors induced by chemotherapy and radiotherapy]. *Prog Urol* 2003; 13: 1232.
23. Dianatinasab M, Wesseling A, Salehi-Abargouei A, et al. Dietary fats and their sources in association with the risk of bladder cancer: A pooled analysis of 11 prospective cohort studies [published correction appears in Int J Cancer. 2023 Mar 1;152(5):E4-E5]. *Int J Cancer*. 2022;151(1):44-55. doi:10.1002/ijc.33970
24. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110: 527.
25. ochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2091-2100. doi:10.1002/ijc.33008
26. Al-Zalabani AH, Wesseling A, Yi-Wen Yu E, et al. Tea consumption and risk of bladder cancer in the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) Study: Pooled analysis of 12 international cohort studies. *Clin Nutr*. 2022;41(5):1122-1130. doi:10.1016/j.clnu.2022.03.020
27. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeneij LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1117-1124. doi:10.1002/ijc.29062
28. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-241. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033
29. Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*. 2014;135(2):335-347. doi:10.1002/ijc.28693
30. Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2016;25(6):1203-1214. doi:10.1093/hmg/ddv492
31. Zhong JH, Zhao Z, Liu J, Yu HL, Zhou JY, Shi R. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Oncotargets Ther*. 2016;9:1499-1510. Published 2016 Mar 15. doi:10.2147/OTT.S101456
32. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesseling A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(9):811-851. doi:10.1007/s10654-016-0138-6
33. Wu J, Huang Q, Meng D, Huang M, Li C, Qin T. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159115. Published 2016 Jul 20. doi:10.1371/journal.pone.0159115
34. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):527-533. doi:10.1093/jnci/djx237
35. Yu EY, Stern MC, Jiang X, et al. Family History and Risk of Bladder Cancer: An Analysis Accounting for First- and Second-degree Relatives. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022;15(5):319-326. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-21-0490
36. Lenfant L, Cancel-Tassin G, Gazut S, Compérat E, Rouprêt M, Cussenot O. Genetic variability in 13q33 and 9q34 is linked to aggressiveness patterns and a higher risk of progression of non-muscle-invasive bladder cancer at the time of diagnosis. *BJU Int*. 2021;127(3):375-383. doi:10.1111/bju.15254



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}

3.1 Gejala

Hematuria merupakan keluhan yang paling sering dialami oleh pasien dengan Kanker Kandung Kemih.³ Hematuria umumnya tidak disertai rasa nyeri dan bersifat gross, tetapi 15% kasus tumor kandung kemih dapat terjadi tanpa keluhan hematuria.⁴ Beberapa keluhan lain yang dialami pasien berupa keluhan iritatif saluran kemih seperti urgensi, disuria, dan frekuensi. Pada kasus tahap lanjut, keluhan disertai dengan rasa nyeri kronik pada daerah pelvis dan suprapubik serta munculnya benjolan atau massa pada regio suprapubic.³ Gross hematuria berhubungan dengan stadium yang lebih tinggi dan diagnosis dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan mikrohematuria (non-visible). Carcinoma insitu dicurigai pada pasien dengan gejala LUTS khususnya gejala irritatif.⁵

3.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada pasien dengan kanker kandung kemih harus disertai dengan pemeriksaan colok dubur, serta pemeriksaan palpasi bimanual dari rectum dan vagina. Terabanya massa pada pelvis dapat dijumpai pada pasien dengan tumor stadium lanjut.^{6,7} Sebelum dan sesudah reseksi tumor transurethra (TURB), dilakukan pemeriksaan bimanual dalam stadium anestesi untuk mengkonfirmasi lesi pada dinding abdomen dan pelvis.^{1,6,7}

3.3 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. Sitologi urin juga memiliki spesifisitas tinggi terhadap karsinoma urotelial derajat tinggi.^{1,8–11} Sebelum tatalaksana definitif, pemeriksaan sitologi urin harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi.¹¹

Untuk meningkatkan sensitivitas diagnostik dapat dilakukan pemeriksaan penanda molekuler seperti, *Bladder Tumor Antigen* (BTA) stat, *Nuclear Matrix Protein* (NMP) 22, sitokeratin dan lain-lain.^{1,11–14} NMP22 diekspresikan saat nukleus sel pecah ketika terjadi kematian sel.¹⁵ Ekspresi NMP22 meningkat hingga 80 kali pada keganasan buli. Sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV) NMP22 secara berurutan adalah 38.1-90.6%, 77.4%-100%, 78-100% dan 18.8-90%.^{15,16} Sitokeratin-18 mempunyai nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV) secara berurutan adalah 94%, 75%, 68% dan 95%.¹⁵ Biomarker lain yaitu CA 19-9 mempunyai nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV) secara berurutan adalah 85%, 77.8%, 81%, dan 82%.¹⁵ Sitologi urin mempunyai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV) secara berurutan adalah 63%, 88%, 83% dan 72%.¹⁵

Diantara marker-marker diatas, sitokeratin-18 memiliki sensitivitas yang paling tinggi (94%) dalam mendiagnosis kanker buli dibandingkan sitologi urin, sedangkan sitologi urin memiliki nilai spesifisitas yang tinggi sebesar 88%.¹⁵ Poliklonal antibodi 47 kDa dalam mendeteksi kanker buli dengan sampel urin memiliki sensitivitas 100%, spesifisitas 36.36%, sedangkan nilai *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV) secara berurutan adalah 22.22% dan 100%. Poliklonal antibody 47 kDa mempunyai nilai sensitivitas dan NPV yang lebih tinggi jika dibandingkan sitologi urin.¹⁷ Ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) didapatkan tinggi pada tumor urothelial karena tumor mengekspresikan *hypoxia inducible factor-1α* (HIF-1α), sehingga menstimulasi angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Aktivasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) menunjukkan progresi proliferasi tumor. Pada suatu studi didapatkan VEGF berkorelasi positif terhadap *epidermal growth factor receptor* (EGFR), oleh karena itu

penggunaan obat anti-VEGF dan anti-EGFR mungkin dapat digunakan bersamaan untuk meningkatkan efektifitas terapi tumor urothelial buli.¹⁸

3.4 Ultrasonografi (USG)

Sistoskopi adalah standar diagnostik emas pada pasien dengan hematuria tanpa rasa sakit karena tumor kandung kemih. Ini memainkan peran yang luar biasa dalam diagnosis tumor kandung kemih dikaitkan dengan biopsi untuk diagnosis definitif. Namun metode ini invasif dan membutuhkan anestesi lokal atau umum.¹⁹

Pemeriksaan USG dalam mendiagnostik kanker kandung kemih memiliki peranan yang penting karena memiliki sensitivitas yang cukup baik untuk mendeteksi berbagai kelainan pada traktus urinarius atas dan bawah. Pemeriksaan USG dapat menilai massa ginjal, mendeteksi hidronefrosis, melihat massa non mobil intra luminal buli, penebalan dinding kandung kemih yang terlokalisasi tetapi tidak dapat menyingkirkan semua penyebab hematuria. USG tidak dapat menyingkirkan adanya UTUC dan tidak dapat menggantikan CT urografi. Selain itu USG juga berperan dalam pemantauan pasien kanker kandung kemih paska terapi.²⁵ USG ini adalah metode diagnostik radiologi yang sangat bergantung operator.¹⁹

Deteksi tumor kandung kemih dengan ultrasound bergantung pada ukuran dan lokasinya. Tumor berukuran kurang dari 0,5 cm dan tumor di leher kandung kemih sulit untuk dideteksi. Namun, tingkat deteksi yang lebih tinggi dengan akurasi 95% dapat diperoleh untuk tumor >0,5 cm dan terletak di dinding kandung kemih lateral atau posterior.²⁶

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Stamatou et al ., sensitivitas dan spesifisitas tes ini untuk diagnosis tumor kandung kemih dilaporkan masing-masing 87.1% dan 98.1%.²⁷ Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Mwashambwa et al., sensitivitas dan spesifisitas sonografi dalam mendiagnosis tumor kandung kemih masing-masing 83% dan 93%.²⁸ Datta dkk. melakukan penelitian yang bertujuan untuk menyelidiki nilai sonografi dalam mendiagnosis tumor kandung kemih. Mereka menunjukkan bahwa sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif dari USG masing-masing adalah 63%, 99%, dan 100%.²⁹

Aliran darah dalam massa dapat dinilai dengan USG Doppler dan dengan demikian dapat membedakan tumor dari bekuan darah. Tumor kandung kemih muncul sebagai jaringan lunak ekogenik. Lesi menonjol

di dalam lumen dan melekat pada dinding kandung kemih. Adanya aliran darah tumoral tidak dapat menilai stadium atau agresivitas tumor.³⁰

Silva-Ramos dkk. juga melakukan penelitian untuk menyelidiki ketepatan sonografi tiga dimensi (3D) dalam mendiagnosis tumor kandung kemih. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif dan negatif dari sonografi 3D masing-masing adalah 83.3%, 100%, 100%, dan 93.8%.³¹ Tambahan biaya yang lebih rendah dan tidak adanya paparan radiasi menyebabkan sonografi 3D dapat dijadikan alternatif selain penggunaan CT scan dan MRI dalam menyediakan sistoskopi virtual dalam menyelidiki kanker kandung kemih. Namun, sonografi 3D tidak dapat menggantikan stadium patologis, dan masih ada kebutuhan untuk lebih meningkatkan teknologi ini untuk meningkatkan penilaian kelainan mukosa.³²

3.5 *Intravenous Urography (IVU) pada Kanker Kandung Kemih*

Alternatif jika tidak ada fasilitas pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) adalah IVU.²⁵ Beberapa penelitian menyebutkan tingkat deteksinya mencapai 26-86%.^{33,34} Manfaat lain IVU pada kanker kandung kemih, selain mengidentifikasi adanya massa buli, adalah mengetahui fungsi ginjal dan mengidentifikasi anomali pada saluran kemih bagian atas (gambar 3.1 dan 3.2).³⁵

Tumor buli yang besar teridentifikasi sebagai *filling defects* atau *space occupying lesion* (SOL) pada fase sistogram.^{35,36} Diameter tumor yang dapat teridentifikasi pada IVU adalah ≥ 1.5 cm.³⁷ Beberapa referensi lain menyebutkan batas terbawah diameter berada pada kisaran diameter 0.5-1 cm.^{34,36,38} Tumor dengan ukuran yang lebih kecil dan tumor yang berada di dalam divertikel buli tidak dapat diidentifikasi.³⁴

Dibandingkan dengan pemeriksaan USG, tingkat deteksi IVU dalam mendeteksi keganasan kandung kemih lebih inferior (96% vs 87%; 82-95% vs 26-86%).^{20,36,39} Namun, IVU penting untuk melihat kemungkinan adanya tumor pada saluran kemih bagian atas atau dilatasi yang diakibatkan oleh invasi ke ureter intramural.⁴⁰



Gambar 3.1. IVU menunjukkan SOL pada tumor kandung kemih disertai hidronefrosis dan hidroureter kiri.⁷¹



Gambar 3.2. IVU menunjukkan SOL pada tumor kandung kemih disertai hidronefrosis dan hidroureter kanan.⁷¹

3.6 Computed Tomography (CT) dan Foto Toraks

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.^{1,7,41,42} 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.^{7,41-43}

3.7 Magnetic Resonance Imaging (MRI),

Meskipun pemakaian CT scan masih menjadi pilihan utama dalam pencitraan saluran kemih, pemeriksaan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) semakin banyak diterapkan pada sistem genitourinaria. Keuntungan signifikan dari MRI adalah gambaran yang sangat baik pada jaringan lunak, tanpa perlu menggunakan kontras media. Saat ini MRI digunakan jika pasien tidak dapat diberikan kontras iodinasi atau masih ada keraguan setelah dilakukan CT scan atau USG. MRI adalah modalitas pencitraan pilihan pada pasien dengan riwayat alergi kontras, gangguan fungsi ginjal, pada kehamilan atau dugaan keterlibatan vena ginjal atau vena cava pada karsinoma sel ginjal.⁴⁴

CT scan dan MRI adalah teknik pencitraan yang paling umum digunakan untuk *staging* kanker. Tujuan pencitraan pasien dengan kanker kandung kemih adalah untuk menentukan:

- Tingkat invasi kanker, idealnya membedakan T1 dari kanker T2 karena pengobatannya sangat berbeda.
- Penyebaran kanker ke limfonodi.
- Penyebaran kanker ke saluran kemih bagian atas dan organ jauh lainnya (misalnya, hati, paru-paru, tulang, peritoneum, pleura, dan kelenjar adrenal).³

Saat ini Pemakaian *Multiparametric MRI* (mpMRI) menggunakan sistem penilaian *Vesical Imaging Reporting and Data System* (VI-RADS) dapat membedakan antara MIBC dan NMIBC dengan akurasi diagnostik yang tinggi. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menemukan bahwa sensitivitas dan spesifisitas mpMRI dengan skoring VI-RADS untuk memprediksi MIBC masing-masing adalah 0.83 dan 0.90. Namun bagaimana mpMRI paling baik digunakan dalam praktik klinis dan *cutt-off point* yang digunakan dalam penilaian VI-RADS masih harus ditentukan.⁴⁵

Keakuratan MRI untuk *staging* kanker primer bervariasi dari 73% hingga 96% (rata-rata 85%). Meta-analisis dari 17 studi menunjukkan sensitivitas 91% dan spesifisitas 96% MRI 3T yang dikombinasikan dengan *difuse-weighted imaging* (DWI) untuk membedakan kanker T1 dari kanker T2 sebelum operasi.⁴⁶

Baik CT dan MRI dapat digunakan untuk penilaian invasi lokal oleh kanker T3b, atau lebih tinggi, tetapi tidak dapat secara akurat mendiagnosis invasi mikroskopis lemak perivesikal (T2 vs. T3a)⁴⁷

Penggunaan agen kontras berbasis Gadolinium (Gadodiamide, Gadopentetate dimeglumine dan Gadoversetamide) berhubungan dengan resiko terjadinya nefrotoksisitas yang membutuhkan dialisis, kejadian fibrosis sistemik nefrogenik (NSF), dan reaksi anafilaksis terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat (bersihan kreatinin <30 mL/menit). Pada pasien tersebut sebaiknya digunakan zat kontras makrosiklik yang stabil (Gadobutrol, Gadoterate meglumine atau Gadoteridol).⁴⁸

Penilaian metastasis limfonodi hanya berdasarkan ukuran sulit dilakukan dengan CT dan MRI. Sensitivitas untuk mendeteksi metastasis limfonodi rendah (48-87%). Spesifitas juga rendah karena pembesaran nodus mungkin disebabkan oleh penyakit jinak. Berdasarkan CT scan atau MRI, pembesaran limfonodi yang dianggap sebagai pembesaran patologis adalah >8 mm untuk kelenjar getah bening pelvikal dan >10 mm untuk kelenjar getah bening abdominal.^{49,50}

MR Urografi diindikasikan pada pasien yang tidak dapat menjalani CT urografi, biasanya ketika radiasi atau media kontras iodinasi dikontraindikasikan. Sensitivitas MR urografi adalah 0.75 setelah injeksi kontras untuk tumor <2 cm.⁵¹ Penggunaan MR urografi dengan media kontras berbasis Gadolinium harus dibatasi pada pasien dengan gangguan ginjal berat (bersihan kreatinin <30 mL/menit), karena risiko NSF.⁴⁸ *Computed tomography* adalah teknik diagnostik pilihan untuk mendeteksi metastasis paru⁵², sementara MRI lebih baik pada metastasis hepar.⁵³

Metastasis tulang dan otak jarang terjadi pada saat presentasi kanker buli invasif. Oleh karena itu, pemindaian tulang dan pencitraan otak tambahan tidak diindikasikan secara rutin kecuali pasien memiliki gejala atau tanda spesifik yang menunjukkan metastasis tulang atau otak.^{7,54}

Pencitraan resonansi magnetik lebih sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis metastasis tulang daripada skintigrafi tulang.^{55,56}

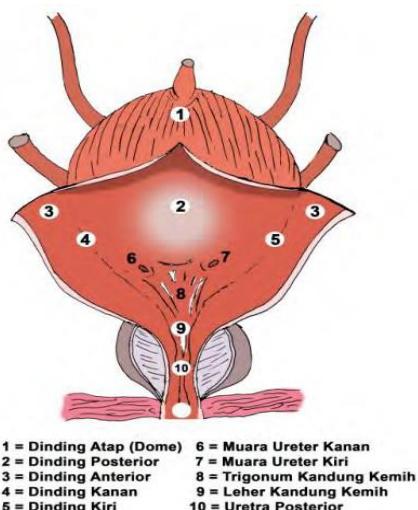
3.8 Sistoskopi

Sistoskopi [IF1]dikerjakan pada pasien dengan kecurigaan kanker kadung kemih. Dengan sistoskopi, dapat diketahui lokasi (gambar 3.2), ukuran, jumlah, dan bentuk dari kanker kandung kemih. Sistoskopi [IF2] dilakukan bersamaan dengan biopsi/reseksi.^{2,17} Sistoskopi juga dikerjakan untuk evakuasi

bekuan darah jika terjadi retensi urin akibat bekuan darah. 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.^{2,58-60}

3.9 Reseksi Tumor Kandung Kemih Transuretra (TUR-BT)

TUR-BT dilakukan pada KKKNIO/NMIBC dan KKKIO/MIBC memiliki tujuan yang berbeda. Pada KKKNIO/NMIBC, Target dari TURB adalah secara akurat mengetahui diagnosis patologi/staging 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



Gambar 3.2. Diagram Kandung Kemih.⁶¹

obturator.^{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

3.10 Reseksi Kanker Kandung Kemih Transuretra Enblok

En Bloc TURBT merupakan suatu pendekatan reseksi secara endoskopik baru untuk kanker kandung kemih. Teknik ini optimal dan efisien, terutama untuk diagnosis histopatologis dan stadium klinis yang lebih akurat.⁶⁴ Reseksi *En Bloc* menggunakan media arus monopolar, bipolar, laser Thulium-YAG dan Holmium-YAG, dilakukan pada tumor eksositik memberikan hasil spesimen reseksi berkualitas tinggi

(keterlibatan otot detrusor pada 96-100% kasus).⁶⁵

Teknik ini bisa digunakan untuk pengangkatan kanker kandung kemih unifokal/soliter yang lebih besar (>1 cm) dengan lapisan submukosa/detrusor muskularis yang mendasarinya (terutama dengan teknologi laser atau kauter). Teknik ini juga dapat meningkatkan diagnosis patologis, serta mengurangi kekambuhan tumor dibandingkan dengan pendekatan bedah standar karena berkurangnya penyebaran tumor di dalam lumen kandung kemih.⁶⁵⁻⁷⁰ Dibandingkan pendekatan tradisional, teknik ini dapat mengurangi waktu rawat inap setelah operasi, mempersingkat waktu kateterisasi pasca operasi, mengurangi kejadian perforasi kandung kemih intraoperatif, dan meminimalkan obturator refleks. Teknik *En Bloc* memiliki diagnosis histologis dan *staging* spesimen kanker kandung kemih yang lebih akurat di bandingkan teknik tradisional, selain itu teknik ini juga memiliki waktu operasi dan tingkat kekambuhan kanker kandung kemih lebih rendah,.⁷⁰

En Bloc TURBT direkomendasikan untuk penderita kanker kandung kemih yang baru terdiagnosis, berukuran lebih dari 1 cm, superfisial dan tidak invasi otot, dan tumor kanker unifokal/soliter. *En Bloc* TURBT belum dapat direkomendasikan pada pasien kanker kandung kemih dengan stadium lebih tinggi karena kurangnya *evidence based*.⁶⁴

3.11 Patologi Anatomi

Pemeriksaan patologi anatomi merupakan pemeriksaan yang krusial dalam penentuan tatalaksana serta prognosis pasien kanker kandung kemih⁶¹. Penentuan *staging* dari kanker kandung kemih ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi yang nantinya akan mempengaruhi pemilihan jenis terapi serta prognosis pasien. Kerjasama yang baik antara ahli urologi dengan ahli patologi sangatlah diperlukan. Dalam penegakan diagnosis kanker kandung kemih, interpretasi patologi berkaitan dengan informasi klinis yang diberikan oleh ahli urologi⁶². Ahli urologi memiliki peran dalam memberikan informasi klinis yang relevan seperti tatalaksana yang telah diberikan, dan pengiriman sampel jaringan hasil biopsi kandung kemih ataupun reseksi TURBT kepada ahli patologi^{62,63}. Spesimen biopsi pada jaringan superfisial dan jaringan dasar tumor diperlukan untuk mengetahui adanya invasi tumor pada lapisan otot. Spesimen tersebut beserta spesimen mukosa kandung kemih harus dikirimkan secara terpisah pada ahli patologi^{3,64}.

Rekomendasi

Kumpulkan riwayat pasien, fokus pada gejala traktus urinari dan hematuria
Gunakan ultrasonografi renal dan kandung kemih dan/atau <i>computed tomography-intravenous urography</i> (CT-IVU) selama penilaian awal pasien dengan hematuria
Sistoskopi dilakukan pada pasien dengan gejala yang mengarah ke kanker kandung kemih atau follow up. Sistoskopi tidak dapat digantikan dengan sitologi atau tes non-invasif lainnya
Deskripsikan semua gambaran makroskopis dari kanker (lokasi, ukuran, jumlah, dan tampilan) dan abnormalitas mukosa selama sistoskopi. Gunakan diagram kandung kemih
Gunakan sitologi urin <i>voided</i> sebagai tambahan dari sistoskopi untuk mendeteksi kanker derajat tinggi.
Lakukan sitologi pada sedikitnya 25 ml urin segar dengan fiksasi yang adekuat. Urin pagi hari tidak dapat dipergunakan karena sering adanya sitolisis
Setiap kecurigaan kanker kandung kemih yang ditandai dengan hematuria tanpa nyeri harus dievaluasi secara lengkap termasuk sistoskopi.
Spesimen kanker dan spesimen dasar kanker harus dikirim dengan kontainer yang terpisah.
Laporan patologi anatomi harus meliputi jenis, derajat diferensiasi dan dasar kanker apakah sudah atau belum mengenai lapisan otot kandung kemih, adanya CIS dan invasi limfovaskuler.
Sistoskopi harus mendeskripsikan lokasi, ukuran, jumlah dan bentuk dari massa kanker.
Gunakan CT atau <i>Magnetic Resonance Imaging</i> (MRI) untuk staging kanker <i>locally advanced</i> , metastasis dan pada pasien yang dipertimbangkan pengobatan radikal.
Gunakan MR Urografi ketika CT urografi dikontraindikasikan karena alasan yang berhubungan dengan pemberian kontras atau dosis radiasi.
Gunakan CT untuk mendiagnosis metastasis paru.
<i>Computed tomography</i> dan MRI umumnya setara untuk mendiagnosis penyakit lokal dan metastasis jauh di abdominal.

Daftar pustaka

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *European Urology*; 64. Epub ahead of print October 2013. DOI: 10.1016/eururo.2013.06.003.
2. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive. *European Urology* 2013; 17–21.
3. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*; 79. Epub ahead of print January 2021. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
4. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics – where do we stand? *Expert Review of Anticancer Therapy*; 8. Epub ahead of print July 10, 2008. DOI: 10.1586/14737140.8.7.1111.
5. Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783
6. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical Significance of the "Palpable Mass" in Patients with Muscle-infiltrating Bladder Cancer Undergoing Cystectomy after Pre-operative Radiotherapy. *British Journal of Urology*; 67. Epub ahead of print January 1991. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1991.tb15070.x.
7. Wijkstrom, H., et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *BJU International*; 81. Epub ahead of print May 1998. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1998.00637.x.
8. Braendgeorg M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *British Journal of Urology*; 77. Epub ahead of print January 1996. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1996.08467.x.
9. Umbas R. Optimisation in the management of superficial bladder cancer. *Indonesian journal of cancer* 2010; 4: 23–28.
10. Tiera H, Umbas R. Pemeriksaan rapid urinary bladder cancer antigen untuk deteksi karsinoma sel transisional buli pada populasi Indonesia (Penelitian awal). *Indonesian journal of Cancer* 2013;

11. Umbas R. Penatalaksanaan keganasan buli-buli. In: Oesman F (ed) *Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik*. Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI, 2010, pp. 155–165.
12. Seputra KP, Adhiyta A, Budaya TN, et al. *Diagnostic Value of Urine Cytology for Detection of Bladder Cancer*. 2020.
13. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*; 66. Epub ahead of print December 2005. DOI: 10.1016/j.urology.2005.08.064.
14. van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Cytology and Urinary Markers for the Diagnosis of Bladder Cancer. *European Urology, Supplements* 2009; 8: 536–541.
15. Arif M, Santosso A, Djatiosoesanto W, et al. Deteksi KST buli dengan tes NMP dan sitologi urin. *Jurnal Urologi Indonesia* 2007; 14: 1–4.
16. Budaya TN, Taufiq NB. Sensitivity and Specificity Analysis of Urine NMP22, Cytokeratin-18, CA 19-9 and Cytology, for Diagnosing Bladder Malignancy. *Cancer Sci Res* 2019; 3: 2020.
17. Soedarso MA, Wahyuni Y, Tjahjati MI. Comparison of Nuclear Matrix Protein-22 and Urine Cytology in Diagnosing Bladder Cancer. *Indonesian Journal Of Cancer* 2018; 12: 76–79.
18. Prasetya H, Purnomo BB, Mintaroem K, et al. Sensitivity and specificity of 47 kDa polyclonal antibody for detection of bladder cancer cells in urine of hematuria patients. *African Journal of Urology* 2018; 24: 264–269.
19. Rahaju AS, Mustika A, Wiratama PA, et al. Correlation Between VEGF and EGFR Expression in Urothelial Carcinoma of Bladder. *Journal of International Dental and Medical Research* 2021; 14: 849–854.
20. Gharibvand M, Kazemi M, Motamedfar A, et al. The role of ultrasound in diagnosis and evaluation of bladder tumors. *Journal of Family Medicine and Primary Care*; 6. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_186_17.
21. Malone PR, Weston-Underwood J, Aron PM, et al. The Use of Transabdominal Ultrasound in the Detection of Early Bladder Tumours. *British Journal of Urology*; 58. Epub ahead of print October 1988. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1986.tb05458.x.
22. Bemmess C. Patient evaluation of urodynamic investigations. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 509–510.
23. Almallah YZ, Rennie CD, Stone J, et al. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology*; 56. Epub ahead of print July 2000. DOI: 10.1016/S0090-4295(00)00555-0.
24. Park HK, Paick SH, Oh S-J, et al. Ureteroscopic Lithotripsy under Local Anesthesia: Analysis of the Effectiveness and Patient Tolerability. *European Urology*; 45. Epub ahead of print May 2004. DOI: 10.1016/j.euro.2004.01.003.
25. Cohen BL, Rivera R, Barboglio P, et al. Safety and Tolerability of Sedation-Free Flexible Cystoscopy for Intradetrusor Botulinum Toxin-A Injection. *Journal of Urology*; 177. Epub ahead of print March 2007. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.050.
26. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder (TaT1 and CIS). *Eur Urol*; 13.
27. Abouelkheir RT, Abdelhamid A, Abou El-Ghar M, et al. Imaging of Bladder Cancer: Standard Applications and Future Trends. *Medicina*; 57. Epub ahead of print March 1, 2021. DOI: 10.3390/medicina57030220.
28. Stamatiou K, Papadoliopoulos I, Dahanis S, et al. The accuracy of ultrasonography in the diagnosis of superficial bladder tumors in patients presenting with hematuria. *Annals of Saudi Medicine*; 29. Epub ahead of print March 2009. DOI: 10.4103/0256-4947.51802.
29. Mwashamba MY, Yongolo SC. The effectiveness of ultrasound in the diagnosis of bladder tumours at the Muhimbi National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*; 13. Epub ahead of print July 18, 2011. DOI: 10.4341/jthr.v13i3.63671.
30. Datta SN, Allen GM, Evans R, et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria—a report of over 1,000 cases. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*; 84.
31. Silva-Ramos M, Louro N, Versos R, et al. Does 3D Ultrasound Enhance the Diagnosis of Bladder Tumours in Patients with Haematuria? *ISRN Urology*; 2012. Epub ahead of print March 7, 2012. DOI: 10.5402/2012/158437.
32. Tawfeek AM, Mostafa D, Mahmoud MA, et al. The role of 3-dimensional sonography and virtual sonographic cystoscopy in detection of bladder tumors. *African Journal of Urology* 2018; 24: 73–78.
33. Amar AD, Das S. Pre-cystoscopic Diagnosis of Bladder Tumour by Modified Intravenous Urography*. *British Journal of Urology*; 56. Epub ahead of print August 1984. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1984.tb05826.x.
34. Corrigan NT, Crooks J, Shand J. Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for haematuria? *BJU International*; 85. Epub ahead of print December 24, 2001. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00631.x.
35. Goessl C, Knispel HH, Miller K, et al. Is Routine Excretory Urography Necessary at First Diagnosis of Bladder Cancer? *Journal of Urology*; 157. Epub ahead of print February 1997. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65180-2.
36. Rafique M, Javed AA. Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma. *International braz j urol*; 30. Epub ahead of print June 2004. DOI: 10.1590/S1677-55382004000300002.
37. Hamudi A, Rasheed A. The role of ultrasound and intravenous urography in evaluating patients with hematuria. *Zanco Journal of Medical Sciences*; 22. Epub ahead of print August 30, 2018. DOI: 10.15218/zjms.2018.033.
38. DeFelippo NP, Fortunato RP, Mellins HZ, et al. Intravenous urography: important adjunct for diagnosis of bladder tumours. *British journal of urology* 1984; 56: 502–505.
39. Itzchak Y, Singer D, Fischelovitch Y. Ultrasonographic Assessment of Bladder Tumors. I. Tumor Detection. *Journal of Urology*; 126. Epub ahead of print July 1981. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)54365-7.
40. Leung HY, Griffiths TR, Neal DE. Bladder cancer. *Postgraduate Medical Journal*; 72. Epub ahead of print December 1, 1996. DOI: 10.1136/pgmj.72.854.719.
41. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden)*: 1987; 29.
42. Aschorjanto A, Djatiosoesanta W, Soebadi D, et al. Perbandingan tingkat ketepatan staging pada karsinoma buli antara MRI, USG transabdominal, dan TURBT di RS DR Soetomo Surabaya. *Journal Urology indonesia* 2006; 14: 1–4.
43. Padlesy S, McDonald S. Pulmonary neoplasm. In: Adam A, Dixon AK Grainger & Allison's Diagnostic Radiology a textbook of medical imaging. London: Elsevier, 2008, pp. 127–142.
44. Erik P, Christopher E, Michael E. Evaluation of the Urologic Patient. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. Philadelphia: Elsevier, Inc, 2020, pp. 220–221.
45. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology*; 3. Epub ahead of print June 2020. DOI: 10.1016/j.euro.2020.02.007.
46. Gandhi N, Krishna S, Booth CM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for tumour staging of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU International*; 122. Epub ahead of print November 2018. DOI: 10.1111/bju.14366.
47. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *The Journal of urology*; 163.
48. Thomsen HS. Nephrogenic Systemic Fibrosis: History and Epidemiology. *Radiologic Clinics of North America*; 47. Epub ahead of print September 2009. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.05.003.
49. Barentsz JO, Engelbrecht MRW, Witjes JAM, et al. MR imaging of the male pelvis. *European Radiology*; 9. Epub ahead of print November 23, 1999. DOI: 10.1007/s003300050916.
50. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*; 180. Epub ahead of print August 1991. DOI: 10.1148/radiology.180.2.2068292.
51. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Urography for Upper Urinary Tract Malignancy. *Journal of Urology*; 183. Epub ahead of print April 2010. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.031.
52. Girvin F, Ko JP. Pulmonary Nodules: Detection, Assessment, and CAD. *American Journal of Roentgenology*; 191. Epub ahead of print October 2008. DOI: 10.2214/AJR.07.3472.
53. Heidenreich A, Albers P, Classen J, et al. Imaging Studies in Metastatic Urogenital Cancer Patients Undergoing Systemic Therapy: Recommendations of a Multidisciplinary Consensus Meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urologia Internationalis*; 85. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1159/000318985.
54. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden)*: 1987; 29.
55. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *European Journal of Radiology*; 55. Epub ahead of print July 2005. DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.01.019.
56. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-Body MR Imaging: Evaluation of Patients for Metastases. *Radiology*; 233. Epub ahead of print October 2004. DOI: 10.1148/radiol.2331030777.
57. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate Guided Fluorescence Cystoscopy Reduces Recurrence in Patients With Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology*; 184. Epub ahead of print November 2010. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.148.
58. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional Cell Carcinoma of the Prostate. *Journal of Urology*; 146. Epub ahead of print November 1991. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)38047-3.
59. MUNGAN M, CANDA A, TUZEL E, et al. Risk Factors for Mucosal Prostatic Urethral Involvement in Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *European Urology*; 48. Epub ahead of print November 2005. DOI: 10.1016/j.euro.2005.05.021.
60. 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: 19–23.
61. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histopathologic Variances. *Adv Anat Pathol*; 2017;24(3):113–27.
62. Compérat E, Varinot J, Moroch J, Eymert-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol [Internet]*. 2018;15(3):143–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2018.2>
63. Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Van Rhijn BWG, Rouprêt M, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines. *Eur Urol [Internet]*. 2019;31:1–48. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/%0Ahttp://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018.pdf>
64. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):447–61
65. Kopel J, Sharma P. *En Bloc* transurethral resection of bladder tumor: A review of the literature. *Journal of Clinical Urology*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1177/2051415821993734.
66. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder (TaT1 and CIS). *Eur Urol*; 13.
67. Hurle R, Lazzeri M, Colombo P, et al. “*En Bloc*” resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective singlecenter study. *Urology* 2016; 90: 126–130.
68. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, et al. *En Bloc* resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical *En Bloc* transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015; 33: 1937–1943.
69. Liem EIML and De Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer? *Curr Opin Urol* 2017; 27: 149–155.
70. Wu Y-P, Lin T-T, Chen S-H, et al. Comparison of the efficacy and feasibility of *En Bloc* transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5372.
71. Panduan Penanganan Kanker Kandung Kencing Tipe Urotelial. Ikatan Ahli Urologi Indonesia. 2014.



Bab 4

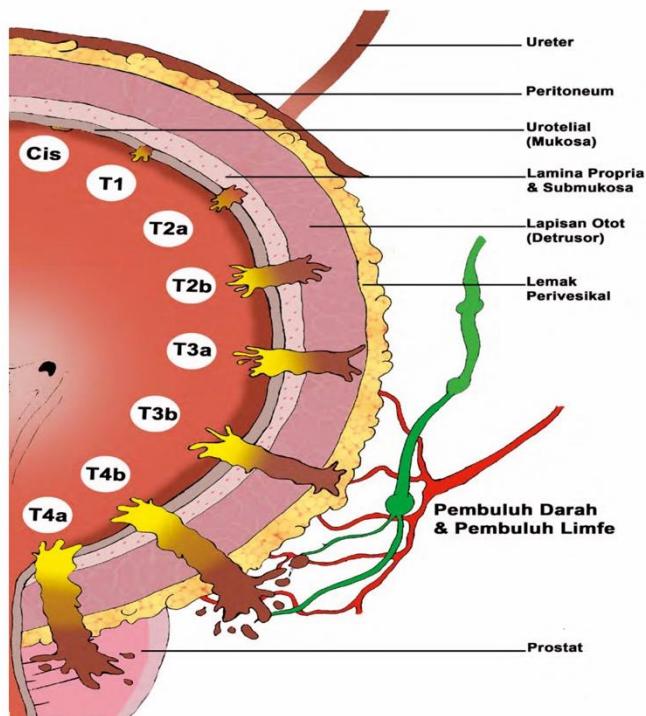
Klasifikasi Histologik & Stadium

4.1 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 (2017).¹⁻⁴

T - Tumor primer	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ditemukan tumor primer
Ta	Karsinoma papillari 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 (separuh bagian dalam)
	T2b Tumor menginvasi otot dalam (separuh bagian luar)
T3	Tumor menginvasi jaringan perivesika
	T3a Secara mikroskopis
	T3b Secara makroskopis (massa ekstravesika)
T4	Tumor menginvasi salah satu dari: stroma prostat, vesikula seminalis, uterus, vagina, dinding pelvis, dinding abdomen
	T4a Tumor menginvasi stroma prostat, vesikula seminalis, uterus, atau vagina
	T4b Tumor menginvasi dinding pelvis atau dinding abdomen
N - Kelenjar Limfe Regional	
NX	Kelenjar limfe 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 Jauh	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ditemukan metastasis jauh
	M1a : Kelenjar limfe non-regional
	M1b : Metastasis jauh lainnya



Gambar 4.1. Derajat Invasi Tumor.⁸

4.2 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 2004/2016.⁵⁻⁷

Grading WHO tahun 1973

Sistem Klasifikasi WHO pada 1973

Grade 1: berdiferensiasi baik

Grade 2: berdiferensiasi sedang

Grade 3: berdiferensiasi buruk

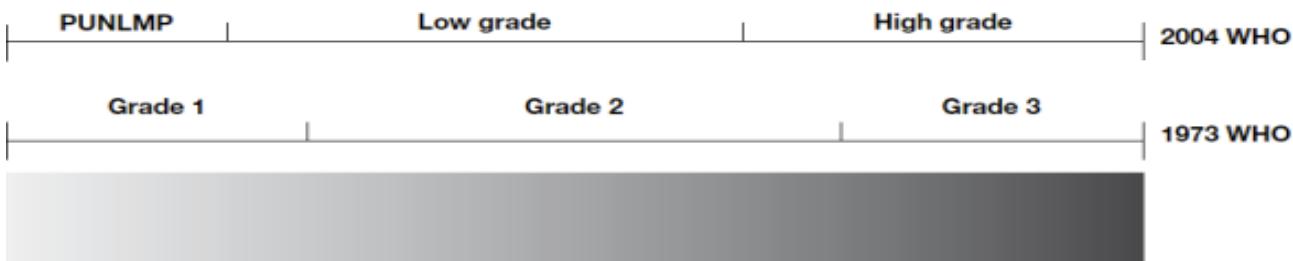
Sistem Klasifikasi WHO pada 2004/2016

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)

Karsinoma urothelial papillary *low-grade* (LG)

Karsinoma urothelial papillary *high-grade* (HG)

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}



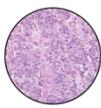
Gambar 4.2. Stratifikasi Tumor Berdasarkan Klasifikasi WHO 1973 dan 2004.^{5,7}

Rekomendasi

Diagnosa kanker kandung kemih menggunakan klasifikasi TNM dan <i>grading</i> WHO.
Untuk <i>grading</i> kanker kandung kemih dapat digunakan modifikasi <i>grading</i> WHO tahun 2004.
Diagnosa patologi anatomi harus mencantumkan salah satu sistem <i>grading</i> , baik WHO tahun 1973 dan 2004
Gunakan sistem TNM 2017 untuk klasifikasi kedalaman invasi tumor (stadium).
Jangan gunakan istilah kanker kandung kemih 'superfisial'.

Daftar Pustaka

1. Sabin 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: IARC 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, Sabin 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-Amissah 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.
8. Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urotelial. Ikatan Ahli Urologi Indonesia. 2014.



Bab 5

Stratifikasi Pasien Kanker Kandung Kemih

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

5.1 Stratifikasi pasien dalam kelompok berisiko

Dalam memprediksi risiko jangka pendek dan jangka panjang tingkat rekurensi dan progresi penyakit pada pasien kelompok risiko yang baru berdasarkan WHO 2004/2016 atau WHO 1973 sebagaimana terlihat pada tabel 1.^{1,2}

Sistem penilaian ini didasarkan pada tujuh faktor klinis dan patologis yang paling signifikan, yaitu :

1. Jumlah tumor
2. Diameter ukuran tumor
3. Kategori tumor (T)
4. Grade tumor
5. Tingkat rekurensi sebelumnya
6. Terdapat CIS secara bersamaan
7. WHO 1973 *tumor grade*

Tabel 5.1. Faktor-faktor penilaian rekurensi dan progresi.²

Faktor	Rekurensi	Progresi
Jumlah Tumor		
Tunggal	0	0
2-7	3	3
>8	6	6
Diameter Tumor		
<3cm	0	0
>3cm	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

Tabel 5.2. Probabilitas tingkat rekurensi.³

Nilai Rekurensi	Derajat	Probabilitas rekurensi pada tahun pertama		Probabilitas rekurensi pada tahun ke 5	
		%	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)
		61	(55-67)	78	(73-84)

Tabel 5.3. Probabilitas perkembangan penyakit dalam 1,5 dan 10 tahun untuk kelompok risiko.²

Kelompok risiko	Probabilitas perkembangan dan interval kepercayaan 95%		
	1 tahun	5 tahun	10 tahun
Kelompok risiko baru dengan WHO 2004/2016			
Rendah	0.06% (CI: 0.01%-0.43%)	0.93% (CI: 0.49%-1.7%)	3.7% (CI: 2.3%-5.9%)
Sedang	1.0% (CI: 0.50%-2.0%)	4.9% (CI: 3.4%-7.0%)	8.5% (CI: 5.6%-13%)
Tinggi	3.5% (CI: 2.4%-5.2%)	9.6% (CI: 7.4%-12%)	14% (CI: 11%-18%)
Sangat tinggi	16% (CI: 10%-26%)	40% (CI: 29%-54%)	53% (CI: 36%-73%)
Kelompok risiko baru dengan WHO 1973			
Rendah	0.12% (CI: 0.02%-0.82%)	0.57% (CI: 0.21%-1.5%)	3.0% (CI: 1.5%-6.3%)
Sedang	0.65% (CI: 0.36%-1.2%)	3.6% (CI: 2.7%-4.9%)	7.4% (CI: 5.5%-10%)
Tinggi	3.8% (CI: 2.6%-5.7%)	11% (CI: 8.1%-14%)	14% (CI: 10%-19%)
Sangat tinggi	20% (CI: 12%-32%)	44% (CI: 30%-61%)	59% (CI: 39%-79%)

Rekomendasi

Penatalaksanaan Kanker Kandung kemih berdasarkan invasi ke lapisan kandung kemih
Stratifikasi risiko rekurensi dan progresi menentukan pilihan penatalaksanaan dan pemantauan paska tindakan

Daftar Pustaka

- Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). *Eur Urol*; 31.
- Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021; 79: 480-488.
- Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* 2016; 196: 1021-1029.
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-467.



Bab 6

Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Non Invasi Otot (KKNIO/NMIBC)

6.1 Instilasi Kemoterapi Intravesika

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

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} Hasil meta-analisis dari beberapa penelitian RCT melaporkan bahwa pemberian instilasi kemoterapi langsung paska TUR-BT dapat mengurangi risiko rekurensi sebesar 35% serta penurunan angka rekurensi pada tahun ke-5 sebesar 14% dibandingkan dengan TUR-BT saja.⁵ Instilasi langsung paling efektif pada tumor risiko rendah.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.^{9,10} 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 dalam 2 jam pertama setelah tindakan. Tingkat rekurensi lebih rendah didapatkan pada pemberian instilasi secara langsung dibanding dengan pemberian instilasi yang ditunda, dengan tingkat rekurensi sebesar 27% dan 36% secara berurutan.¹¹

Instilasi kemoterapi langsung pasca operasi tidak boleh dilakukan pada kasus dengan atau dicurigai perforasi intra atau ekstra-peritoneal dan perdarahan yang membutuhkan irigasi kandung kemih.¹² Diantara obat-obatan yang saat ini direkomendasikan untuk kemoterapi intravesika, antara lain doksorubisin 30mg¹³, epirubicin 80 mg¹⁴, mitomycin C 40 mg¹⁵, dan gemcitabine 2.000 mg¹⁴.

Indikasi

Instilasi kemoterapi diberikan pada semua kanker kandung kemih non invasi otot, pada stadium Ta, T1, atau karsinoma in situ (CIS).¹⁶

1. Instilasi segera setelah tindakan TUR-BT

Diberikan maksimal dalam 24 jam setelah tindakan TUR-BT pada pasien yang terdiagnosis KKKNIO.

2. Instilasi adjuvant sebagai kemoterapi intravesika¹⁶

Pada penelitian dari 11 RCT, melibatkan lebih dari 3.000 pasien yang menjalani kemoterapi adjuvan dibandingkan dengan TURBT saja, dan menemukan penurunan absolut dalam kekambuhan sebesar 14%.¹⁷

Dosis

Epirubicin

Dosis Epirubicin yang direkomendasikan untuk kemoterapi topikal adalah 50 mg dilarutkan dalam 50 ml normal saline diberikan selama 2 jam¹⁴

Gemcitabine

Pasien menerima instilasi intravesika tunggal Gemcitabine 2.000 mg dalam maksimal 90 mL saline (0.9%) selama 1-2 jam.¹⁸

Mitomicin C

Sebanyak 40 mg MMC didilusikan dengan normal saline/ akuades hingga 50 cc, instilasi intravesika melalui kateter dilakukan dengan durasi 2 jam.¹⁵

Doksorubisin

Dosis doksorubisin yang direkomendasikan untuk pengobatan instalasi intra-vesika kanker kandung kemih non invasi otot adalah 30 - 50 mg dalam 25-50mL larutan saline setiap instalasi diberikan selama 1-2 jam, dengan konsentrasi optimal berada di kisaran 1,0mg/mL.¹³

Administrasi

- Pasien diminta untuk mengosongkan urin sebelum instilasi dimulai
- Masukkan cairan ke dalam kandung kemih melalui kateter
- Posisi tubuh (posisi terlentang, posisi miring kiri, posisi miring kanan dan posisi tengkurap) diubah setiap 30 menit sekali agar cairan menyentuh seluruh dinding kandung kemih

- Tinggalkan cairan di dalam kandung kemih selama 1-2 jam, waspadai adanya efek samping¹⁴

Rekurensi atau Progresi Saat Instilasi Kemoterapi Intravesika

Pasien dengan rekurensi KKKNIO selama atau setelah instilasi kemoterapi intravesika dapat disarankan untuk dilakukan Sistektomi Radikal.¹⁹

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.^{17,20} 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 sedang sampai tinggi dapat dilakukan instilasi kemoterapi lanjutan sampai 8 kali yang diberikan setiap minggu.²¹

6.1.3 Optimalisasi Instilasi Kemoterapi

Usaha untuk meningkatkan cara kerja obat dan meningkatkan luaran pasien telah terus meningkat. Usaha ini berfokus pada teknik farmakokinetik untuk memaksimalkan transportasi obat, durasi kontak dan strategi untuk meningkatkan absorpsi dan kerja dari obat :

1. Melalui instilasi kemoterapi, penghancuran sel kanker dipengaruhi oleh durasi paparan obat dan konsentrasi obat. Konsentrasi obat dipengaruhi oleh dosis, volume pelarut, produksi urine dan volume residu urine selama proses instilasi
2. Usaha untuk mengurangi volume residu urine yang berlebih dapat dilakukan dengan mengosongkan kandung kemih seluruhnya sebelum obat dimasukkan, reposisi kateter atau mengubah posisi pasien secara berkala.^{16,22,23}

Penyesuaian pH urin, lama waktu pemberian (maksimal 2 jam) dan penurunan ekskresi urin saat instilasi dapat mengurangi tingkat rekurensi.^{24,27} Terdapat beberapa cara yang direkomendasikan agar dapat meningkatkan konsentrasi pada urin sehingga lebih efektif dalam eradikasi sel tumor :²¹

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.

Saat ini terdapat beberapa perangkat baru yang dikembangkan untuk mengoptimalkan instalasi kemoterapi, diantaranya adalah *Microwave-induced hyperthermia effect* (RITE), *Hyperthermic intravesical chemotherapy*, dan *Electromotive drug administration*. Meskipun begitu, ketersediaan perangkat tersebut masih sangat terbatas dan data terkait efektifitas dari perangkat tersebut masih belum diketahui secara pasti.¹⁹

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 pada pasien Resiko Sedang dan Tinggi KKKNIO/NMIBC. Terapi BCG intravesika menyebabkan efek samping lebih signifikan jika dibandingkan dengan kemoterapi intravesika.²⁴⁻²⁹ Berbeda dengan pemberian instilasi kemoterapi, pemberian BCG intravesika baru boleh diberikan 2 minggu pasca TUR-BT untuk menghindari terjadinya efek samping lokal dan sistemik.²⁸ Di Indonesia, BCG intravesika belum tersedia. Berdasarkan konsensus asia dan panduan tatalaksana NCCN terbaru, saat ini telah terjadi keterbatasan jumlah terapi BCG di berbagai negara, sehingga pasien yang belum bisa mendapatkan terapi BCG dapat diberikan alternatif terapi berupa kemoterapi intravesika seperti.³⁰

6.3 Aspek Spesifik dalam Penanganan CIS

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

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.²⁹

6.4 Kegagalan Kemoterapi Intavesika

Pasien dengan rekurensi KKKNIO/NMIBC dapat diberikan instilasi BCG jika tersedia, 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.³¹ Bila terdapat kategori risiko tinggi atau kanker kandung kemih invasi otot maka ditawarkan untuk dilakukan sistektomi radikal.

6.5 Sistektomi Radikal untuk KKKNIO/NMIBC

Sistektomi radikal dapat diusulkan kepada pasien dengan KKKNIO/ NMIBC yang berisiko tinggi mengalami progresi, seperti:^{1,32–34}

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
5. Tidak responsif dengan kemoterapi intravesika dan harus dipertimbangkan pada tumor derajat tinggi yang kambuh setelah kemoterapi intravesika.

Tabel 6.1. Rekomendasi Pengobatan Tumor TaT1 Sesuai dengan Stratifikasi Risiko²⁻⁴

Kategori risiko	Definisi	Rekomendasi pengobatan
Tumor risiko rendah	<p>Tumor primer, tunggal, Ta/T1 LG/G1 berdiameter < 3 cm tanpa CIS pada pasien <70 tahun</p> <p>Tumor Ta LG/G1 primer tanpa CIS dengan paling banyak SATU faktor risiko klinis tambahan*.</p>	Instilasi kemoterapi segera tunggal
Tumor risiko sedang	Pasien tanpa CIS yang tidak termasuk dalam kelompok risiko rendah, tinggi, atau sangat tinggi	<p>Instilasi kemoterapi segera diikuti oleh instilasi lanjutan kemoterapi selama maksimal 1 tahun atau BCG dosis penuh selama 1 tahun</p>
Tumor risiko tinggi	<ul style="list-style-type: none"> • Semua T1 HG/G3 tanpa CIS, KECUALI yang termasuk dalam kelompok risiko sangat tinggi • Semua pasien CIS, KECUALI mereka yang termasuk dalam kelompok risiko sangat tinggi <p>Stadium, grade dengan faktor risiko klinis tambahan*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta LG/G2 atau T1 G1, tidak ada CIS dengan ketiga faktor risiko • Ta HG/G3 atau T1 LG, tidak ada CIS dengan setidaknya 2 faktor risiko • T1 G2 tidak ada CIS dengan setidaknya 1 faktor risiko 	Instilasi kemoterapi intravesika maksimal selama 1 tahun atau sistektomi (pada tumor risiko tertinggi)
Tumor risiko sangat tinggi	<p>Stadium, grade dengan faktor risiko klinis tambahan*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta HG/G3 dan CIS dengan ketiga faktor risiko • T1 G2 dan CIS dengan setidaknya 2 faktor risiko • T1 HG/G3 dan CIS dengan setidaknya 1 faktor risiko • T1 HG/G3 tidak ada CIS dengan ketiga faktor risiko 	Pertimbangkan Sistektomi Radikal atau <i>Bladder Sparing Treatment</i> diikuti Instilasi kemoterapi intravesika maksimal selama 1 tahun pada pasien yang menolak Sistektomi Radikal atau tidak dapat dilakukan Sistektomi Radikal.

*Faktor risiko klinis tambahan adalah:

- usia > 70;
- tumor papiler multipel;
- Diameter tumor > 3 cm.

Tabel 6.2. Pilihan terapi untuk berbagai kategori kegagalan kemoterapi intravesika²

Kategori	Pilihan Terapi
Tidak merespon kemoterapi Intravesika	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sistektomi radikal (RC) 2. Terapi preservasi kandung kemih pada pasien yang tidak cocok atau menolak RC.
Kekambuhan pasca kemoterapi intravesika lambat : kekambuhan T1Ta/HGG > 6 bulan atau CIS > 12 bulan paparan kemoterapi intravesika terakhir	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sistektomi radikal atau pemberian kemoterapi intravesika berulang sampai maksimal 1 tahun sesuai dengan situasi individu. 2. Terapi preservasi kandung kemih
Kekambuhan KKNIO Risiko Rendah setelah kemoterapi intravesika untuk tumor risiko menengah primer	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ulangi kemoterapi intravesika sampai maksimal 1 tahun. 2. Sistektomi radikal

6.6 Pemantauan Pasien Kanker Kandung Kemih Non-Invasi Otot

Pada pasien Kanker Kandung Kemih Non-Invasi Otot, pemantauan didasari stratifikasi resiko penyakit. Resiko dibagi berdasarkan 3 kategori yaitu resiko ringan, sedang dan tinggi. Skema pemantauan yang dilakukan terhadap pasien adalah selama 10 tahun perawatan pasca terapi primer.

Tabel 6.3. Pemantauan Pasien Kanker Kandung Kemih Non-Invasi Otot³⁶

	Resiko Ringan	Resiko Sedang	Resiko Tinggi
Sistoskopi	<ul style="list-style-type: none"> - Tahun 1 : Bulan ke-3 dan ke-12 - Tahun 2-5 : 1x/tahun - Tahun 6-10 : Sesuai indikasi klinis 	<ul style="list-style-type: none"> - Tahun 1 : Bulan ke-3, Ke-6 dan ke-12 - Tahun 2 : Setiap 6 Bulan - Tahun 3-5 : 1x/tahun - Tahun 6-10 : Sesuai indikasi klinis 	<ul style="list-style-type: none"> - Tahun 1-2 : Setiap 3 Bulan - Tahun 3-5 : Setiap 6 Bulan - Tahun 6-10 : 1x/tahun
Pemeriksaan Laboratorium	Tidak Diperlukan		
Pemeriksaan Radiologi	Pemeriksaan dasar saat diagnostik, diulang sesuai bila terdapat indikasi klinis	Pemeriksaan dasar saat diagnostik, diulang sesuai bila terdapat indikasi klinis	<ul style="list-style-type: none"> - Tahun ke-1 : Pemeriksaan dasar saat Diagnostik - Tahun ke-2 sampai 5 : Imaging <i>upper tract</i> 1-2 tahun sekali; imaging <i>lower tract</i> bila terdapat indikasi klinis
Pemeriksaan Sitologi Urin	Tidak Diperlukan		
	<ul style="list-style-type: none"> - Tahun 1 : Bulan ke-3, Ke-6 dan ke-12 - Tahun 2 : Setiap 6 Bulan - Tahun 3-5 : 1x/tahun - Tahun 6-10 : Sesuai indikasi klinis 		

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 :^{2,35}

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 rendah. Oleh karena itu tindakan sistoskopi dapat diganti dengan teknik diagnostik yang non invasif.
5. Pada tumor dengan risiko sedang 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 positif akan memberikan dampak positif pada kualitas sistoskopi evaluasi yang dilakukan.

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

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. Radikal Sistektomi dapat dianjurkan pada KKKNIO/NMIBC yang risiko tinggi atau sangat tinggi atau refrakter terhadap instilasi kemoterapi atau immunoterapi intravesika.
5. Pemantauan berkala dengan pemeriksaan sitologi urin dan sistoskopi direkomendasikan pasca TUR-BT dan kemoterapi intravesika sesuai dengan kategori risiko.

Rekomendasi umum

Perokok dengan kanker kandung kemih disarankan untuk berhenti merokok.

Pada pasien dengan tumor berisiko rendah dan pada pasien dengan rekurensi papiler kecil (mungkin Ta LG/G1) yang terdeteksi lebih dari satu tahun setelah TURB sebelumnya, tawarkan satu kali pemberian kemoterapi segera.

Pada pasien dengan tumor yang sangat berisiko tinggi, diskusikan untuk melakukan sistektomi radikal (RC).

Tawarkan RC untuk pasien dengan tumor yang tidak responsif dengan pemberian kemoterapi intravesika.

Rekomendasi - aspek teknik terapi

Kemoterapi intravesika

Jangan berikan instilasi kemoterapi segera dalam kasus perforasi kandung kemih yang jelas atau dicurigai atau perdarahan yang membutuhkan irigasi kandung kemih.

Berikan instruksi yang jelas kepada staf perawat untuk segera mengalirkan irigasi melalui kateter kandung kemih pada akhir pemberian .

Jika kemoterapi intravesika diberikan, gunakan obat pada pH optimal dan pertahankan konsentrasi obat dengan mengurangi asupan cairan sebelum dan selama instilasi.

Untuk menurunkan resiko rekurensi, Instilasi Kemoterapi Intravesika diberikan dalam 24 jam, tanpa menunggu hasil Patologi Anatomi.

Daftar Pustaka

1. Brausi M, Collette L, Kurth K, 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: 523–531.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013; 64: 639–653.
3. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation influence of cauterization. *Cancer* 1980; 46: 1158–1163.
4. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. INHIBITION OF TUMOR IMPLANTATION BY INTRAVESICAL GEMCITABINE IN A MURINE MODEL OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER. *Journal of Urology* 2005; 174: 1115–1118.
5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmgren S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016; 69: 231–244.
6. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non–muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European Urology* 2021; 79: 480–488.
7. Bouffoux C, Kurth KH, Bono A, 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. *J Urol* 1995; 153: 934–941.
8. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, et al. Factors Explaining Recurrence in Patients Undergoing Chemoimmunotherapy Regimens for Frequently Recurring Superficial Bladder Carcinoma. *European Urology* 2002; 42: 167–174.
9. Günther JH, Jurczok A, Wulf T, et al. Optimizing synergistic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res* 1999; 59: 2834–2837.
10. Böhle A, Jurczok A, Ardel P, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002; 167: 357–363.
11. Bosscheriet J, Nieuwenhuizen JA, van Ginkel T, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018; 73: 226–232.
12. Oddens JR, van der Meijden APM, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004; 46: 336–338.
13. Fukuokaya W, Kimura T, Miki J, et al. Effectiveness of Intravesical Doxorubicin Immediately Following Resection of Primary Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-matched Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer* 2020; 18: e55–e61.
14. Ye HB, Chen S, Wang J. A comparative study of gemcitabine and epirubicin in adjuvant chemotherapy of non muscle invasive bladder cancer. Preprint, In Review. Epub ahead of print 7 April 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-20323/1.
15. Tatar CA. Effects of Intravesical Mitomycin and Distilled Water on Recurrence After TUR-Tm in Ta, T1 Tumors. *J Clin Anal Med*; 2. Epub ahead of print 1 September 2011. DOI: 10.4328/JCAM.330.
16. Porten S, Leapman M, Greene K. Intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Indian J Urol* 2015; 31: 297.
17. 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 Res* 2001; 21: 765–769.
18. Böhle A, Leyh H, Frei C, et al. Single Postoperative Instillation of Gemcitabine in Patients with Non-muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Multicentre Study. *European Urology* 2009; 56: 495–503.
19. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2021.
20. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der MEIJDEN APM. 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. *Journal of Urology* 2004; 171: 2186–2190.
21. UMBAS R. Optimalisasi Penatalaksanaan Kanker Buli-Buli Superfisial. *Indonesian Journal of Cancer*, Vol 4, No 1 (2010): Jan - Mar 2010 DOI - 1033371/ijoc.v4i176, https://www.indonesianjournalofcancer.or.id/e-journal/index.php/ijoc/article/view/76 (2010).
22. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 597–604.
23. Gasióñ JP, Cruz JF. Improving efficacy of intravesical chemotherapy. *Eur Urol* 2006; 50: 225–234.
24. Kuroda M, Niijima T, Kotake T, et al. 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. *Eur Urol* 2004; 45: 600–605.
25. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88: 209–216.
26. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93: 485–490.
27. Böhle A, Joachim D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90–95.
28. Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, 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. *J Urol* 2002; 168: 1964–1970.
29. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006885.
30. Nishiyama H. Asia Consensus Statement on NCCN Clinical Practice Guideline for bladder cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2018; 48: 3–6.
31. van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48: 363–371.
32. 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. *Eur Urol* 2008; 53: 709–719.
33. Kamat AM, Gee JR, Dinney CPN, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 881–885.
34. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, 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-Guérin. *Eur Urol* 2012; 62: 118–125.
35. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; 164: 680–684.
36. Flagg TW, Spiess PE, Agarwal N, et al. Bladder Cancer, Version 5.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 18: 329–354.



Bab 7

Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Invasi Otot (KKKIO/NMIBC)

Kanker kandung kemih invasi otot (KKKIO/MIBC) merupakan suatu keadaan yang memerlukan tatalaksana multi-modalitas, multi-disiplin 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~N0M0, KKKNIO/NMIBC yang risiko tinggi sangat tinggi (*very high risk*), resisten terapi intravesical kemoterapi (tidak berespon, tidak berhasil, berulang), Tis, T1G3 dan penyakit papiler ekstensif yang tidak dapat dikontrol dengan TUR-BT dan terapi kemoterapi intravesika.³ Penundaan tindakan sistektomi radikal sejak awal diagnosis dapat mempengaruhi *outcome, recurrence free survival, overall survival*, maupun pemilihan tipe diversi urin. Dari beberapa penelitian, penundaan tindakan radikal sistektomi lebih dari 90 hari dapat meningkatkan risiko progresi dan mortalitas pada pasien dengan KKKIO/MIBC.^{1,4-6} Sistektomi radikal merupakan prosedur pengangkatan buli, prostat, vesikula seminalis, ureter distal, dan limfonodi regional. Indikasi lainnya sistektomi radikal adalah massa papiler yang tidak terkontrol dengan prosedur TURBT ataupun pada penggunaan kemoterapi intravesika/immunoterapi.³

Sistektomi radikal berkaitan dengan kejadian komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan prosedur lainnya. Penggunaan protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) pada sistektomi radikal terbukti dapat menurunkan waktu operasi dan menurunkan komplikasi secara keseluruhan sebesar 4,1 kali dibandingkan non-ERAS. Komplikasi tersering yang dialami adalah kebocoran pada anastomosis (16,2 %), diikuti dehisensi luka (13,5 %), infeksi/sepsis (8,1 %) dan ileus paralisis (8,1 %).⁷

Sistektomi radikal dengan modified ERAS juga terbukti mempercepat penyembuhan paska-operasi, yaitu

durasi rawat inap yang lebih pendek, serta waktu menuju diet padat, defekasi pertama paska-operasi, mobilisasi berjalan, dan pelepasan drainase yang lebih cepat.⁸ Tindakan transfusi perioperatif pada pasien yang dilakukan sistektomi radikal sering dilakukan dan berhubungan dengan peningkatan rekurensi penyakit dan kematian.⁹

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*.¹⁰⁻¹²

Di RSCM, sampai saat ini angka morbiditas dini paska radikal sistektomi mencapai 60% sama dengan sejumlah penelitian yang serupa, sedangkan angka mortalitas dini cukup tinggi, mencapai 11%.¹³

Terkait dengan prosedur sistektomi radikal yang invasive dengan berbagai komplikasi khususnya ketidakmampuan berhubungan seksual, oleh karena itu, maka dikembangkan prosedur alternatif yang disebut sebagai sistektomi dengan *sparing*. Sistektomi dengan sparing dapat dibedakan menjadi:¹⁴

1. Sistektomi dengan *sparing* prostat (mempertahankan potensi seksual post op sebesar 80-90%)
2. Sistektomi dengan *sparing* kapsul (mempertahankan potensi seksual post op sebesar 50-100%)
3. Sistektomi dengan *sparing* glandula seminalis
4. Sistektomi dengan *sparing* saraf (mempertahankan potensi seksual post op sebesar 29-78%)

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 :^{1,15}

1. *Abdominal diversion* : *ureterocutaneostomy*, *Transureter-ureterocutaneostom*i ileal atau *colonic conduit*.

2. *Urethral diversion* : *orthotopic urinary diversion neobladder (orthotopic-bladder substitution)*.
3. *Rectosigmoid diversion* : uretero (ileo-)rectostomy.

Teknik diversi urin *transuretero-cutaneostomy* (TUC) memiliki komplikasi paska-operasi jangka pendek yang lebih baik jika dibandingkan dengan ileal conduit, namun pada komplikasi jangka panjang, lebih sering terjadi stenosis stoma pada pasien yang menjalani diversi TUC. Teknik TUC dengan modified ERAS memiliki keuntungan waktu operasi yang lebih pendek, waktu hospitalisasi yang lebih pendek, serta biaya operasi yang lebih murah.¹⁶ Pada sistektomi radikal yang menggunakan teknik ERAS, diversi urin menggunakan teknik *ileal conduit* dan TUC tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam hal komplikasi.⁷ Diagnosis tumor uretra invasif sebelum sistektomi mengarah ke urektomi yang merupakan kontraindikasi untuk rekonstruksi neobladder. Kanker buli non-otot-invasif di uretra prostat atau leher kandung kemih. biopsi tidak selalu menjadi kontraindikasi pemasangan neobladder ortotopik, yang penting pasien menjalani sistoskopi tindak lanjut reguler dan sitologi urin. Pada wanita yang menjalani sistektomi radikal, tingkat keganasan uretra telah dilaporkan berkisar antara 12-16%. Karena lokalisasi tumor primer di leher kandung kemih seringkali memiliki korelasi kuat dengan keganasan uretra, maka perlu dilakukan biopsi pada leher kandung kemih sebelum dilakukan sistektomi radikal.^{17,18}

Pemilihan diversi urin mempertimbangkan faktor seperti komorbiditas, fungsi paru, jantung serta kognisi. Salah satu bentuk diversi urin yang paling simple adalah diversi menuju kutan yakni uretero-cutaneostomy. Waktu operasi, rerata komplikasi, kehilangan darah, rerata transfuse waktu rawat inap ICU, waktu rawat inap cenderung lebih rendah pada diversi uretero-cutateostomi dibandingkan dengan ileal conduit.¹⁷

7.3 Komorbiditas

Evaluasi komorbiditas dapat menjadi indikator harapan hidup dan prognostik pada pasien KKKIO/MIBC. Komorbiditas didefinisikan adanya satu atau lebih penyakit selain penyakit primer. Komorbiditas meningkat seiring bertambahnya usia. Namun, usia tidak selalu berkorelasi dengan gangguan fungsional. Sistem evaluasi yang berbeda digunakan untuk menyaring pasien yang berpotensi fit atau tidak untuk kemoterapi, tetapi usia saja tidak boleh digunakan sebagai dasar pemilihan pengobatan²¹

Berbagai skala komorbiditas telah dikembangkan¹⁶, tujuh di antaranya telah divalidasi^{21,22}, salah satunya adalah Indeks Komorbiditas Charlson yang digunakan secara luas pada pasien kanker kandung kemih invasif²³

Indeks Komorbiditas Charlson (CCI) berkisar dari 0 hingga 30 sesuai dengan beratnya komorbiditas yang dibagi dalam empat tingkatan dihitung berdasarkan catatan medis pasien. Hanya CCI ini yang disesuaikan dengan usia yang berkorelasi dengan kematian akibat kanker dan penyebab lainnya²⁴. CCI memperkirakan kelangsungan hidup jangka panjang dan mudah dihitung²⁵

Tabel 7.1. Indeks Komorbiditas Charlson²¹

Penilaian	Kondisi	
1 Poin	1. Usia 50-60 Tahun 2. IMA (Infark Myokard Akut) 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 Neoajuvan

Pengobatan standar untuk pasien MIBC dengan RC hanya memberikan kelangsungan hidup 5 tahun pada sekitar 50% pasien²⁶⁻³⁰. Untuk meningkatkan hasil ini, pada pasien dengan penyakit cN0M0, kemoterapi neo-adjuvant berbasis platinum telah digunakan sejak tahun 1980-an²⁶⁻³⁴

Beberapa hal yang menjadi perhatian dalam pemberian kemoterapi neoadjuvant:^{33,34}

- Kemoterapi diberikan pada titik waktu paling awal, ketika beban penyakit mikrometastasis dianggap rendah.
- Tolerabilitas kemoterapi dan kepatuhan pasien diharapkan lebih baik sebelum operasi radikal sistektomi.
- Pasien mungkin berespons terhadap kemoterapi neoadjuvant dan memiliki respons patologis yang baik (bisa mencapai ypT0, ypT1, ypN0 dan margin bedah negatif).
- Sistektomi Radikal yang tertunda dapat membahayakan hasil pada pasien yang tidak peka terhadap kemoterapi, meskipun tidak ada percobaan prospektif yang menunjukkan bahwa penundaan operasi karena kemoterapi neoadjuvant memiliki dampak negatif pada kelangsungan hidup penderita.³⁵⁻³⁷.

Data dari asosiasi urologi Prancis menunjukkan sekitar 90% pasien melanjutkan ke operasi sistektomi setelah neoadjuvant dose-dense MVAC (ddMVAC) atau GC³⁸.

- Kemoterapi neoadjuvant tampaknya tidak mempengaruhi hasil morbiditas bedah. Dalam satu studi acak terkontrol ditemukan distribusi yang sama terjadinya komplikasi paska operasi grade 3-4 pada kedua kelompok pengobatan³⁷. Begitu pula dalam uji coba gabungan Nordik (sampel 620 orang), NAC tidak memiliki efek merugikan yang besar pada persentase radikal sistektomi yang dapat dilakukan paska terapi. Frekuensi sistektomi adalah 86% pada kelompok eksperimen dan 87% pada kelompok kontrol, dengan 71% pasien yang menerima ketiga siklus kemoterapi⁴⁰.
- Gender mungkin berdampak pada respons kemoterapi dan hasil onkologis^{41,42}.
- Kemoterapi neoadjuvant hanya boleh digunakan pada pasien yang memenuhi syarat untuk kemoterapi kombinasi cisplatin; kombinasi lain (atau monoterapi) memiliki hasil lebih rendah pada kanker buli metastatik dan belum sepenuhnya diuji dalam pengaturan neoadjuvant^{39, 43-44}.

Beberapa uji coba fase III secara acak membahas potensi manfaat kelangsungan hidup dari pemberian NAC^{37, 41-46,50-54}. Hasil analisis ini mengkonfirmasi data yang diterbitkan sebelumnya dan menunjukkan peningkatan absolut 8% angka kelangsungan hidup pada lima tahun dengan jumlah yang perlu diobati (*number need to treat*) 12,5⁵⁵. Hanya kemoterapi kombinasi cisplatin dengan setidaknya satu agen kemoterapi tambahan yang menghasilkan manfaat terapeutik yang berarti^{49,51}

Studi baru RCT besar lain menunjukkan:⁴¹

- 16% pengurangan risiko kematian;
- peningkatan kelangsungan hidup 10 tahun dari 30% menjadi 36% dengan neoadjuvant CMV
- manfaat yang berkaitan dengan metastasis jauh

regimen yang banyak digunakan untuk NAC adalah MVAC/ddMVAC dan GC yang lebih modern. regimen ddMVAC dikaitkan dengan asthenia dan efek samping gastrointestinal yang lebih parah daripada regimen GC.³⁸

Tidak jelas, apakah pasien dengan histologi non-UC juga akan mendapat manfaat dari NAC, sedangkan pasien dengan SCC tidak mendapat manfaat dari NAC.⁵⁸

7.5 Kemoterapi Ajuvan

Metaanalisis menunjukkan pemberian kemoterapi ajuvan meningkatkan overall survival pada pasien p-T3, T4 atau N+ pada pasien yang tidak diberikan kemoterapi neoajuvan. Adanya metastasis jauh di luar KGB dan ECOG > 2 merupakan faktor buruk saat pemberian kemoterapi (NCCN 2021). Pasien dengan tumor < T2 atau lebih rendah dan tanpa keterlibatan kelenjar getah bening dan dipertimbangkan sebagai risiko rendah tidak diperlukan untuk diberikan kemoterapi ajuvan.⁵⁹ Beberapa kombinasi kemoterapi seperti CMV (Cisplatin, Metotreksat, Vinblastin), CISCA (Cisplatin, Siklofospamid, and Adriamicin), MVA(E)C, CM, dan GemCis digunakan dalam berbagai penelitian. Analisis retrospektif besar menggunakan *National Cancer Data Base* pada 15.397 pasien dengan kanker stadium lanjut lokal (pT3/4) atau LN-positif juga menunjukkan manfaat OS pada pasien dengan histologi UC.⁶² Namun, pada kasus non-urotelial kemoterapi adjuvan juga tidak direkomendasikan dengan pertimbangan kurangnya efektivitas dan kemungkinan *over-treatment*.^{1,59,61} Pemberian neoadjuvant kemoterapi mengakibatkan down staging pada beberapa kasus tumor primer. Survival pasien tumor buli yang tetap mempertahankan buli secara utuh dapat meningkat dengan administrasi kemoterapi. Akan tetapi, proses tersebut tidak memiliki bukti yang kuat selama ini. Kemoterapi disarankan untuk diberikan setelah sudah melakukan pengukuran staging patologis secara akurat. FDA menyetujui penggunaan nivolumab sebagai pengobatan adjuvan pada pasien UC yang memiliki resiko tinggi rekurensi setelah bedah. Tumor disebut resiko tinggi apabila memiliki sel tumor dengan ekspresi PD-L1 diatas 1 %.

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 neoajuvan tidak meningkatkan angka keselamatan paska sistektomi radikal.

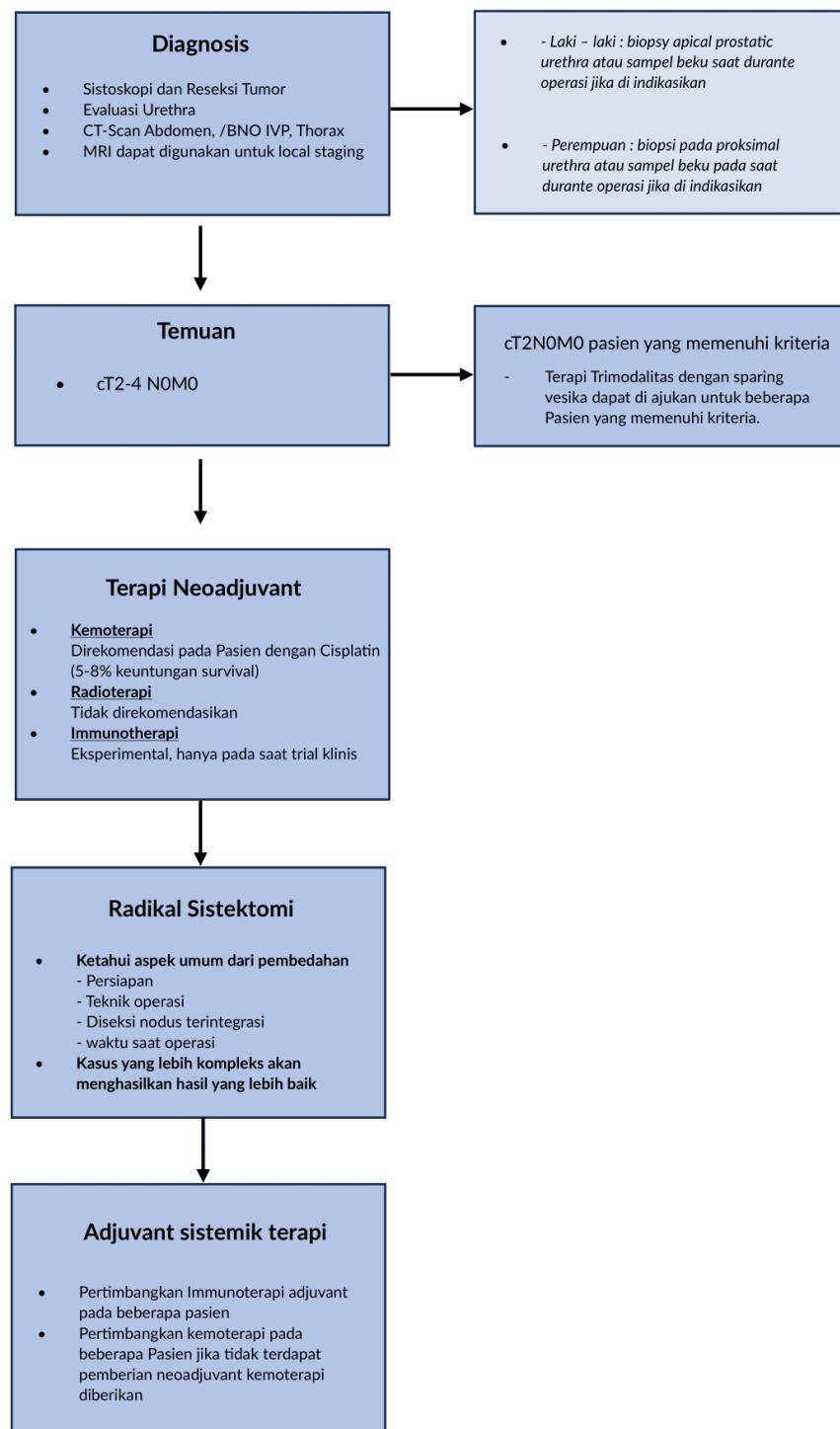
Walaupun teknik radioterapi modern terus dikembangkan akan tetapi masih perlu dilakukan banyak penelitian yang berkaitan dengan peran radioterapi neoajuvan. Oleh karena itu sampai saat ini peran radiooterapi neoajuvan belum disarankan pada kasus KKKIO/MICBC^{1,15,62}

7.7 Sistektomi 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.^{14,59}

Diseksi KGB bilateral harus dilakukan dan meliputi KGB iliaka interna dan eksterna serta obturator. 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.⁶³

Gambar 7.1 Diagram Tatalaksana Kandung Kemih Urotelial T2-T4aN0M0¹



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).^{64,65}

Jenis lain dari bladder sparing treatment yang bisa diberikan pada kelompok tertentu (KKKIO tanpa metastasis dengan cT2-3N0M0 pada segala kelompok usia, permukaan tumor kurang dari 25% dari total permukaan kandung kemih, tanpa adanya CIS) ialah *Tetramodal Bladder Preservation Therapy* (TeMT) yang terdiri dari reseksi tumor transuretral maksimal, induksi kemoradioterapi, dan sistektomi parsial bersamaan dengan diseksi nodus limfe pelvis dapat menjadi pilihan pengobatan yang layak untuk pasien usia lanjut dengan kanker kandung kemih invasif otot. Namun, profil toksitas dan hasil onkologis terapi tetramodal pada pasien usia lanjut harus dievaluasi lebih lanjut. Terapi tetramodal kandung kemih yang menggabungkan sistektomi parsial konsolidasi layak dilakukan dan menghasilkan hasil fungsional / onkologis yang menguntungkan pada pasien dengan kanker kandung kemih invasif otot^{66,67}.

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.^{1,68}

Pemilihan tipe diversi 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.^{1,69}

7.10 Pemantauan

Pemantauan pada pasien dengan kanker kandung kemih perlu dilakukan paska terapi primer. Hal ini diperlukan untuk menilai progresi penyakit dan mendiagnosis rekurensi penyakit, yang berhubungan dengan tatalaksana lanjutan penyakit. Pemantauan terhadap pasien sendiri bergantung pada tingkat dan derajat penyakit serta terapi yang diberikan pada pasien saat terdiagnosis. Hal ini menjadikan pemantauan penyakit bersifat personal.

7.10.1 Pemantauan Pasien Kanker Kandung Kemih Invasi Otot

Pada pasien Kanker Kandung Kemih Invasi Otot, pemantauan didasari pada terapi primer yang dilakukan saat pasien terdiagnosis. Pasien yang dilakukan radikal sistektomi dan bladder sparing treatment memiliki pola pemantauan yang berbeda. Skema pemantauan yang dilakukan terhadap pasien adalah selama 10 tahun perawatan paska terapi primer.

Tabel 7.2. Pemantauan Pasien Kanker Kandung Kemih Invasi Otot Paska Radikal Sistektomi⁷⁰

No	Pemeriksaan	Rekomendasi
1	Pemeriksaan Laboratorium	<p>Tahun 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemeriksaan Panel Darah Rutin, Fungsi Ginjal, Fungsi Hati, Elektrolit setiap 3-6 Bulan <p>Tahun Ke-2 sampai Ke-5 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemeriksaan Panel Darah Rutin, Fungsi Ginjal, Fungsi Hati, Elektrolit dan Kadar B12 (1x/tahun) <p>Tahun Ke-6 sampai Ke-10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemeriksaan Kadar B12 (1x/tahun)
2	Pemeriksaan Radiologi	<p>Tahun 1-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CTU/MRU setiap 3-6 bulan - Radiologi Thorax (Plain/CT) setiap 3-6 bulan atau - PET Scan (Bila ada kecurigaan metastasis) <p>Tahun 3-5 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CTU/MRU (1x/tahun) - Radiologi Thorax (Plain/CT) (1x/tahun) atau - PET Scan (Bila ada kecurigaan metastasis) <p>Tahun Ke-6 sampai Ke-10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - USG Ginjal (1x/tahun)
3	Pemeriksaan Urin	<p>Tahun 1-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitologi Urin setiap 6-12 bulan - Sitologi Urethral Wash setiap 6-12 bulan <p>Tahun 3-10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitologi Urin sesuai indikasi klinis - Sitologi Urethral Wash sesuai indikasi klinis

Tabel 7.3. Pemantauan Pasien Kanker Kandung Kemih Invasi Otot Pasa Terapi Bladder Sparing⁷⁰

No	Pemeriksaan	Rekomendasi
1	Sistoskopi	Tahun 1-2 : Setiap 3 Bulan (4x/tahun) Tahun 3-4 : Setiap 6 Bulan (2x/tahun) Tahun 5-10 : Setiap 12 Bulan (1x/tahun)
2	Pemeriksaan Laboratorium	Tahun 1 : - Pemeriksaan Panel Darah Rutin, Fungsi Ginjal, Fungsi Hati, Elektrolit setiap 3-6 Bulan Tahun Ke-2 sampai Ke-5 : - Pemeriksaan Panel Darah Rutin, Fungsi Ginjal, Fungsi Hati, Elektrolit dan Kadar B12 (1x/tahun) Tahun Ke-6 sampai Ke-10 : - Pemeriksaan Kadar B12 (1x/tahun)
3	Pemeriksaan Radiologi	Tahun 1-2 : - CTU/MRU setiap 3-6 bulan - Radiologi Thorax (Plain/CT) setiap 3-6 bulan atau - PET Scan (Bila ada kecurigaan metastasis) Tahun 3-5 : - CTU/MRU (1x/tahun) - Radiologi Thorax (Plain/CT) (1x/tahun) atau - PET Scan (Bila ada kecurigaan metastasis) Tahun Ke-6 sampai Ke-10 : - Sesuai Indikasi Klinis
4	Pemeriksaan Urin	Tahun 1-2 : - Sitologi Urin setiap 6-12 bulan Tahun 3-10 : - Sitologi Urin sesuai indikasi klinis

Rekomendasi

Keputusan pemilihan terapi *bladder-sparing treatment* atau sistektomi radikal pada pasien usia tua/komorbid dengan kanker kandung kemih invasif otot didasarkan pada stadium tumor dan adanya komorbiditas.

Tawarkan kemoterapi neoadjuvant (NAC) untuk kanker kandung kemih T2-T4a, cN0 M0. Dalam hal ini, selalu gunakan terapi kombinasi berbasis cisplatin.

Jangan tawarkan NAC kepada pasien yang tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin.

Tabel 7.4. Pemantauan pada pasien dengan KKKIO/MIBC²⁴

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 ajuvan 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.

Rekomendasi

Jangan menawarkan kepada pasien yang tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin

Tawarkan kemoterapi neoajuvan untuk kanker kandung kemih T2-T4a, cN0 M0. Dalam hal ini, selalu gunakan terapi kombinasi berbasis cisplatin.

Jangan menunda radikal sistektomi selama > 3 bulan karena meningkatkan risiko perkembangan dan kematian spesifik kanker, kecuali pasien menerima kemoterapi neo-ajuvan.

Sebelum RC, informasikan sepenuhnya kepada pasien tentang manfaat dan potensi risiko dari semua alternatif yang mungkin. Keputusan akhir harus didasarkan pada diskusi yang seimbang antara pasien dan spesialis urologi.
Jangan menawarkan diversi substitusi kandung kemih ortotopik kepada pasien yang memiliki tumor di uretra .
Preparasi usus pra-operasi tidak wajib dilakukan.
Tawarkan kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin ajuvan untuk pasien dengan pT3/4 dan/atau pN+ jika tidak ada kemoterapi neoajuvan yang diberikan
Tawarkan sistektomi radikal untuk pasien dengan T2-T4a, N0M0 atau <i>non-muscle-invasive bladder cancer</i> yang berisiko tinggi.
Lakukan diseksi kelenjar getah bening sebagai bagian integral dari sistektomi radikal.
Jangan mempertahankan uretra jika margin positif.

Daftar Pustaka

- European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Witjes, J. Alfred et al. European Urology, Volume 79, Issue 1, 82 – 104
- Sutip 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.
- Gontero, P., et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). In: EAU Guidelines published at the 38th Annual Congress Milan 2023. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands.
- 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-
- 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):105-115; discussion 115.
- Sutip 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)
- Hendri A.Z., Khalilullah S.A, Puteh M.M, Zulfiquar A. Reducing post-radical cystectomy complications with enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol: is it time to change? 2020
- Hendri A.Z., Khalilullah S.A, Aditya G.A. A preliminary outcome of modified enhanced recovery protocol versus standard of care in radical cystectomy: an Indonesian experience. 2021
- Qohari A.U., Hendri A. Z. The Relationship of Perioperative Blood Transfusion With Bladder Cancer Mortality In Radical Cystectomy Patients. 2020
- Stein JP. The role of lymphadenectomy in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Curr Oncol Rep 2007 May;9(3):213-21.
- 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.
- 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.
- Masfar IW, Mochtar CA, Umbas R. Morbiditas dan mortalitas dini paska sistektomi radikal pada kanker buli-buli di RSCM 1999-2009. Indonesian Journal of Cancer. 2010. Vol. 4(4);131-5.
- Mottet, N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP Prostate Cancer Guidelines. In: EAU Guidelines presented at the 38th EAU Annual Congress Milan 2023. EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
- Umbas R. Penatalaksanaan keganasan buli-buli dalam: Oesman F. Editor. Pendidikan berkesinambungan Patologi Klinik. Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI. 2010. Hal. 155-165.
- Khalilullah S.A., Tranggono U, Hendri A.Z., Danarto R. Comparing the outcome of ileal conduit and transuretero-cutaneostomy urinary diversion after radical cystectomy: a retrospective cohort study. 2021
- Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. Surg Oncol, 2016. 25: 281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566035/>
- Cerruto, M.A., et al. Health-Related Quality of Life after Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Elderly Patients with Ileal Orthotopic Neobladder or Ileal Conduit: Results from a Multicentre Cross-Sectional Study Using Validated Questionnaires. Urol Int, 2018. 100: 346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514144/>
- Galsky, M.D., et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 30.e15.
- de Groot, V., et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. J Clin Epidemiol, 2003. 56: 221.
- Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc, 1968. 16: 622
- Farhat, J.S., et al. Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. J Trauma Acute Care Surg, 2012. 72: 1526
- Witjes, J. Alfred et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, European Association of Urology 2021, 22-49
- Mayr, R., et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2012, 62: 662
- Hall, W.H., et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. BMC. Cancer, 2004. 4: 94.
- Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001. 19: 666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1157016/>
- Stein, J.P., et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol, 2006. 24: 296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16518661/>
- Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol, 2001. 165: 1111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257649/>
- Bassi, P., et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol, 1999. 161: 1494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210380/>
- Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol, 1997. 158: 393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224310/>
- David, K.A., et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol, 2007. 178: 451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561135/>
- Porter, M.P., et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450992/>
- J.A. Witjes, H.M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, J.A. Efstathiou et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder cancer, EAU 2021
- Guzzo TJ, Christodoulas JP, Vaughn DJ. Neoadjuvant therapy for Muscle-Invasive Bladder cancer; Managent of Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. In Campbell-Walsh-Wein Urology, 12th edition. pdf.14332-3
- Sanchez-Ortiz, R.F., 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. 169: 110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478115/>
- Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. J Urol, 2003. 169: 116. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478116/>
- Boeri, L., et al. Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277775/>
- Pfister, C., et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. Eur Urol, 2021. 79: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868138/>
- Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 859. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/>
- Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol, 2004. 45: 297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036674/>
- Kimura, S., et al. Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889669/>
- D'Andrea, D., et al. Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. Urol Oncol, 2020. 38: 639.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057595/>
- Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 2171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502557/>
- Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12623505/>
- Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. Acta Oncol, 2002. 41: 447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442921/>

46. Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33: 173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7642415>
47. Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 3576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817278>
48. Abol-Enein H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997. 79: 174. [No abstract available].
49. Collaboration, A.B.C.M.-a. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801735>
50. Winquist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713760>
51. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524>
52. Wallace, D.M., et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1991. 67: 608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2070205>
53. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995. 153: 964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853584>
54. Rintala, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I*. *Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8290916>
55. Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. *The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group*. *J Urol*, 1996. 155: 1903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618283>
56. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470696>
57. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053504>
58. Vetterlein, M.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*, 2017. 123: 4346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743155>
59. Clark Peter, E, Agarwal N, Biagioli Matthew, C, Eisenberger Mario, A, et al. Guidelines on Bladder Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2013
60. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*, 2019. 125: 1449. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620387>
61. Berg S, D'Andrea D, Vetterlein MW, Cole AP, Fletcher SA, Krimphove MJ, Marchese M, Lipsitz SR, Sonpavde G, Noldus J, Shariat SF, Kibel AS, Trinh QD, Mossanen M. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*, 2019 May 1;125(9):1449-1458. doi: 10.1002/cncr.31952. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620387.
62. Stenzl A, Witzes 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
63. Umbas R. Bladder cancer : 10 years experience from two tertiary care hospitals in Indonesia, Indonesia J Surgery. 2007. 35;1:17-22.
64. 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
65. 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.
66. Koga F, Kihara K, Yoshida S et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int*. 2012; 109: 860-6.
67. Kijima T, Tanaka H, Koga F et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int*. 2019;124: 242-50.
68. Wright JL, Porter MP. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007 Mar;4(3):147-54.
69. 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.
70. Flagg TW, Spiess PE, Agarwal N, et al. Bladder Cancer, Version 5.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 18: 329-354.



Bab 8

Tatalaksana Kanker Kandung Kemih Metastasis dan Tatalaksana Paliatif

8.1 Metastasis

Sepuluh hingga lima-belas persen pasien kanker kandung kemih telah mengalami metastasis saat pertama kali didiagnosis.^{1,2} Sekitar 50% dari jumlah pasien KKKIO 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} Tanpa 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 tatalaksana kemoterapi.^{1,2}

Secara umum kemoterapi pada pasien Kanker kandung kemih dengan metastasis dibagi menjadi 3 kategori¹

- a. Kemoterapi berbasis cisplatin
- b. Kemoterapi berbasis carboplatin
- c. Kemoterapi berbasis selain platinum

8.1.1 Kemoterapi Kombinasi

Direkomendasikan lini pertama kemoterapi dengan pemberian *Gemcitabine* dikombinasikan dengan *Cisplatin* (*Gemcis*); atau high-dose (HD)-MVAC (*Methotrexate-Vinblastine-Doxorubicine-Cisplatin*)¹. Pemberian MVAC atau GemCis memperpanjang angka ketahanan hidup sampai dengan 14 bulan jika dibandingkan dengan pemberian Cisplatin tunggal dan CISCA.¹

Sebanyak 50% pasien tidak bisa diberikan kemoterapi Cisplatin dikarenakan *performance status* (PS) yang buruk (lihat tabel 8.1) maupun adanya gangguan fungsi ginjal. Alternatifnya adalah pemberian Gemcitabin – Carboplatin (GemCarbo) atau Metotreksat, Carboplatin, dan Vinblastin (M-CAVI) yang sudah diteliti pada pasien dengan kontraindikasi Cisplatin.⁴⁻⁶

Saat pasien telah mencapai kondisi *stable disease*, setelah menjalani kemoterapi lini pertama yang berbasis Cisplatin; direkomendasikan pemberian terapi *maintenance* lanjutan menggunakan imunoterapi Avelumab (salah satu *Programmed Cell Death receptor-Ligand 1 inhibitor/ PDL-1 inhibitor*).¹

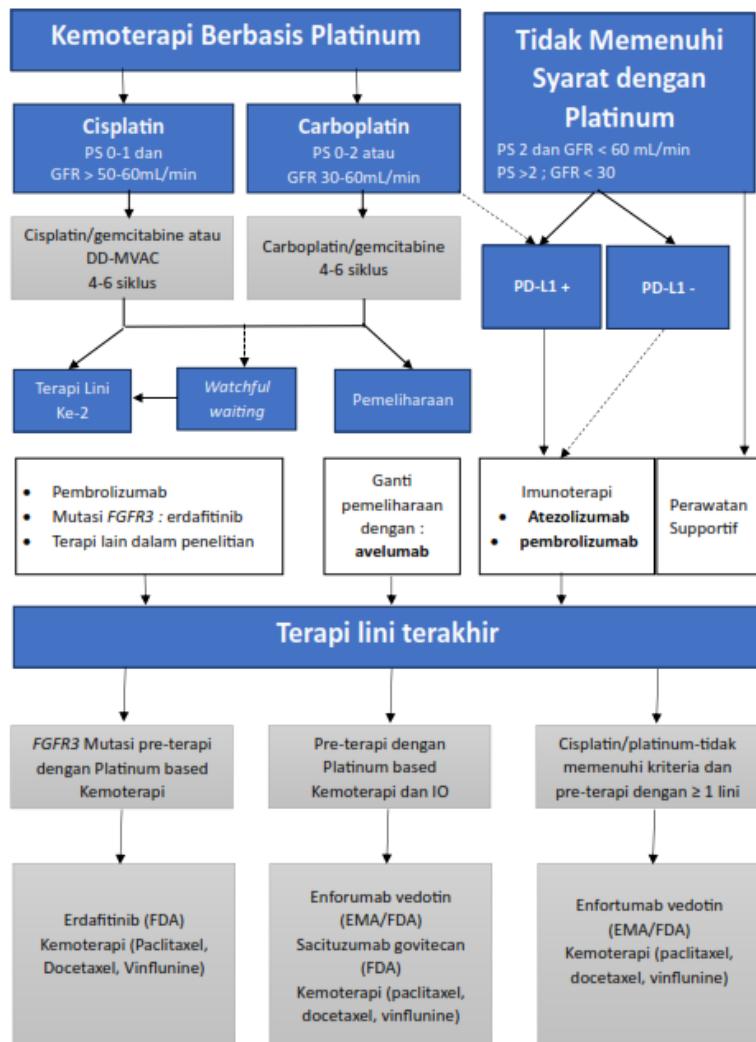
Jika selama pemberian atau pasca kemoterapi lini pertama, justru terjadi progresi; direkomendasikan pemberian imunoterapi pembrolizumab atau atezolizumab atau nivolumab atau avelumab atau durvalumab.^{1,7,8}

8.1.2 Imunoterapi

Pada pasien yang tidak dapat diberikan kemoterapi berbasis platinum, yaitu dengan karakteristik PS 2 (lihat tabel 1 tentang PS-sesuai WHO) dengan GFR <60mL/min; atau PS >2 dengan GFR < 30 mL/min; direkomendasikan untuk mendapat terapi suportif dan imunoterapi tipe *checkpoint inhibitor* (atezolizumab atau pembrolizumab).^{1,7-9}

Platinum-eligible		Platinum-ineligible
Cisplatin-eligible	Carboplatin-eligible	
ECOG PS 0-1 dan	ECOG PS 2 atau GFR 30-60mL/min	salah satu dari berikut:
GFR > 50-60 mL/min dan	atau tidak memenuhi kriteria kelayakan cisplatin lainnya	GFR < 30 mL/min
Audiometric hearing loss derajat < 2 dan		ECOG PS > 2
Periferal neuropathy derajat <2 dan		ECOG PS 2 dan GFR < 60 mL/min
Insufisiensi Cardiac NYHA Kelas < III		Komorbid > derajat 2

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GFR = glomerular filtration rate; NYHA = New York Heart Association; PS = performance status



Gambar 8.1. Algoritma Tatalaksana KKK Urothelial dengan Metastasis (Adaptasi dari EAU Guidelines 2023)^{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.^{1,10,11}

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.^{10,11}

Penggunaan anestesi blok sebagai kontrol nyeri dapat digunakan, pemberian yang diberikan oleh sejawat

intervensi nyeri dapat berupa anestesi blok pada segmen L4.¹²

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).¹³

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 sistoskopi dengan evakuasi bekuan darah dan mencari lokasi perdarahan, angioembolisasi, sistektomi, diversi urin, *epsilon aminocaproic acid*, formalin intravesika, irigasi aluminium ammonium sulfate, irigasi prostaglandin, tekanan hidrostatik intravesika, radioterapi, embolisasi dan perfusi mitoxantron intraarterial.¹⁴

8.2.2.1 Sistektomi Paliatif

Sistektomi paliatif dilakukan pada kasus hematuria berulang pada stadium lanjut.¹¹

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 diversi 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.¹⁴ EACA efektif untuk mengontrol hematuria dengan efek samping yang sangat jarang tetapi cukup serius. Efek samping EACA yang pernah dilaporkan diantaranya adalah miopati, rhabdomiolisis, dan gangguan fungsi renal dan hati.¹⁴⁻¹⁶

8.2.2.4 Irigasi Alum Intravesika

Alum ialah alumunium ammonium sulfat atau alumunium potassium 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 intertisial yang bisa terlihat.¹⁴ 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 alumunium.^{14,17,18}

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.¹⁴ 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.^{19,20}

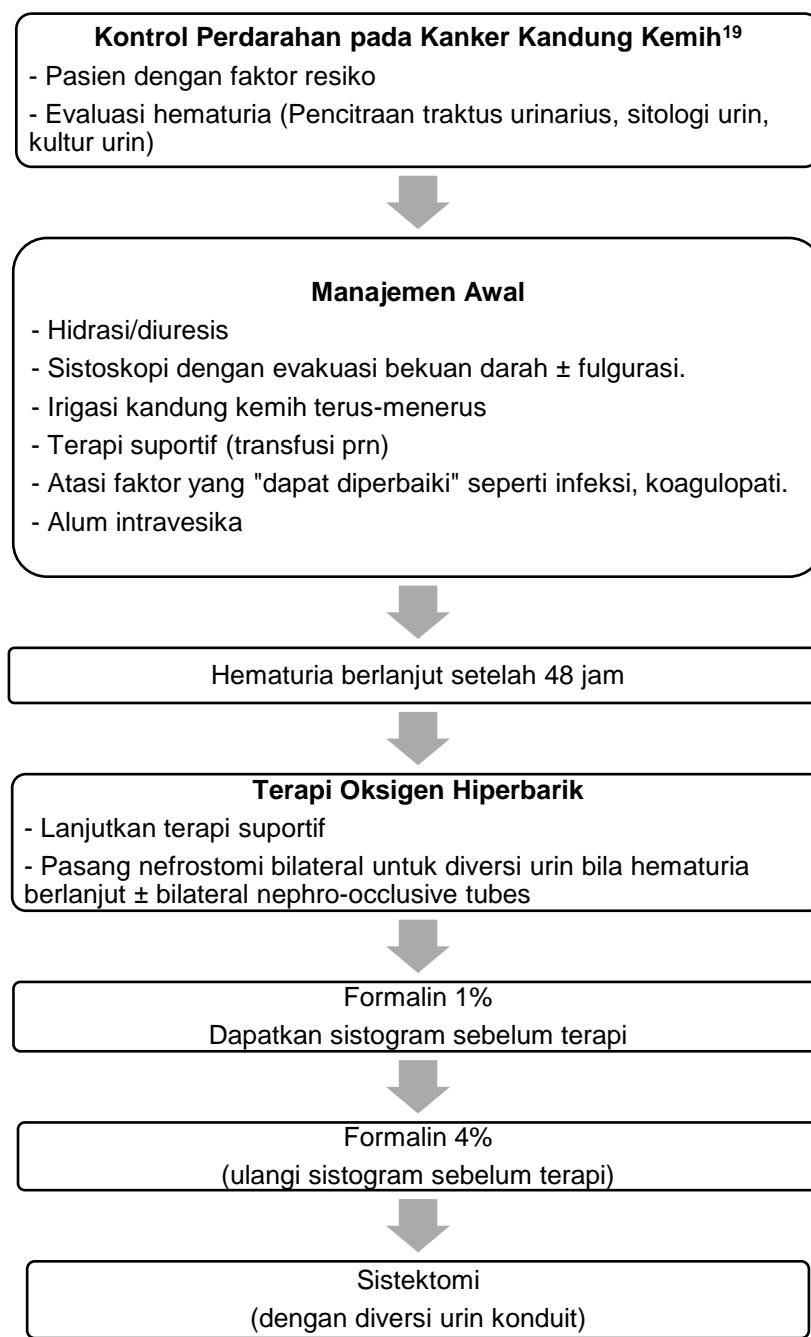
8.2.2.6 Prostaglandin Intravesika

Prostaglandin dapat menyebabkan konstriksi sel-sel otot polos dan agregasi tombosit. Dalam satu studi, efektifitas dan efek samping prostaglandin intavesika 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 ml/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.¹⁴

8.2.2.7 Embolisasi Selektif

Saat ini, metode embolisasi selektif digunakan secara luas untuk tatalaksana hematuria persisten yang

disebabkan oleh kanker kandung kemih.¹⁴ 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.²¹⁻²⁴



Gambar 8.2 Diagram Penanganan Hematuria

Tabel 8.1. Performance Status (PS) menurut WHO²⁵

Tingkat	Keterangan
0	Asimptomatik.
1	Simptomatif tetapi dapat rawat jalan.
2	Simptomatif dan < 50 % aktivitas dilakukan di tempat tidur.
3	Simptomatif 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.

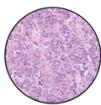
Rekomendasi

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.

Rekomendasi
Terapi lini pertama untuk pasien dengan status “platinum-fit”
Gunakan kemoterapi kombinasi yang mengandung cisplatin dengan GC atau HD-MVAC.
Pada pasien yang <i>unfit</i> (tidak layak) untuk cisplatin tetapi cocok untuk carboplatin gunakan kombinasi carboplatin dan gemcitabine.
Pada pasien yang mencapai kondisi penyakit stabil, setelah kemoterapi berbasis platinum lini pertama, gunakan terapi pemeliharaan dengan inhibitor PD-L1 avelumab.
Terapi lini kedua
Tawarkan inhibitor <i>checkpoint</i> pembrolizumab kepada pasien yang mengalami progresi selama, atau setelah kemoterapi kombinasi berbasis platinum. Jika hal ini tidak memungkinkan, tawarkan atezolizumab, nivolumab (EMA, disetujui FDA); avelumab atau durvalumab (disetujui FDA).

Daftar Pustaka

1. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* 2021; 79: 82–104.
2. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46 Suppl: S105–115.
3. Umbas R, Safradi F, Mochtar C, et al. Urologic cancer in Indonesia. *Japanese journal of clinical oncology*; 45. Epub ahead of print 16 June 2015. DOI: 10.1093/jco/hv066.
4. Bellmunt J, Guillen V, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3247–3255.
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 ‘unfit’ for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5634–5639.
6. 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; 30: 191–199.
7. O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab (Pembrolizumab; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *JCO* 2015; 33: 296–296.
8. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389: 67–76.
9. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015–1026.
10. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 446–475.
11. Birtle A, Griffiths. Multi disciplinary team guidance for managing bladder cancer. 2013; 56–58.
12. Gulati A, Khelemy R, Loh J, et al. The use of lumbar sympathetic blockade at L4 for management of malignancy-related bladder spasms. *Pain Physician* 2011; 14: 305–310.
13. Jadad AR, Brownman GP. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management: Stepping Up the Quality of Its Evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870–1873.
14. Abt D, Bywater M, Engeler DS, et al. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *International Journal of Urology* 2013; 20: 651–660.
15. 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: 559–561.
16. Biswas CK, Milligan DA, Agte SD, et al. Acute renal failure and myopathy after treatment with aminocaproic acid. *Br Med J* 1980; 281: 115–116.
17. Ostroff EB, Chenault OWJ. Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol* 1982; 128: 929–930.
18. Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG, et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol* 1985; 133: 956–957.
19. Whittaker JR, Freed SZ. Effects of formalin on bladder urothelium. *J Urol* 1975; 114: 866–870.
20. Kumar S. Effect of intravesical formalin on the urothelium. *Br J Urol* 1979; 51: 375–377.
21. Hietala SO. Urinary bladder necrosis following selective embolization of the internal iliac artery. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1978; 19: 316–320.
22. Sieber PR. Bladder necrosis secondary to pelvic artery embolization: case report and literature review. *J Urol* 1994; 151: 422.
23. Yasumura K, Ikegami K, Kamohara T, et al. High incidence of ischemic necrosis of the gluteal muscle after transcatheter angiographic embolization for severe pelvic fracture. *J Trauma* 2005; 58: 985–990.
24. 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: 290–295.
25. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655.



Lampiran

Lampiran 1

Tabel 1. Eastern Cooperatives Oncology Group (ECOG) Peformance 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 Peformance Status⁵

Tingkat	Keterangan
0	Asimptomatik.
1	Sимптоматик 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 Peformance 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	Membutuhkan bantuan sesekali, tapi mampu merawat sebagian besar kebutuhannya.

50	Membutuhkan 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	Bukan golongan narkotik : 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	Tambahkan opioid lemah : 1. Acetaminofen 325mg + kodeine 30mg 4 jam atau 2. Acetaminofen 325mg + kodeine 60mg 4 jam atau 3. Acetaminophen 325/500mg + codone 5mg tiap 4 jam 4. Plus Ajuvan	Pertimbangkan opioid yang lebih kuat jika nyeri tidak terkontrol dengan kombinasi ini dengan total 400mg/ hari kodein atau 80mg/ hari Oxycodone.
7-10	Berat	Mulai dengan opioid kuat oral : 1. Morfin 5-10 mg tiap 4 jam titrasi berdasarkan nyeri. 2. Dilauid 1-4 mg tiap 4 jam titrasi berdasarkan nyeri. 3. MS. Contin atau obat long acting nya 30-60 mg tiap 9-12 jam. 4. Fentanil 25µg/jam ditambah morfin sulfat 2 jam	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.

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

- 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.
- Educational Portal for Oncologist. Performance scales : Karnofsky & ECOG. (cited 2014 Januari). Available from : <http://oncologypro.esmo.org/Guidelines-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>.
- World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults.2014. (cited 2014 January) Available from :<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>
- Karnofsky DA Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Uni
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-655.

