

Tinjauan Pustaka: Preservasi Fertilitas Terkait Teknik Reproduksi Berbantu pada Kanker Ginekologi

Ketut Suwiyoga

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana Denpasar

ABSTRAK

Insiden terjadinya kanker ginekologi meningkat seiring waktu dan cenderung lebih sering pada wanita dengan usia yang lebih muda. Sementara itu tingkat survival lima tahun meningkat yang menyebabkan kesempatan memiliki anak bertambah pula. Dipihak lain, terapi kanker itu sendiri berpotensi menghancurkan organ ginekologis terutama ovarium, uterus dan vagina yang menyebabkan persoalan fertilitas, kelainan seksual stabil dan efek psikologis yang memanjang. Sehingga preservasi fertilitas melalui operasi konservatif merupakan pilihan pertama. Kemo/radioterapi dapat menekan dan merusak folikulogenesis/oogenesis dan steroidogenesis, dan menopause dini dimana fungsi tersebut pulih dalam 12 bulan post terapi. Pilihan obat-obatan kemoterapi harus mempertimbangkan terhadap efek-efek ovarian. Efek radioterapi dapat diminimalisir dengan teknik dan dosis total dan oophorexis. Lebih jauh, teknik reproduktif dipilih terbatas pada korteks ovarium, oosit dan pemeliharaan embrio dilakukan pada terapi post kanker. Donasi oosit dan transplantasi uterus/ovarian memungkinkan di masa depan. Sementara itu, teknik vitrifikasi mempunyai masa depan yang menjanjikan dengan tingginya tingkat keberhasilan prosedur tersebut. Gineko-onkologist, mendampingi ekspertis reproduktif dan radioterapist dapat bekerjasama untuk menjawab pertanyaan bagaimana seorang wanita yang menderita kanker ginekologis dapat memiliki anak (MOG 2013;21:40-47)

Kata kunci: preservasi fertilitas, teknik reproduktif berbantu, kanker ginekologis

ABSTRACT

Incidence of gynecologic cancer is increasing by time and propensity to younger women. Meanwhile, five years survival increase ended which its give chance to bear a child. Otherwise, cancer therapy itself potentially destroyed the gynecologic organs especially ovary, uterus, and vagina which cause fertility problems, stable sexual disorder, and prolong pshyologic effects. So, fertility preservation by conservative operative become firstchoice. Chemo/radiotherapy supress and damage the foliculogenesis /oogenesis and steroidogenesis, and early menopause which it function recurrent for 12 moths post therapy. Choosing chemotherapeutic drugs should consider the ovarian effects. Radiotherpetic effect can be minimaized by technique and total dose and oophorexis. Furthermore, assisted reproductive technique is choosen as far as ovarian cortex, oocyte, and embryo preservations are performed post cancer therapy. Oocyte donation and ovarian/uterus transplantation are possible for the future. Meanwhile, vitrification technique is huge promising related with the high success rate. Gyneco-oncologist, assisted reproductive expertise and radiotherapist suggest to work together to answer how women with gynecological cancer can give birth to children. (MOG 2013; 21:40-47)

Keywords: fertility preservation, assisted reproductive technique, gynaecologic cancer

Correspondence: Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana Denpasar, ketut_suwiyoga@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kebutuhan akan hamil dan mempunyai anak sendiri adalah naluriah, alamiah bahkan hak azasi bagi seorang wanita. Akan tetapi, ketika terserang kanker ginekologi; mereka berpotensi tidak dapat mewujudkan kebutuhan tersebut. Kejadian kanker ginekologi semakin meningkat dan cenderung pada umur yang semakin muda. Kejadian kanker ginekologi sekitar 25% tahun 1990 dan menjadi 35-40% pada tahun 2005. Selain itu, 35% terjadi pada usia reproduksi dibawah umur 45 tahun 1. Sementara, terapi kanker ginekologi dapat mengakibat-

kan masalah fertilitas, seksual yang menetap, dan psikologis jangka panjang.² Angka harapan hidup 5 tahun penderita kanker semakin meningkat. Di negara maju, 60% penderita kanker dapat hidup lebih dari 5 tahun sejak diagnosis ditegakkan.¹ Sedangkan di Indonesia, angka tersebut hanya mencapai 23,5% saja.³

Selain itu, modernisasi perubahan budaya menjadikan wanita ingin menunda kehamilan karena alasan pendidikan, ekonomi, dan karier. Ketika mereka menyatakan siap untuk hamil, mengasuh anak, dan mendidik putra-putri; terlanjur pada umur dimana fungsi

ovarium menurun terutama kualitas oosit. Sementara, mereka tetap menginginkan kualitas anaknya yang prima termasuk kecilnya risiko terjadinya cacat bawaan. Sedangkan, kebutuhan hormonal untuk mempertahankan kualitas reproduksi kemungkinan masih dapat disuplai dari luar. Dalam hal ini, teknik reproduksi berbantu (TRB) seperti pembekuan oosit, korteks ovarium, dan bahkan embrio mungkin akan menjadi pilihan kemasa depan.

Jadi permasalahannya adalah pasien kanker ginekologi masih menginginkan hamil dan punya anak sendiri yang berkualitas. Terapi kanker ginekologi seperti operasi, kemoterapi, dan radioterapi dapat mempengaruhi fungsi reproduksi yaitu fungsi uterus dan ovarium dalam steroidogenesis-folikulogenesis-oogenesis.

Fertilitas membutuhkan organ vital ovarium dan uterus, selain tuba dan kelenjar yang menghasilkan hormon terkait. Ovarium berperan sebagai penyedia oosit dan produksi hormon reproduksi; sementara uterus sebagai wadah implantasi, tumbuh/kembang dan maturasi janin. Kemajuan dibidang TRB memberikan nuansa baru yang dapat mewujudkan harapan pada penderita kanker untuk memiliki anak. Upaya preservasi organ dan atau fungsi reproduksi merupakan syarat yang sangat penting 4. Dengan demikian, gineko-onkologist seyogyanya bersinergi dengan para ahli Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi (FER) untuk dapat mewujudkan fertilitas melalui preservasi organ reproduksi dan TRB; tanpa harus mengorbankan hidupnya akibat rekurensi kanker tersebut. Dengan kemajuan TRB, hal ini sangat mungkin dapat dicapai atau dengan perkataan lain bahwa TRB merupakan jawaban terpilih yang dapat menyelesaikan masalah tersebut diatas. Kemajuan teknik operasi onkologi, pemilihan kemoterapi yang menimbulkan efek samping minimal terhadap organ reproduksi terutama folikulogenesis dan steroidogenesis, dan teknik radioterapi terfokus yang keseluruhannya merupakan pertimbangan tersendiri. Kemajuan TRB seperti kriopreservasi oosit, ovarium, dan embrio yang disiapkan sebelum-selama-sesudah terapi kanker merupakan jawaban yang sangat menjanjikan. Selain itu, transplantasi ovarium dan uterus serta donasi oosit dan *surrogate mother* menjadi pertimbangan lain dengan memperhatikan faktor psikologis dan etika. Selanjutnya, penanganan kehamilan post terapi kanker membutuhkan perhatian tersendiri.⁵

Pada makalah ini akan diutarakan tentang kejadian kanker pada wanita masa reproduksi, jumlah dan kualitas oosit terkait umur, jenis dan dampak terapi kanker terhadap fertilitas, TRB pada penderita kanker, risiko terapi kanker yang bertujuan preservasi fertilitas.

TELAAH PUSTAKA

Kejadian Kanker Ginekologi Pada Wanita Masa Reproduksi

Kanker ginekologi masa reproduksi semakin meningkat atau penderita kanker pada usia lebih muda semakin tinggi. Di Amerika Serikat, 50% kanker serviks pada umur kurang dari 35 tahun dan 50% kanker mamme pada umur kurang dari 40 tahun⁶. Perkumpulan Onkologi Indonesia (2010) melaporkan bahwa 63,67% kanker menyerang wanita dimana 31,4% umur dibawah 45 tahun.⁷

Di negara maju, kanker mamme menduduki jenis kanker tersering. Sedangkan kanker serviks menduduki kanker nomor dua dengan penyebab kematian nomor 8 dimana hal ini terkait dengan keberhasilan mengendalikan faktor risiko melalui vaksinasi dan diagnosis dini serta ketersediaan berbagai modalitas terapi. Demikian pula dengan “5 years survival rate” mencapai 60%. Sementara, kanker ovarium menduduki nomor 4 dengan penyebab kematian nomor 5 dimana hal ini terkait dengan kesulitan diagnosis dini.^{1,8}

Fertilitas terkait kuat dengan preservasi organ reproduksi; terutama uterus dan ovarium. Sampai saat ini belum ditemukan tehnik yang dapat menggantikan fungsi ke dua organ tersebut. Oleh karena itu, preservasi korteks ovarium dan oosit, bahkan embrio merupakan pilihan; yang dikerjakan baik sebelum terapi maupun setelah terapi kanker dinyatakan berakhir. Pada dekade terakhir, TRB dengan kriopreservasi terutama vitrifikasi *cryotop* yang menunjukkan keberhasilan *post-thaw* mencapai 90-95% menjadi pilihan 8. Dengan demikian, tantangan ke masa depan terkait fertilitas dan preservasi organ reproduksi diperkirakan akan semakin meningkat.

Jumlah dan Kualitas Oosit Terkait Umur

Fungsi ovarium yang berhubungan dengan oogenesis dan steroidogenesis terkait dengan umur yang ditandai oleh folikulogenesis. Pada umumnya, dengan penambahan umur maka terjadi penurunan fungsi ovarium 9. Pada usia 20 minggu janin intrauterin, jumlah oosit pada ovarium mencapai puncaknya yaitu sekitar 6,8 juta dan ketika lahir hanya terdapat sekitar 2 juta folikel. Jumlah ini terus berkurang yaitu menjadi 700 ribu pada umur 6 bulan dan 300 ribu pada umur 7 tahun.^{9,10} Setelah itu, tidak terdapat penambahan jumlah oosit dimana kemoterapi dan atau radioterapi dapat merusaknya. Dengan demikian, berkurangnya jumlah dan kualitas oosit serta permasalahan hormonal terkait kehamilan ini meminta perhatian khusus Obstetrikus dan Ginekologist. Disisi lain, para ibu menginginkan

kualitas janin dan anaknya adalah prima bahkan lebih; TRB adalah jawabannya.

Jenis dan Dampak Terapi Kanker Ginekologi terhadap Fertilitas

Terdapat beberapa jenis terapi pada kanker ginekologi yaitu operatif, kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, terapi gen, terapi spiritual, terapi herbal, dan lainnya. Tiga jenis terapi pertama adalah pilihan yang paling sering dilakukan. Operatif, dibedakan atas dua yaitu radikal dan konservatif. Pembedahan konservatif pada prinsipnya bertujuan untuk preservasi fertilitas dengan menghindari dari pengangkatan uterus dan ovarium termasuk tuba Falopii. Ovarium masih berfungsi ketika ditinggal satu dan atau sebagian dimana pars korteks merupakan unit fungsional steroidogenesis dan oogenesis; berbeda dengan uterus yang hanya tersedia satu pada umumnya.

Pada kanker serviks stadium 1 A1-IB2, masih pada tempatnya untuk melakukan konisasi dan atau trakelektomi radikal melalui pendekatan vaginal untuk pengangkatan serviks dan pendekatan abdominal (laparotomi dan laparoscopi) untuk pengangkatan kelenjar getah bening (KGB). Sementara, keberhasilan hamil post terapi trakelektomi dilaporkan 50,0% dan 31,7% fetal loss.¹¹ Sedangkan, yang belum dapat hamil secara alamiah adalah porsi TRB ketika mereka menginginkan kehamilan dan punya anak sendiri.

Pada kanker ovarium, dari pandangan gineko-onkologist masih diperkenankan meninggalkan ovarium apabila jenis kanker ovarium tipe “borderline” dan stadium 1 risiko rendah; khusus untuk mereka yang masih menginginkan anak atau menambah anak.^{11,12} Pada jenis kanker ovarium lainnya, tidak pada tempatnya untuk preservasi ovarium. Selain itu, 70% kanker ovarium adalah bilateral. Berkaitan dengan belum ditemukannya metode diagnosis dini kanker ini mengakibatkan 85% kanker ovarium ditemukan pada stadium 2 keatas. Oleh karena itu, pada operasi tumor ovarium peranan potong beku adalah mutlak dalam mendampingi dokter operator selama operasi. Selain itu, peran radiodiagnostik seperti CT-scan, MRI, PATH-scan pre-operatif sangat penting dalam upaya ketepatan diagnosis stadium kanker ovarium untuk kepentingan preservasi ovarium; juga untuk tumor ginekologis lainnya.

Pada kanker endometrium tipe-1, hampir tidak terdapat celah untuk preservasi uterus; kecuali pada lesi pre kanker dan kanker endometrium stadium-1 “low risk”. Sedangkan pada kemoterapi, penderita yang dinyatakan selesai terapi terjadi 75,5% kehamilan spontan dalam 12 bulan pertama dan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan prevalensi kehamilan pada bukan penderita

kanker endometrium.¹³ Hal ini mengindikasikan bahwa terapi tersebut tidak berpengaruh bermakna dengan reseptivitas endometrium dan proses implantasi. Namun, pemberian hormonal pada kanker endometrium dengan preservasi fertilitas tidak pada tempatnya.¹⁴

Kemoterapi berdampak terhadap kerusakan organ reproduksi berupa gangguan folikel primordial dan folikel matang pada korteks ovarium. Hal ini menyebabkan penurunan produksi hormon yang mengakibatkan gangguan menstruasi dan bahkan menopause dini. Beberapa jenis obat sitostatika dapat dipertimbangkan dalam kaitannya dengan efek terhadap folikulo-genesis dan steroidogenesis adalah seperti pada tabel 1. (Dikutip dari Falcon dan Bedaway, 2005)⁶

Tabel 1. Gonadotoxicity of Different Chemotherapeutic Agents

Low risk	Methotrexate 5-Flourourasil Actinomycin D Bleomycin Vincristine 6-Mercaptopurine
Intermediate risk	Cisplatin Adriamycin
High risk	Alkylating agents Cyclophosphamide Busulfan Melphalan Nitrogen mustard

Radioterapi juga memberikan dampak yang tidak jauh berbeda dengan kemoterapi. Pada radioterapi, derajat kerusakan-kegagalan ovarium terkait dengan umur pasien dan dosis radiasi. Pada umur kurang dari 25 tahun, hanya 9/144 terjadi reoveri dan sekitar 71% pasien anak-anak gagal memasuki masa pubertas serta 26% memasuki menopause dini pada dosis terapi 2.000-3.000 cGy. Kegagalan ovarium terjadi 80% pada 125-249 rontgen, 94% pada 500-624 rontgen, dan 100% pada 625-749 rontgen atau 600 cGy pada oosit.¹⁰

Gonadotoksisitas radioterapi lebih toksik apabila diberikan dalam dosis tunggal dibandingkan fraksional dimana cut-off point adalah 300 cGy. Pada dosis dibawah 300 cGy terjadi 11-13% POF, sedangkan diatas dosis tersebut terjadi 60-63% POF. Kombinasi terapi kemoradiasi meningkatkan kejadian POF secara bermakna. Dalam hal ini dapat terjadi masa pemulihan fungsi yang memerlukan lebih dari 12 bulan, menopause dini terutama pada umur 45 tahun. Oleh karena itu preservasi oosit dan embrio serta ovarium dengan metode vitrifikasi sangat menjanjikan¹⁵. Oovoreksi

merupakan salah satu teknik untuk mengamankan ovarium dari pengaruh radioterapi pelvis, selain dengan menurunkan dosis radioterapi dan membuat sudut radiasi yang tepat.

Kemoterapi dan radiasi mempengaruhi reproduksi, terutama fungsi ovarium berupa "premature ovarian failure" (POF). Penting dicatat bahwa selama postnatal tidak terjadi penambahan jumlah folikel dan hanya terjadi proses maturasi dan atresia. Gonadotoksitas kemoterapi biasanya ireversibel dimana terjadi pengurangan jumlah folikel sampai hilang bahkan fibrosis. Umur ibu, jenis obat, dan dosis kemoterapi kumulatif juga berperan terhadap derajat kerusakan ovarium. Selain itu, kemoterapi juga mengakibatkan mutasi genetik dan telah terbukti bahwa terdapat peningkatan risiko terjadinya malformasi kongenital^{9,10}. Akan tetapi, apabila kemoterapi dilakukan pada saat hamil diatas 16 minggu tidak terdapat bukti klinis risiko terjadinya cacat bawaan, prematuritas, dan post maturitas. Dengan demikian, kemo/radioterapi dapat mempengaruhi anatomi dan fungsi organ reproduksi sehingga berbagai faktor menjadi pertimbangan dalam upaya preservasi fertilitas.

Preservasi Fertilitas Terkait Teknik Reproduksi Berbantu pada Kanker Ginekologi

Secara umum, preservasi fertilitas terkait TRB adalah multidisiplin/kerjasama antara onkologist, ahli TRB, radiologist dan disiplin lainnya. Persiapan TRB dimulai sejak pre, durante dan post terapi kanker. Pada TRB, stimulasi ovarium dalam jangka pendek pada fertilisasi in vitro tidak berpengaruh atau berdampak minimal terhadap perjalanan invasi dan metastasis kanker. Akan tetapi stimulasi ovarium, petik ovum dalam prosedur TRB dapat mengakibatkan sindroma hiperstimulasi, perdarahan, dan infeksi¹⁷. Beberapa metode preservasi fertilitas terkait TRB adalah sebagai berikut:

Operasi dengan preservasi fertilitas

Terdapat beberapa jenis tindakan operatif yang bertujuan preservasi fertilitas yaitu:

Ooforopeksi atau transposisi ovarium

Ooforopeksi atau transposisi ovarium ke daerah ligamen utero ovarian setinggi 3 sentimeter melalui laparotomi dan atau laparoskop. Hal ini dapat mengurangi risiko radiasi 5-10% dibandingkan dengan ovarium tanpa transposisi ovarium. Ooforopeksi dapat dipertimbangkan apabila: Direncanakan radiasi pelvis, tidak dibutuhkan kemoterapi, keterlibatan kanker ovarium tidak biasanya, dapat dilakukan stimulasi ovarium, dan dapat

dikombinasikan dengan kriopreservasi jaringan ovarium.

Trakelektomi Radikal

Pada kanker serviks stadium I A1-B2 masih pada tempatnya untuk dilakukan servikektomi atau trakelektomi dan tetap memperhatikan kemungkinan adanya metastasis KGB melalui laparoskop. Hal ini untuk menghindari adanya *under treatment or over treatment* yang berisiko terjadinya rekurensi. Pada trakelektomi, memotong beberapa arterial suplai darah ke uterus yang mungkin berpengaruh terhadap kehamilan dan fungsi seksual berikutnya. Umemura et al (2010) melaporkan bahwa terdapat neovaskularisasi yang menggantikan fungsi arteri uterina. Juga tidak ditemukan perubahan gambaran histopatologis plasenta dan kelainan pertumbuhan janin pada pasien post trakelektomi.

Persyaratan dan indikasi trakelektomi adalah umur ibu < 35 tahun, menginginkan preservasi fertilitas, diameter tumor < 2 cm, limfadenektomi dalam 1 minggu pada stadium invasif, tidak terdapat sel kanker pada KGB, *Frozen section*, dan margin 10 mm. Langluiz et al (2006) melaporkan 35 trakelektomi dimana 17 KGB positif, 18 margin positif, 3 *lymph perivascular space* dan 2 infiltrasi dalam. Plante (2008), studi multisenter melaporkan 356 pasien trakelektomi dimana 5,0% rekurensi dan lebih 3,0% terdapat metastasis KGB intra dan ekstrapelvis. Sejumlah 205 pasien mengupayakan hamil selama 6 bulan post trakelektomi dimana 105 menjadi hamil. Selanjutnya, 156 menjadi hamil dan 135 melahirkan anak. Jadi, *conception rate* pada trakelektomi adalah 105/205=0.5; sementara secara alamiah tanpa trakelektomi 0,85. Luaran obstetri adalah 30,7% abortus/dismaturitas, 28,6 % prematuritas, dan sisanya matur.

Ovorektomi atau Ovorektomi Parsial

Ovorektomi dan ovorektomi parsial pada kanker ovarium stadium I dan tipe *borderline* merupakan pertimbangan khusus kendatipun kanker ovarium adalah *silent killer*. Dengan demikian, peranan konseling terkait rekurensi dan kesulitan tindak lanjut sangat penting. Jadi, haruslah dipertimbangkan antara kebutuhan akan fertilitas dan rekurensi. Pemberian GnRH agonis sebelum kemoterapi dimulai dapat diberikan dalam upaya menurunkan efek gonadotoksis kemo/radioterapi. Tetapi masih kontradiktif dan kontroversial sebab folikel primordial berkembang tanpa dipengaruhi oleh GnRH. Mekanisme yang diduga bagaimana GnRH agonis dapat memproteksi kerusakan gonad adalah sebagai berikut: status hipogonadal merangsang kondisi hormon prepubertas menurunkan aktivitas apoptosis dan degeneratif, status hipoestrogen dapat menurunkan

perfusi utero-ovarial sehingga menurunkan paparan kemoterapi terhadap ovarium, terjadi aktivasi reseptor GnRH-I dan GnRH-II sehingga terjadi penurunan apoptosis, GnRH-a dapat meningkatkan molekul anti-apoptosis *intra-ovarian sphingosine-phosphate-1*. GnRH dapat memproteksi *undifferentiated germline stem cell* yang menstimulasi folikel primordial *de novo*.

Namun perlu diperhatikan efek samping akibat pemberian GnRH protokol panjang sebagai “co-treatment” dalam upaya prevensi fungsi ovarium dari pengaruh akibat kemoterapi. Jadi, pemberian GnRH agonis ini sebagai satu strategi apabila tidak ditemukan cara lain untuk proteksi ovarium dan dapat juga dikombinasi dengan pilihan lainnya. Preparat steroid yang terdapat pada pil kontrasepsi atau progestin juga belum terbukti sebagai kemoprotektan dan radioprotektan. Demikian pula, kombinasi letrozol dan FSH juga belum terbukti bersifat proteksi terhadap pengaruh sitotoksitas kedua jenis terapi kanker tersebut.

Tenik Reproduksi Berbantu pada Kanker Ginekologi

Sampai saat ini, terdapat beberapa TRB pada penderita kanker ginekologi sebagai berikut:

Donasi Oosit atau Uterus

Pemilihan donasi oosit telah dikembangkan di beberapa negara. Di Australia dan Selandia Baru, terjadi peningkatan kebutuhan donasi oosit dimana terdapat 391 siklus (1994) meningkat menjadi 894 siklus (2005). Terdapat kecenderungan bahwa akan dilegalisasinya oosit donor ini. Namun konseling yang mendalam harus dilakukan terkait risiko hukum, sosial, dan moral serta pemeriksaan kesehatan yang ketat. Juga dijelaskan bahwa pendonor tidak terkena risiko hukum dan keuangan. Pada pendonor dilakukan stimulasi ovarium sementara resepien diberikan hormon estrogen dan progesteron untuk menyiapkan reseptivitas endometrium. Selama proses berlangsung, disiapkan spermatozoa dan dilakukan *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) yang kemudian ditransfer pada hari ke 3-5 post fertilisasi. Donasi oosit intra familial paling menjanjikan karena karakteristik fisik dan profil genetik yang tidak jauh berbeda. Selain itu, donor oosit dapat berasal dari teman dekat dan juga diperoleh melalui internet.

Ke masa depan, transplantasi uterus sangat memungkinkan mengingat anatomi-posisi uterus dan vaskularisasi-

nya yang jelas.²⁰ Ketika uterus harus hilang maka kehamilan intra-abdominal mungkin merupakan pilihan yang penuh risiko.²¹ Namun bukan tidak mungkin ada yang memilihnya sebagai jalan terakhir ketika menghendaki anak sendiri. Pilihan lainnya adalah *surrogate mother* yang masih kontroversial.

Kriopreservasi Jaringan Ovarium

Pembekuan ovarium/korteks ovarium yang diambil melalui laparotomi dan berisi oosit matang menunjukkan keberhasilan yang baik pada usia dibawah 30 tahun. Pada awalnya teknik ini menunjukkan keberhasilan rendah karena efek kristalisasi es dalam oosit dan ovarium. Namun, setelah dikenalkan vitrifikasi atau *quick or very rapid freezing technique* maka keberhasilan metode pembekuan meningkatkan keberhasilan karena tidak terbentuknya kristal es dan oosit berada dalam bentuk *glassy*. Hal ini masih dalam tahap penelitian eksperimental. Selain itu, dapat dilakukan re-implantasi korteks ovarium sehingga terjadi pematangan oosit prematur tersebut dan kembalinya fungsi hormonal. Teknik ini mungkin lebih banyak dipilih untuk mereka yang tidak tersedia cukup waktu untuk mengikuti stimulasi ovarium dan juga bermanfaat pada kasus pre pubertas^{21, 31}.

Kanker pada masa anak-anak, memerlukan perhatian khusus terutama dari orang tua mengenai fertilitas dan endokrinologi reproduksinya.^{22,23,31} Cara yang memungkinkan adalah kriopreservasi ovarium melalui laparotomi dan dilakukan re-implantasi secara heterotopik atau ortotopik post terapi kanker. Namun, terdapat kemungkinan tertanamnya kembali sel kanker seperti sebelum terapi. Oleh karena itu, pemeriksaan histopatologi yang cermat merupakan prasyarat reimplantasi.

Dengan demikian, indikasi kriopreservasi jaringan ovarium antara lain mengharapkan hamil ke masa depan, memiliki kemungkinan besar harapan hidup, diduga masih memiliki folikel yang cukup setelah terapi kanker, risiko rendah terjadinya kanker primer apabila dilakukan re-implantasi, tidak dapat dilakukan stimulasi ovarium karena alasan tertentu, segera dilakukan kemo/radioterapi terkait keterbatasan waktu, memiliki perhatian etik terhadap induksi ovulasi dan “oosit retrieval” atau lainnya. Kriopreservasi ovarium ini juga dikerjakan pada kanker sekunder pada ovarium akibat metastasis dari kanker organ lainnya. Kajian studi preservasi jaringan ovarium masih eksperimental dilaporkan oleh Weintraub et al (2006) seperti tabel 3.

Tabel 2. Methods for Fertility Preservation for Women with Cancer

		Hormonal stimulation required	Reported success rate	Appropriate for girls	Comments
Oocyte cryopreservation	Matured in vivo	Yes	2%	No	Human results improving
Ovarian cortex cryopreservation	Matured in vitro Cortex-orthotopic	No	No reports 2 babies	No	Future Current method
	Cortex-heterotopic	No	No reported delivery	Yes	Grafting to ovary or adjacent to it
Whole ovary cryopreservation	Orthotopic	No	No human data	Yes	May be future, no ischemic loss

Kriopreservasi Oosit

Pembekuan oosit matang setelah stimulasi ovarium pre-terapi kanker ginekologi merupakan pilihan terkait dengan dampak kemo/radioterapi. Oosit yang dipanen akan dibekukan dan selanjutnya dibuahi ketika dibutuhkan di kemudian hari. Hasil kehamilan yang berasal dari pembekuan oosit ini masih rendah, tetapi cara ini direkomendasikan untuk wanita di atas 35 tahun. Kriopreservasi spermatozoa juga telah dikenal sejak tahun 1998 ketika laki-laki penderita kanker dan akan menjalani kemo/radioterapi.^{8,17} Telah terlahir ratusan bayi dari metode TRB tersebut. Indikasi kriopreservasi oosit adalah kesiapan laboratorium dalam kriopreservasi oosit, tidak adanya partner, tidak terdapat kontraindikasi stimulasi ovarium, pasien yang masih ragu akan masa depan.

Kriopreservasi Embrio

Selanjutnya dilakukan fertilisasi in vitro dan embrio dibekukan memakai teknik vitrifikasi dimana angka keberhasilan *post-thaw* sangat menjanjikan yaitu 95% kehamilan. Efektifitas fertilisasi in vitro menurun tajam apabila dilakukan setelah kemoterapi, bahkan kemoterapi regimen pertama sekalipun; karena-nya kriopreservasi embrio ini dilakukan sebelum terapi^{22,30} Kriopreservasi embrio dipilih sebagai TRB apabila waktu yang tersedia pendek setelah terapi, tersedianya donor sperma, aman ketika dilakukan stimulasi ovulasi, teknik sangat efisien dan merupakan pilihan alternatif, dan tidak dibutuhkan legalitas atau etika.

In Vitro Maturation

Pada tahun-tahun terakhir, "in vitro maturation" (IVM) menjadi cara yang banyak dipelajari karena prosedur lebih sederhana, murah, dan risiko terjadinya "ovarian hyperstimulation syndromes" (OHSS) lebih rendah;

akan tetapi angka keberhasilan masih kontroversi. Cara ini dilakukan pre kemo/radioterapi pada kasus kanker 25,27. Bahkan Rao et al (2006) melakukan petik oosit dan vitrifikasi pada non stimulasi ovarium, terutama pada kasus ovarium polikistik. Dilaporkan bahwa 38% kehamilan klinik per siklus pada umur lebih 35 tahun dan 50% kehamilan klinik per siklus pada IVM dengan oosit donor 29. Dengan demikian, beberapa pilihan TRB untuk dapat memiliki anak sendiri serta keuntungan dan kerugiannya pada terapi kanker dapat dilihat pada tabel 3 (Dikutip dari Australian Committe, 2009). Beberapa risiko dapat muncul ketika pada terapi kanker ginekologi dan preservasi fertilitas seperti: rekurensi, merupakan pertimbangan utama dalam preservasi fertilitas. Etika menyatakan bahwa kesehatan penderita akan menjadi pertimbangan pertama; artinya hidup lebih tinggi nilainya dan untuk kemudian memperhatikan kualitasnya. *Prematur ovarian failure* dimana fungsi ovarium tertekan yang dapat berakibat amenore dan menopause dini. Akan tetapi, segera setelah menstruasi menunjukkan rekoveri fungsi uterus dan ovarium dari tekanan terapi. Risiko terjadinya kelainan kongenital belum terbukti secara klinis. Preservasi fertilitas pada terapi kanker pada masa anak dan remaja adalah melalui preservasi *germ cell* yang selanjutnya diikuti oleh konseling genetika^{23,28,31}

KESIMPULAN

Insiden kanker ginekologi adalah 35-40% dan pada umur yang semakin muda. Sejumlah 35-50% kanker ginekologi pada usia reproduksi dibawah umur 40 tahun. Sementara angka harapan hidup 5 tahun semakin meningkat. Sedangkan, kualitas dan kuantitas oosit dan hormonal semakin berkurang sejalan dengan pertambahan umur, terutama di atas umur 35 tahun. Terapi kanker ginekologi seperti operatif, kemoterapi, dan radioterapi dapat mengakibatkan gangguan fertilitas

Tabel 3. Treatment Options Available to Female Cancer Patients of Child-bearing Age

Treatment	Positive	Negative
Freezing embryos	High pregnancy rate	May delay treatment by several weeks while ovarian occurs Needs partner
Conservative surgery	Can be effective in reducing damage to gonads If gonads are protected, there is potential to have own genetic offspring later	Only suitable for specific cancers in early stages
Ovarian cortex cryopreservation	No delay treatment	Not visible in women older than 38 years Low risk of retroducing cancer cells Still seen as research tool due to low pregnancy rate
Freezing mature oocytes	No delay treatment	Requires ovarian stimulation Pregnancy rate still low Unknown effect on offspring
Egg donation	High pregnancy rate; related to age of donor	Finding donor is difficult Consideration of ethical, social and moral implication Third party required

itas seksual menetap, dan psikologis jangka panjang. Dalam upaya preservasi fertilitas, operasi konservatif menjadi pilihan dengan menimbang risiko rekurensi. Kemoterapi berisiko merusak folikulogenesis, oogenesis dan steroidogenesis serta mengakibatkan menopause dini dimana rekurensi fungsi ovarium sekitar 12 bulan post terapi. Pemilihan kemoterapi seyogyanya menimbang beberapa jenis obat yang berefek minimal terhadap fungsi ovarium. Radioterapi juga memberikan efek samping yang mirip dengan kemoterapi dimana efek tersebut dapat diminimalisasi melalui radiasi fraksional dan dengan sudut radiasi yang tepat, selain ooforopeksi. Beberapa pilihan TRB pada kasus kanker ginekologi adalah kriopreservasi korteks ovarium, oosit matang, dan embrio serta *in vitro maturation* yang dilakukan pre atau post terapi. Selain itu, donor oosit dan transplantasi ovarium dan uterus merupakan upaya yang memungkinkan kemasa depan. Teknik reproduksi berbantu terutama vitrifikasi sangat menjanjikan ketika penderita kanker ginekologi masih menginginkan anak sendiri. Gineko-onkologist dan para ahli TRB-fertilisasi *in vitro* serta radiologist seyogyanya bersinergi dalam penanganan kanker ginekologi yang bertujuan preservasi fertilitas.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. *In vitro Fertilisation Technique and Its Ethics*; 2005.
- Schover LR. Sexuality and Fertility after Cancer. *Hematology*. 2005; 523-527.
- Suwiyoga K. Angka Harapan Hidup Kanker Serviks Di Bali. *MKU* 2008; 25: 45-49.
- Neal MS, DiPaolo L, Willoghby K, Faghieh M, Karnis M, Hughes EG and Portwine C. Fertility Preservation for young Women with Cancer: Hope for the Future. *Current Women Health Reviews*.2008; 4:258-265.
- Baatens P. Counseling couple and donors for oocyte donation. The decision to use either donor or anonymous oocytes. *Hum Reprod*. 2000; 15:476-84.
- Falcone T and Bedaiwy. Fertility and pregnancy outcome after malignancy. *Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17:21-26.
- Hasil Simposium POI 2010: Prevalensi Kanker Di Indonesia.
- Australian Institute of Health and Welfare and Australian Association of Cancer Registries. State and Territory 5-years Average Annual Incidence Number and Rates by Sex and Cancer Type,2000-2004: 267-269..
- Speroff L and Fritz MA. Assisted Reproduction Technology in: *Clinical Gyneacology Endocrinology and Fertility*. Lange Medical Publication 7Ed. 2005; Vol 6: 1215-1273.
- Wallace RG. Post Radiation Recovery of Reproduction Organs and Fertility. *The Oncologist*. 1998; 256-260.
- Plante M. Vaginal Radical trachelectomy: up date. *Gynecol*. 2008; 111:S105-110.
- Del Pup L, Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F and Sisto R. Fertility preservation

- for female neoplastic patients. *Radiol Oncol.* 2006; 40(3):175-81.
13. Masciullo V, Amadio G, Lo Russo D, Raimondo I, Giardano A, Csambia G. Controversies in Management of Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2010; article ID 638165.
 14. Bakkum JN, Gonzales-Bosquet J, Laak NN, et al. Current issues in the Management of Endometrial Cancer. *Mayo Clinic Proc.* 2008; 83(1):97-112.
 15. Vernaere V, Bodri D, Colodron M, Vidal R, Durban M and Coll O. Endometrial receptivity after oocyte donation in recipients with a history of chemotherapy and/or radiotherapy. *Human Reprod.* 2007; 22(11):2863-2867.
 16. Soderstrom AV. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update.* 2001; 7:28-32.
 17. Oktay K and Meirow D. Planning for fertility preservation before cancer treatment. *Fertility.* 2007; 17-22.
 18. Umemura K, Ishioka Si, Endo T, et al. Change of uterine blood flow after vaginal radical trachelectomy (VRT) in patients with early-stage uterine invasive cervical cancer. *Int J Med Sci;*7:260-266.
 19. Langluiz SG. *Fertility and Sterility.* 2008; 88(4):348-251.
 20. Sukari HA, Nagakawa T, Noguchi S, Mihara M. Uterus transplantation and ovarian cryopreservation for fertility reconstruction in female genital cancer patients. *Fertility.* 2009; 16-19.
 21. Brannstrom M and Wranning A. Uterus transplantation: How far away from human trials?. *Acta Obstet Gynecol;*2008;87:1097-1100.
 22. Practice Committee Of American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility.* 2006; 86(4):142-7.
 23. Green DM. Fertility and Pregnancy Outcome after Treatment for Cancer in Childhood or Adolescence. *The Oncologist.* 1997; 2:171-179.
 24. Weintraub M, Gross E, Kadari A, Ravitsky V, Safran A, et al. Should Ovarian Cryopreservation be Offered to Girls With Cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 12: 134-37.
 25. Marcus. In Vitro Maturation. IVM procedure and how it compares with IVF, 2010.
 26. Candido Murta EF and Tavares Murta BM. Successful pregnancy after vaginal cancer treated with interferron. *Tumori.* 2004; 90:247-248.
 27. Carter J, Aunchinloss, Sonoda Y, Krychman M. Cervical Cancer: Issues of Sexuality and Fertility. *Oncology.* 2003; 17(9):1-6.
 28. El Hilaly A. Preservation of Ovarian Function in the Cancer Patient. *ASJOG;*3:21-26.
 29. Rao GD and Lin Tan S. In Vitro Maturation of Oocytes. *Seminar Reproductive Medicine,* 2006.
 30. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproductive in cancer patients. *Fertility and Sterility.* 2005; 83(6).
 31. Teresa KW and Karrie AS. *Oncofertility: Fertility Preservation for Cancer Survivors,* Springer science Bussiness Media, LLC. 2007; 256-267.