

TINJAUAN PUSTAKA

URL artikel: <http://jurnal.fk.umi.ac.id/index.php/umimedicaljournal>

Update on the Diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease

Andi Friadi^{1*}

¹Sub Bagian Ginekologi Onkologi Bagian SMF Obstetri Ginekologi FK UNAND

Email Penulis Korespondensi (*): andi_friadi@yahoo.com

(*085263076356)

ABSTRAK

Penyakit trofoblas gestasional (PTG) diklasifikasikan menjadi mola hidatidosa (komplit dan parsial), ditambah Tumor trofoblas gestasional (TTG) yaitu mola invasif, koriokarsinoma, dan *placental site trophoblastic tumour/epithelioid trophoblastic tumour* (PSTT/ETT). Penegakan diagnosis inisial PTG melalui pendekatan multimodalitas mencakup gejala klinis, kadar hCG dan pemeriksaan USG pelvis. Dahulu diagnosis PTG hanya ditegakkan dengan gambaran USG yaitu *snowstorm*. Saat ini penelitian terbaru melaporkan bahwa tampilan USG dengan gambaran kantong gestasi memanjang dan fetal demise dengan anomali/*growth restriction* merupakan suatu mola hidatidosa yang parsial. Doppler juga dapat membantu menilai angiogenesis dan karakteristik neovaskularisasi PTG. Gambaran yang tampak pada USG akan menjelaskan gambaran pada histopatologinya. Pemeriksaan penunjang lain untuk PTG adalah rontgen thoraks, CT Scan dan MRI. Saat ini pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dan *polymerase chain reaction* (PCR) sudah mulai digunakan untuk menentukan diagnosis PTG. Peran hCG dalam penegakkan diagnosis PTG juga penting, contohnya mekanisme *hook effect* pada kasus PTG dan kadar hCG pada PSTT yang lebih rendah dibandingkan koriokarsinoma walaupun masih dalam kelompok TTG.

Kata Kunci : PTG, TTG, hCG, USG, CT-Scan, MRI.

PUBLISHED BY :

Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

medicaljournal@umi.ac.id

Phone :

+6282293330300

Article history :

Received November 28, 2019

Received in revised form December 30, 2019

Accepted December 30, 2019

Available online December 31, 2019

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) classified into hydatidiform mole (complete and partial) and tumor trophoblastic gestational (TTG) such as invasive mole, choriocarcinoma, and placental tumor trophoblastic tumor / epithelioid site trophoblastic tumor (PSTT / ETT). The initial diagnosis of PTG through a multimodality approach includes clinical symptoms, hCG levels and pelvic ultrasound examination. Traditionally, we diagnosed GTD based on snowstorm appearance on ultrasound, now recent research reported that elongated gestational sac dan fetal demise with anomaly/growth restriction should be considered as partial mole. Doppler also can be used to assess angiogenesis and neovascularization characteristics of PTG. The picture that appears on ultrasound will explain the histopathology finding. Other method of investigations for PTG are chest X-ray, CT Scan and MRI. At this time, immunohistochemical and polymerase chain reaction (PCR) tests have begun to be used to determine the diagnosis of PTG. Role of hCG in the diagnosis of PTG also important, for example the mechanism hook effect in PTG cases and in PSTT hcg levels lower than choriocarcinoma though still in the same group TTG.

Keywords : PTG, TTG, hCG, USG, CT-Scan, MRI.

PENDAHULUAN

Insiden PTG di seluruh dunia bervariasi. Secara global, Amerika Utara dan Eropa melaporkan angka insidensi yang rendah hingga sedang yaitu 1/1.000 hingga 1/1.500 kehamilan, sementara Asia dan Amerika Latin melaporkan angka yang lebih tinggi yaitu 1/12 hingga 1/500 kehamilan. Banyak yang mengkaitkan hal ini terjadi karena faktor nutrisi.(1) Di Indonesia, insiden PTG sangat sulit untuk dihitung karena tidak semua kasus akan dilaporkan atau dikenali, dan pada saat ini tidak ada pusat data yang mencatat jumlah kehamilan di populasi Indonesia. RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung melaporkan bahwa terdapat sekitar 1172 kasus PTG yang terdiagnosis dalam periode 2012 hingga 2016. Sejumlah alasan yang menyatakan bahwa variasi antar daerah disebabkan karena adanya permasalahan dalam pelaporan. Permasalahan mengenai pelaporan data epidemiologis yang reliabel dapat disebabkan akibat adanya inkonsistensi dalam mendefinisikan kasus (*case definitions*). (2) Melihat hal ini maka penetapan diagnosis PTG menjadi suatu hal yang sangat penting, dengan diagnosis yang tepat maka penatalaksanaan pasien juga semakin baik.

Penyakit trofoblas gestasional (PTG)/*Gestational trophoblastic disease (GTD)* terdiri dari kelompok mola hidatidosa yang terbagi menjadi komplit dan parsial, hingga kelompok Tumor trofoblas gestasional (TTG)/*Gestational trophoblastic neoplasia (GTN)* yang terdiri dari mola invasif, koriokarsinoma, dan *placental site trophoblastic tumour/epithelioid trophoblastic tumour (PSTT/ETT)*. (1, 3-5) *Placental site trophoblastic tumours (PSTT)* dan ETT termasuk TTG yang sangat jarang dilaporkan. (6) Hal ini disebabkan karena PSTT dan ETT termasuk kelompok yang lambat pertumbuhannya dan gejala PSTT yang mirip dengan perdarahan pasca persalinan akibat sisa plasenta. (7) Kombinasi gejala klinis dan karakteristik yang tampak pada gambaran ultrasonografi (USG) yang mengarah ke PSTT dapat membantu penegakan diagnosis. (8)

Salah satu pemeriksaan penunjang untuk mendeteksi suatu PTG adalah USG (9) Kebanyakan pasien PTG datang dengan keluhan perdarahan pervaginam pada trimester pertama kehamilan dan tampak gambaran abnormal pada pemeriksaan USG. (10, 11) Ultrasonografi Doppler membantu

menilai angiogenesis dan karakteristik neovaskularisasi PTG ini.(12) Fenomena yang tampak pada USG akan menjelaskan gambaran pada histopatologinya. Sebagai contoh gambaran USG pada ETT yang memperlihatkan massa kistik-padat dengan batas yang tegas,(13) maka secara mikroskopik tampak ETT berbentuk nodular dan gambaran tepi yang tegas (*well circumscribed*).(14) Pemeriksaan penunjang lain untuk PTG adalah rontgen thorax, CT Scan dan MRI.(5) Bahkan saat ini pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dan *polymerase chain reaction (PCR)* sudah mulai digunakan untuk menentukan secara tepat diagnosis dan klasifikasi PTG.(15)

Peningkatan kadar hCG merupakan salah satu gambaran klinis pada PTG.(16) Pengukuran kadar hCG dapat digunakan sebagai tumor marker untuk diagnosis (17, 18), memantau efek kemoterapi, dan *follow up* untuk menilai rekurensi.(18) Pemantauan hCG mempunyai peran penting dalam penatalaksanaan PTG.(19) Pemantauan hCG pasca evakuasi mola dapat mendeteksi perkembangan penyakit yang mengarah TTG.(20, 21) Interval waktu antara evakuasi dan normalisasi hCG mempengaruhi risiko terjadinya TTG.(20) Konsensus *European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD)* menyatakan pemantauan kadar hCG setelah terjadi normalisasi sebaiknya sebulan sekali.(22) Pemeriksaan kadar hCG dengan menggunakan tes kehamilan dapat menghasilkan negatif palsu terutama pada kadar hCG yang terlampaui tinggi. Hal ini yang menyebabkan kesalahan dalam mendiagnosis TTG.(23) Transisi PTG yang mengarah pada TTG terkait dengan peningkatan signifikan kadar hCG pasca evakuasi mola.(24)

Kadar hCG diharapkan menurun pasca evakuasi mola, hal ini akan terlihat dalam pengukuran hCG per-minggu.(25) Sekitar 70% pasien mola tidak menjalani pemeriksaan hCG ini pasca evakuasi mola. Tingkat kepatuhan yang rendah dipengaruhi beberapa faktor antara lain jarak rumah yang jauh dengan fasilitas kesehatan.(26) Banyaknya kasus *loss follow up* juga berdampak pada keakuratan pencatatan insiden TTG.(27)

Banyak para dokter spesialis obgin mempertanyakan mengenai peran USG dan hCG.(35) Tulisan ini menekankan pada aspek diagnosis PTG melalui pencitraan dan pemeriksaan kadar hCG. Bagaimana gambaran PTG dengan pemeriksaan imaging (USG, CT Scan/MRI) dan peran kadar hCG dalam menegakkan diagnosis PTG.

INSIDEN DAN EPIDEMIOLOGI

Klasifikasi Penyakit trofoblas gestasional (PTG) terdiri dari mola hidatidosa dan Tumor trofoblas gestasional (TTG) yaitu mola invasif, koriokarsinoma, dan *placental site trophoblastic tumour/epithelioid trophoblastic tumour (PSTT/ETT)*.(1) Pada tahun 2013, Seckl dkk melaporkan insiden PTG di Inggris adalah 1-3 per 1000 kehamilan untuk mola hidatidosa komplis dan 3 per 1000 kehamilan untuk mola parsial.(1, 33) Eysbouts dkk pada tahun 2016, melaporkan insiden PTG di Belanda adalah 1,66 per 1000 kehamilan.(27) Insiden di Amerika Utara berkisar antara 0,6-1,1 per 1000 kehamilan.(5, 25, 28, 32, 34) Insiden di India dan Turki sebesar 12 per 1000 kehamilan, Jepang dan Cina sebesar 1-2 per 1000 kehamilan. (32) Shanbhogue dkk pada tahun 2013 melaporkan insiden

di Asia Tenggara mencapai 2 per 1000 kehamilan untuk mola hidatidosa.(5) Susanto dkk melaporkan 1172 kasus PTG dalam periode 2012-2016.(2)

Insiden koriokarsinoma di Inggris adalah 1 per 50.000 kehamilan.(1) Insiden koriokarsinoma di Belanda adalah 3 per 100.000 kehamilan.(27) Insiden koriokarsinoma di Amerika Utara adalah 1 per 20.000-40.000 kehamilan.(2, 5) Insiden koriokarsinoma di Asia Tenggara adalah 9,2 per 40.000 kehamilan.(5) Insiden koriokarsinoma di Amerika Serikat adalah 2 per 100.000 kehamilan, sedangkan di Cina 202 per 100.000 kehamilan.(32) Insiden PSTT dan ETT di Belanda adalah 0,9 per 100,000 kehamilan dan 0,1 per 100,000 kehamilan. (27) Insiden PSTT dan ETT adalah 1 per 100.000 kehamilan.(29)

Faktor risiko terjadinya PTG termasuk riwayat kehamilan mola dan usia maternal. Risiko kehamilan mola sebanyak 1-2% pada riwayat kehamilan mola sebanyak satu kali. Kejadian mola meningkat sebanyak 15-20% pada pasien dengan riwayat kehamilan mola sebanyak dua kali.(5) Usia maternal berkaitan dengan peningkatan risiko PTG. Risiko PTG meningkat pada kehamilan yang usia sangat muda (<16 tahun), dan usia yang terlampau lanjut (diatas 45 tahun).(1, 3, 5, 10, 19, 31, 34) Pada usia diatas 40 tahun kejadian TTG pasca mola sebanyak 53%, semakin tinggi pada usia diatas 50 tahun yaitu sebanyak 60%.(4) Moutte dkk melaporkan usia median pasien PSTT dan ETT adalah 35 tahun (interval 20–54 tahun). Hanya satu pasien yang berusia diatas 50 tahun. (6)

Insiden TTG lebih tinggi pada pasca evakuasi kehamilan mola komplit dibandingkan mola parsial.(3, 26) Insiden TTG pasca evakuasi mola komplit sebesar 18% hingga 29%, dan pada mola parsial sebesar 0% hingga 11%.(4), Literatur lain menyatakan 15-20% untuk TTG pasca mola komplit dan kurang dari 5% untuk mola parsial.(21, 31, 32). Insiden koriokarsinoma sebesar 50% terjadi pasca mola komplit dibandingkan 25% terjadi pasca kehamilan preterm dan aterm.(5, 17, 30, 31, 34).

Terdapat perbedaan dari segi genetik/biologi molekuler dan patologi dari PTG. Mola komplit biasanya diploid (46 XX) kariotipe dan bersifat androgenetik. Kurang lebih 80% berasal dari duplikasi genom haploid satu sperma (genom paternal) dan 20% berasal dari fertilisasi dua sperma (*dispermic*) dan ovum nuklear. Pada kedua cara diatas, kromosom maternal hilang sebelum fertilisasi.(1, 3-5, 10, 19, 24, 31) Sebaliknya mola parsial bersifat triploid (69 XXY) kariotipe, berasal dari fertilisasi ovum normal oleh dua sperma.(1, 3-5, 10, 19, 24, 31) Janin yang terbentuk pada mola parsial memiliki kongenital multipel, malformasi dan pertumbuhan terganggu (*growth retardation*).(10) Mola invasif adalah mola komplit yang menginvasi myometrium. Secara klinis diidentifikasi dengan pemeriksaan USG dan peningkatan hCG. Secara patologi dapat dibedakan antara mola invasif dengan koriokarsinoma gestasional karena adanya vili korialis.(10) Secara genetik, koriokarsinoma gestasional yang berasal dari mola komplit mengandung hanya satu genetik paternal yang sebut sebagai murni androgenetik. Pada koriokarsinoma intraplasetal juga mengandung genetik paternal, tetapi disebut biparental karena mengandung kromosom maternal dan paternal.(30)

Bukti terbaru mengindikasikan ada mola komplit berulang yang memiliki karakteristik biparental diploid, berbeda dengan tipe mola komplit yang bersifat androgenetik. *Familial recurrent*

mola disebabkan mutasi dua gen yaitu NLRP7 dan KHDC3L.(1, 10, 15, 19, 24, 28) Penelitian *genetic mapping* menunjukkan hal ini terjadi mutasi pada kromosom 19q13.3-13.4.(4, 5)

Pemeriksaan tambahan yaitu pemeriksaan IHK dengan p57^{KIP2} memberikan hasil negatif pada mola komplit.(1, 10, 15, 19, 21, 28, 31) Pemeriksaan p57 yang mengeksperisikan genetik maternal memiliki kesulitan untuk membedakan mola parsial dengan abortus non molar.(4, 10)

KRITERIA DIAGNOSIS PENYAKIT TROFOBLAS GESTASIONAL

Penyakit Trofoblas Gestasional

Mola komplit dan parsial

Diagnosis mola hidatidosa ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan ultrasonografi, kadar hCG, pemeriksaan histopatologi serta pemeriksaan sitogenetik dan biologi molekular (jika terdapat indikasi).(2) Pasien mola komplit dan mola parsial memiliki riwayat terlambat haid dan hasil pemeriksaan tes kehamilan positif. Hasil pemeriksaan urin negatif tidak menyingkirkan kehamilan mola, petugas kesehatan sebaiknya tetap memikirkan kehamilan mola terutama ada gejala keluar darah dari kemaluan dan hiperemesis. Hasil negatif pada pemeriksaan urin disebabkan kadar hCG yang terlampau tinggi, fenomena ini dikenal dengan sebutan *hook effect*.(3, 23)

Secara klinis kedua tipe mola memiliki gejala klinis, laboratorium dan prognosis yang berbeda. Mola komplit datang dengan gejala keluar darah dari kemaluan sebanyak 84%, pembesaran uterus melebihi usia kehamilan sebanyak 50%, dan peningkatan hCG sebanyak 50%. Mola parsial datang dengan keluhan seperti gejala abortus / keluar darah dari kemaluan (1, 5) atau *missed abortion*, tanpa pembesaran uterus melebihi usia kehamilan.(5) Karakteristik gambaran USG pada mola komplit adalah *snowstorm*, tanpa gambaran janin.(1)

Pasca evakuasi kehamilan mola, dapat terjadi perubahan yang mengarah ke ganas (sesuai kriteria FIGO) yang dikenal dengan persisten PTG atau TTG pasca mola. Kadar hCG yang *plateau* atau meningkat mengindikasikan hal tersebut. Pemeriksaan kadar hCG pasca evakuasi mola komplit dianjurkan setiap dua minggu pasca evakuasi,(1, 2, 5) hingga terjadi normalisasi (<5 mIU/ml) hingga tiga bulan, kemudian diikuti setiap bulan hingga 6 bulan – 12 bulan.(2-5, 17, 20, 22) Dengan pemeriksaan kadar hCG dapat dideteksi terjadinya TTG pada tahap dini.(5) Pada kasus mola hidatidosa parsial, pemantauan kadar hCG dilakukan setiap 2 minggu sekali hingga kadar hCG kembali normal, kemudian dilanjutkan dengan 1 kali pemeriksaan kadar hCG tambahan untuk konfirmasi yang dilakukan pada 4 minggu kemudian. Jika kadar hCG pada pemeriksaan tambahan tersebut normal, maka pemantauan dianggap tuntas/komplit.(2)

Tumor trofoblas gestasional (TTG)/ *Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)*

Skoring prognostik untuk TTG yang dilaporkan oleh FIGO adalah, skor 0–6 merupakan kelompok risiko rendah dan ≥ 7 merupakan kelompok risiko tinggi. Kelompok risiko tinggi

memerlukan kombinasi kemoterapi. Variabel yang termasuk dalam skor prognostik adalah 1. Kondisi tumor (kadar hCG, ukuran, dan jumlah metastasis), 2. Tempat metastasis 3. Riwayat kemoterapi dan 4. usia dan interval waktu dengan kehamilan sebelumnya.(1) Manifestasi klinis TTG tergantung dari stadium saat diagnosis, termasuk lokasi metastasis. Apabila terdapat keluhan kejang, nyeri kepala, atau hemiparesis dipikirkan telah terjadi metastasis pada otak. Gejala *hemoptysis*, *dyspnea*, dan nyeri dada mengindikasikan suatu metastasis paru-paru. Tumor trofoblas gestasional terdiri dari mola invasive, koriokarsinoma, dan PSTT/ETT.(5)

Mola Invasif

Mola invasif sering terjadi pasca evakuasi kehamilan mola. Walaupun kedua mola dapat berubah menjadi mola invasif, tetapi hal ini lebih sering terjadi pada mola komplisit. Insiden terjadinya mola invasif pasca evakuasi mola komplisit sebesar 10 hingga 15%.(12) Karakteristik pada mola invasif terdapat proliferasi trofoblas yang menginvasi miometrium. Gambaran histopatologi mola invasif yang berbeda dengan koriokarsinoma yaitu adanya vili korialis.(9, 12, 19, 31)

Koriokarsinoma

Koriokarsinoma merupakan bentuk yang agresif dari TTG. Koriokarsinoma bermetastasis melalui jalur hematogen dan berkaitan dengan metastasis jauh.(16) Koriokarsinoma gestasional memiliki karakteristik menginvasi miometrium tanpa adanya vili korialis.(21) Koriokarsinoma dapat berasal dari berbagai bentuk kehamilan, termasuk kehamilan mola hingga kehamilan normal. Koriokarsinoma intraplasenta sangat jarang ditemukan, karena pemeriksaan PA pada plasenta pasca melahirkan sangat jarang dilakukan. Sehingga insidennya sulit ditentukan. Tetapi pada pasien dengan adanya metastasis koriokarsinoma setelah persalinan aterm, maka dipikirkan koriokarsinoma intraplasenta. Semua koriokarsinoma menghasilkan hCG, sehingga dapat dikatakan bahwa hCG merupakan marker yang sensitif untuk koriokarsinoma.(1, 10)

Placental-site trophoblastic tumor (PSTT)/ Epithelioid trophoblastic tumours (ETT)

PSTT termasuk TTG yang sangat jarang.(1, 6, 29) PSTT memperlihatkan lesi pada uterus dengan gambaran nekrosis yang lebih sedikit dibandingkan koriokarsinoma. Kadar hCG yang dihasilkan oleh PSTT juga lebih rendah dibandingkan dengan koriokarsinoma. Gambaran histologi memperlihatkan infiltrasi lokal trofoblas intermediet pada miometrium (8, 14, 29), dan mengekspresikan *human placental lactogen (hPL)*.(1, 21, 31) PSTT tidak sensitif terhadap kemoterapi, sehingga apabila tumor terlokalisir di uterus maka direkomendasikan untuk tindakan histerektomi total.(4, 6) PSTT memperlihatkan pertumbuhan yang lambat dan cenderung bermetastasis melalui sistem limfatik.(5, 29, 34) Faktor prognostik PSTT adalah stadium FIGO, Skor WHO tidak dapat digunakan pada PSTT, karena karakteristiknya yang sedikit mensekresi hCG.(6, 31)

Epithelioid trophoblastic tumours pertama kali dideskripsikan oleh Shih dan Kurman pada tahun 1998.(6, 7, 14) Sulit membedakan antara PSTT dan ETT, keduanya dapat berasal dari kehamilan (kehamilan aterm, abortus dan kehamilan mola) serta banyak terjadi pada usia reproduktif. Berbeda dengan PSTT, ETT berbatas tegas (*well-circumscribed*) dengan komponen kistik dan padat yang

terdiri dari trofoblas intermediet.(13, 29) Secara makroskopik, tumor dapat berlokasi di fundus dan korpus uteri. Invasi pada miometrium terjadi pada 14/18 (78%) kasus. Satu kasus, ETT dengan ukuran <30 mm tetapi dengan invasi myometrium >50%.(6) Moutte dkk melaporkan sebanyak 32% kasus ETT terdiagnosa sebagai kehamilan ektopik. Apabila ada yang dicurigai suatu kehamilan ektopik tetapi tidak respon dengan metotreksat maka dipikirkan kemungkinan suatu ETT.(6) Zhang dkk melaporkan sebanyak 45% (26/58) ETT dapat berkembang pada segmen bawah uterus/serviks dan memberikan gambaran yang mirip kanker serviks secara klinis. Tetapi peningkatan kadar hCG merupakan petunjuk penting dalam menentukan suatu ETT.(7)

Gejala klinis yang umum pada PSTT dan ETT adalah perdarahan pervaginam yang tidak teratur pada 12/22 (55%) kasus (ETT=3; PSTT=9), amenorea pada 6/22 (27%) kasus (PSTT=5, ETT=1). Empat kasus (18%) asimtomatik (ETT=2; PSTT=2); Semua kasus terdiagnosa karena ada peningkatan kadar hCG pada saat *follow up* sebanyak 3 kasus (ETT=1; PSTT=2), pemeriksaan histopatologi pasca histerektomi (ETT), serta 7/22 kasus (32%) yang terdiagnosa sebagai kehamilan ektopik (ETT=2; PSTT=5).(6) PSTT/ETT memiliki karakteristik yang lebih rendah mensekresi hCG dibanding TTG lain, sehingga sistim skoring risiko TTG tidak sesuai untuk PSTT/ETT, tetapi stadium FIGO berguna untuk menentukan prognosis penyakit ini. Disamping itu konfirmasi histopatologik penting untuk penatalaksanaan PSTT/ETT.(1, 31)

Placental-site trophoblastic tumor (PSTT) dan ETT kembali menjadi perhatian dalam satu tahun terakhir.(29) PSTT dan ETT berasal dari *intermediate trophoblast* bukan sinsitiotrofoblas, sehingga banyak terjadi salah pengertian bahwa PSTT dan ETT tidak mensekresi hCG. Apabila dibandingkan kadar hCG pada koriokarsinoma, maka kadar hCG pada PSTT dan ETT jelas lebih rendah (<1000 IU/L).(30, 31) Selain itu diketahui bahwa PSTT dapat menyebar melalui kelenjar getah bening.(32)

PEMERIKSAAN PENUNJANG DENGAN TEKNIK PENCITRAAN

Gambaran Ultrasonografi Kehamilan Mola

Pemeriksaan USG untuk mendeteksi suatu kehamilan mola terutama kehamilan mola parsial merupakan suatu tantangan tersendiri. Banyak terjadi kesulitan dalam membedakan suatu kehamilan mola parsial dengan suatu abortus.(33, 34) Hal ini disebabkan mola parsial mempunyai gambaran USG yang bervariasi ragamnya.(34)

Ultrasonografi pelvis merupakan pemeriksaan pilihan untuk mendeteksi kehamilan mola, pada beberapa kasus dapat menilai penyebaran lokal dari TTG. Dahulu penggunaan USG rutin pada saat antenatal dapat mengidentifikasi kehamilan mola dengan gambaran klasik “*cluster of grapes*” atau “*snowstorm*”.(3, 5, 11, 19, 25, 34) Akurasi ultrasonografi untuk mendeteksi mola komplit lebih tinggi dibanding mola parsial(32, 33) yaitu 58% vs 17%.(5) Pemeriksaan ultrasonografi dapat membantu menegakkan diagnosis kehamilan mola parsial ataupun komplit pada saat preevakuasi. Akan tetapi,

diagnosis definitif ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi pada produk konsepsi.(2) Mola parsial memiliki gambaran yang bervariasi pada pemeriksaan USG mulai dari kantong gestasi dengan bayangan janin, kantong gestasi yang memanjang (*elongated gestational sac*), dan *fetal demise* dengan anomali/*growth restriction*.(33)

Pada pemeriksaan USG, gambaran klasik mola komplis tampak seperti gambaran kistik multiple intrakaviter, dan tidak tampak gambaran janin. Sebaliknya pada mola parsial disertai gambaran janin.(5, 9) Sekitar 20% kasus dengan mola komplis disertai dengan gambaran kista lutein yang berhubungan dengan hiperstimulasi hCG terhadap ovarium.(9, 11) Pada kondisi yang sangat jarang dapat dijumpai kehamilan mola yang disertai dengan kehamilan normal, yaitu pada kasus kehamilan mola kembar (*twin molar pregnancy*).(5)

Gambaran ultrasonografi TTG

Ultrasonografi merupakan tehnik pencitraan terpilih untuk mendeteksi suatu TTG. Ultrasonografi Doppler memperlihatkan gambaran aliran darah yang *hypervascular* pada massa di miometrium. Hal dapat menggambarkan suatu koriokarsinoma atau mola invasif.(5, 9)

Manifestasi PSTT adalah pembesaran uterus dengan gambaran massa yang hiperekoik dan peningkatan aliran darah pada pemeriksaan Doppler.(5). Zhou dkk membagi tiga gambaran PSTT pada pemeriksaan ultrasonografi berdasarkan lokasi dan karakteristik lesi. Tipe I, lesi berlokasi di rongga uterus, sedangkan untuk tipe II dan III berada di myometrium. Tipe I dan II merupakan massa padat, sedangkan untuk tipe III memperlihatkan massa kistik.(8, 29)

Peran Ultrasonografi Doppler

Kebanyakan pasien dideteksi TTG pasca kehamilan mola melalui pemeriksaan hCG berkala. Kemudian untuk menentukan penatalaksanaan selanjutnya dapat dikumpulkan informasi melalui riwayat klinis, pemeriksaan USG dan Doppler untuk melihat ukuran massa, penyebaran serta vaskularisasi dari massa tersebut. (1, 12, 19, 31) Parameter Doppler antara lain arteri uterine *pulsatility index* (PI), banyak digunakan pada kasus TTG pasca mola untuk memprediksi respon kemoterapi.(28) Arteri uterina PI lebih rendah pada kasus resisten metotreksat.(25) Pada TTG dengan $PI < 1$ didapatkan resisten metotreksat pada 20% kasus, dibandingkan dengan yang tanpa resisten metotreksat pada $PI > 1$. Nilai PI yang rendah memperlihatkan respon kemoterapi metotreksat yang rendah.(5, 11)

Computed tomography (CT) Scan/ Magnetic resonance imaging (MRI)

Pasien dengan kadar hCG yang meningkat dan dicurigai suatu TTG pasca kehamilan mola, memerlukan pemeriksaan penunjang tambahan untuk menentukan stadium, antara lain rontgen thoraks, *computed tomography* (CT) scan dan *magnetic resonance imaging* (MRI).(1) Metastasis pulmonal banyak ditemukan pada kasus TTG, sehingga pemeriksaan rontgen thoraks merupakan pemeriksaan yang esensial.(18, 25) *Computed tomography* thoraks tidak diperlukan apabila didapatkan hasil normal pada pemeriksaan rontgen thoraks.(1, 5) Tetapi apabila didapatkan hasil pemeriksaan yang positif metastasis pada pemeriksaan rontgen thorak, maka diindikasikan untuk

pemeriksaan MRI otak dan CT abdomen. (1, 19, 21, 22, 25, 28, 31, 32) Pencitraan dengan menggunakan CT Abdomen dan MRI otak mempunyai peran penting dalam menentukan lokasi dan jumlah metastasis yang merupakan indikator prognostik penting dalam tatalaksana TTG.(5, 17, 25, 32, 34, 35)

Angiografi konvensional

Angiografi selektif dapat berguna untuk menangani perdarahan pada uterus atau vagina.(18) Angiografi konvensional juga dapat digunakan untuk embolisasi pada metastasis vagina dan liver. Penggunaan lain angiografi konvensional adalah untuk penanganan malformasi arteriovena pada PTG.(25)

RANGKUMAN

Diagnosis PTG sangat penting tidak hanya dari segi epidemiologi tapi juga penatalaksanaan kasus PTG selanjutnya. Dengan kemajuan alat diagnostik baik pencitraan dan laboratorium maka penegakkan diagnosis PTG diharapkan menjadi semakin akurat. Kita mengetahui bahwa mola komplis memiliki risiko lebih tinggi menjadi TTG dibandingkan dengan mola parsial. TTG juga dapat berasal dari kehamilan normal dan abortus. Untuk membedakan abortus yang merupakan suatu mola parsial kita dapat menilainya melalui pemeriksaan USG dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi. Banyak kasus abortus yang setelah dilakukan kuretase tidak dilakukan pemeriksaan hCG dan histopatologi karena tidak diketahui sebelumnya adalah suatu mola parsial. Dalam perkembangan PTG menjadi TTG diperlukan pemeriksaan hCG serial. Kita juga harus menyadari adanya *hook effect* pada pemeriksaan hCG urin yaitu hasil negatif yang disebabkan kadar hCG yang terlampaui tinggi. Sehingga terjadi misinterpretasi dari hasil pemeriksaan hCG. Kadar hCG dalam kelompok TTG pun berbeda-beda, PSTT kadar hCGnya lebih rendah dibandingkan koriokarsinoma. Apabila ada yang dicurigai suatu kehamilan ektopik tetapi tidak respon dengan kemoterapi metotreksat maka dipikirkan juga kemungkinan suatu ETT.

Dengan melihat faktor malnutrisi sebagai faktor risiko PTG, maka dengan diagnosis yang tepat maka penatalaksanaan kasus PTG juga semakin baik, dan diharapkan nantinya dapat dibuat perencanaan yang baik untuk kehamilan-kehamilan berikutnya agar tidak terulang kasus PTG. Dalam hal ini jelas bahwa kata kuncinya adalah penegakkan diagnosis yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24 Suppl 6:39-50.
2. Susanto H, Gandamihardja S, Tobing MDL, Hidayat YM, Harsono AB, Winarno GNA, et al. Tumor Trofoblas Gestasional. 2018. In: Panduan Nasional Pelayanan Kedokteran [Internet]. Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia; [1-90].

3. Vetter V. Management of gestational trophoblastic disease. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2013;26(3):31-2, 4-5.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology*. 2013;128(1):3-5.
5. Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiologic clinics of North America*. 2013;51(6):1023-34.
6. Moutte A, Doret M, Hajri T, Peyron N, Chateau F, Massardier J, et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecologic oncology*. 2013;128(3):568-72.
7. Zhang X, Lu W, Lu B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(7):1334-8.
8. Zhou Y, Lu H, Yu C, Tian Q, Lu W. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(6):679-84.
9. Tie W, Tajnert K, Plavsic SK. Ultrasound Imaging of Gestational Trophoblastic Disease. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;7(1):105-12.
10. Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Current oncology reports*. 2014;16(11):408.
11. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiology research and practice*. 2014;2014:842751.
12. Nair K, Al-Khawari H. Invasive mole of the uterus- a rare case diagnosed by ultrasound: a case report. *Medical ultrasonography*. 2014;16(2):175-8.
13. Qin J, Ying W, Cheng X, Wu X, Lu B, Liang Y, et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms. *PloS one*. 2014;9(11):e112618.
14. Kurman RJ, Shih Ie M. Discovery of a cell: reflections on the checkered history of intermediate trophoblast and update on its nature and pathologic manifestations. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2014;33(4):339-47.
15. Buza N, Hui P. Immunohistochemistry and other ancillary techniques in the diagnosis of gestational trophoblastic diseases. *Seminars in diagnostic pathology*. 2014;31(3):223-32.
16. Ranade M, Aguilera-Barrantes I, Quiroz FA. Gestational Trophoblastic Disease and Choriocarcinoma. *Ultrasound quarterly*. 2015;31(3):221-3.
17. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2015;37(1):42-51.
18. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert review of anticancer therapy*. 2015;15(11):1293-304.
19. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtsh Frauenheilk*. 2015;75:1043-50.
20. Braga A, Maesta I, Matos M, Elias KM, Rizzo J, Viggiano MG. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. *Gynecologic oncology*. 2015;139(2):283-7.
21. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;131 Suppl 2:S123-6.
22. Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, van Trommel N, et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *European journal of cancer*. 2015;51(13):1725-31.
23. Cormano J, Mackay G, Holschneider C. Gestational Trophoblastic Disease Diagnosis Delayed by the Hook Effect. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(4):811-4.
24. Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell adhesion & migration*. 2016;10(1-2):226-35.
25. Lima LL, Parente RC, Maesta I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CA, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiologia brasileira*. 2016;49(4):241-50.
26. Eagan D, Jeter N. Complete molar pregnancy with transformation to choriocarcinoma of the liver: A case report. *Case reports in women's health*. 2016;12:11-4.

27. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CM, Ten Kate-Booij MJ, van Herwaarden AE, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecologic oncology*. 2016;140(1):70-5.
28. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):200-7.
29. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):208-14.
30. Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in Women: Analysis of a Case Series With Genotyping. *The American journal of surgical pathology*. 2017;41(12):1593-606.
31. Santaballa A, Garcia Y, Herrero A, Lainez N, Fuentes J, De Juan A, et al. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2018;20(1):38-46.
32. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017;37(2):681-700.
33. Ross J, Unipan A, Clarke J, Magee C, Johns J. Ultrasound diagnosis of molar pregnancy. *Ultrasound*. 2018;0(0):1-7.
34. Woodfield CA. The Usefulness of Ultrasound Imaging in Gynecologic Oncology. *PET clinics*. 2018;13(2):143-63.
35. Nitecki R, Berkowitz RS, Elias KM, Goldstein DP, Horowitz NS. Gestational Trophoblastic Disease Electronic Consults: What Do Patients and Physicians Want to Know? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(4):824-8.