

**KEMENTERIAN
KESEHATAN
REPUBLIK
INDONESIA**

**PEDOMAN NASIONAL
PELAYANAN KEDOKTERAN**

TUMOR OTAK

**KOMITE PENANGGULANGAN
KANKER NASIONAL**



ISHMO





KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TUMOR OTAK

Disetujui oleh:

Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Saraf Indonesia (PERSPEBSI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia
(PERHOMPEDIN)

Ikatan Ahli Patologi Anatomi Indonesia (IAPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (PDSRI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Fisik & Rehabilitasi Indonesia
(PERDOSRI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia (PDGKI)



DAFTAR KONTRIBUTOR

Renindra Ananda Aman, Dr dr, SpBS
Muhammad Firdaus Soenarya, dr, SpBS
Rini Andriani, dr, SpS(K)
Tiara Aninditha, Dr. dr, SpS(K)
Arie Munandar, dr, SpOnkRad
Hilman Tadjoeidin, dr, SpPD-KHOM
Eka Susanto, dr, SpPA
Siti Annisa Nuhonni, dr, SpKFR(K)
Indriani, dr, SpKFR(K)
Kumara Bakti Hera Pratiwi, dr, SpKFR(K)
Fenny Lovitha Dewi, dr, SpKFR
Fiastuti Witjaksono, Dr, dr, MSc, MS, SpGK(K)
Nurul Ratna Mutu Manikam, dr, MGizi, SpGK
Lily Indriani Octovia, dr, MT, MGizi, SpGK

KATA PENGANTAR

Sambutan

Ketua Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN)

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas ridho dan karuniaNya, sehingga Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) dapat selesai disusun dan kami menyambut gembira diterbitkannya PNPK ini, yang kami harapkan dapat bermanfaat bagi seluruh institusi pelayanan kesehatan dan seluruh tenaga medis dalam upaya mendukung peningkatan kualitas pelayanan kedokteran terkait kanker di Indonesia.

Pedoman nasional ini merupakan cita-cita kita bersama untuk terwujudnya pelayanan kanker yang berkualitas dan terstandar sesuai dengan Evidence Based Medicine, sehingga dapat meningkatkan hasil pengobatan terhadap pasien kanker di Indonesia. Pedoman nasional ini dapat digunakan sebagai acuan dalam pembuatan Panduan Praktik Klinis (PPK) di fasilitas kesehatan, dengan menyesuaikan sarana prasarana dan SDM yang tersedia.

Kami mengucapkan terima kasih dan memberikan apresiasi setinggi-tingginya kepada para penyusun PNPK atas seluruh sumbangsuhnya sehingga pedoman ini dapat terselesaikan dengan baik.

Semoga buku Pedoman Nasional ini dapat digunakan sebaik-baiknya dan memberikan banyak manfaat dalam mendukung pengendalian kanker di Indonesia.

Jakarta, Juli 2017

Ketua Komite Penanggulangan Kanker Nasional

Prof. DR. Dr. Soehartati Gondhowiardjo, Sp.Rad(K). Onk.Rad

RINGKASAN EKSEKUTIF

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Penanganan Tumor Otak adalah suatu pedoman yang dipublikasikan oleh Kementerian Kesehatan RI; sebagai hasil dari diskusi dan masukan dari para ahli berbagai profesi dan berbagai senter yang memberikan layanan atas pasien kanker payudara. Hasil diskusi dan masukan tersebut dirangkum oleh tim penyusun yang juga berasal dari berbagai disiplin ilmu dan senter yang terkait.

PNPK Penanganan Tumor Payudara disusun sesuai dengan amanat Permenkes no. 1438/MENKES/Per/IX/2010 tentang STANDAR PELAYANAN KEDOKTERAN Tumor Otak yang mempunyai angka kejadian dan prevalensi yang tinggi, beban psikologis dan ekonomis yang besar serta masih banyaknya variasi dalam penanganannya di institusi layanan kesehatan.

PNPK ini dibuat sebagai arahan pemberi layanan di institusi layanan kesehatan baik tingkat I, II dan III dalam menyusun suatu Panduan Praktik Klinik (PPK); suatu panduan rinci dalam memberikan layanan atas pasien kanker payudara di institusinya masing-masing dengan penyesuaian situasi. Namun PNPK ini dapat juga secara langsung digunakan sebagai panduan dalam melayani pasien kanker payudara dengan penyesuaian individu pasien dan kearifan setempat bila PPK belum dibuat.

PNPK Penanganan Tumor Otak berisi pedoman layanan atas pasien kanker payudara mulai dari pencegahan, diagnosis, pengobatan, dan *follow up*. PNPK atas seluruh aspek penanganan kanker payudara diperlukan oleh karena keberhasilan program penanganan (*management*) tumor otak memang diperlukan karena semua aspek itu akan memberi kontribusi yang ideal guna tercapainya keberhasilan penanganan kanker payudara secara keseluruhan.

Pencegahan primer sebagai upaya agar tumor otak tidak terjadi, yang dilakukan dengan penelusuran beberapa faktor risiko, masih sulit dilakukan karena beberapa faktor risiko bersifat tidak dapat diubah (*unmodifiable*). Faktor risiko pada meningioma misalnya adalah kelainan genetik (kehilangan kromosom 22 dan neurofibromatosis tipe 2) serta

riwayat radiasi kranial, trauma kepala, dan kanker payudara. Sementara faktor risiko schwannoma berupa neurofibromatosis, pemberian dosis tinggi sinar radiasi, dan paparan kebisingan. Pencegahan sekunder sebagai upaya untuk menemukan tumor otak dalam stadium dini, dapat dilakukan dengan uji penapisan pada pasien-pasien yang faktor risiko tinggi terjadinya tumor otak.

Pemeriksaan-pemeriksaan yang diperlukan untuk diagnosis tumor otak: CT scan dengan kontras; MRI dengan kontras, MRS, dan DWI; serta PET CT (atas indikasi). CT scan berguna untuk melihat adanya tumor pada langkah awal penegakkan diagnosis dan sangat baik untuk melihat kalsifikasi, lesi erosi/destruksi pada tulang tengkorak. MRI dapat melihat gambaran jaringan lunak dengan lebih jelas dan sangat baik untuk tumor infratentorial, namun mempunyai keterbatasan dalam hal menilai kalsifikasi. Pemeriksaan fungsional MRI seperti MRS sangat baik untuk menentukan daerah nekrosis dengan tumor yang masih viabel sehingga baik digunakan sebagai penuntun biopsi serta untuk menyingkirkan diagnosis banding, demikian juga pemeriksaan DWI. Pemeriksaan *positron emission tomography* (PET) dapat berguna pascaterapi untuk membedakan antara tumor yang rekuren dan jaringan nekrosis akibat radiasi.

Pemeriksaan sitologi dan *flowcytometry* cairan serebrospinal dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis limfoma pada susunan saraf pusat, kecurigaan metastasis leptomeningeal, atau penyebaran kraniospinal seperti ependimoma.

Pemeriksaan laboratorium terutama dilakukan untuk melihat keadaan umum pasien dan kesiapannya untuk terapi yang akan dijalani (bedah, radiasi, ataupun kemoterapi). Pemeriksaan yang perlu dilakukan, yaitu: darah lengkap, hemostasis, LDH, fungsi hati dan ginjal, gula darah, serologi hepatitis B dan C, dan elektrolit lengkap.

Tatalaksana pada tumor otak adalah reseksi total bila memungkinkan dan melakukan biopsi terbuka, biopsi stereotaktik, atau reseksi parsial. Selanjutnya dilakukan penahapan (*staging*) dan pasien diberikan radiasi kraniospinal, kemoradiasi, ataupun radiasi dengan kemoterapi adjuvan bergantung pada hasil penahapan.

Keadaan gawat darurat saraf (*neuroemergency*) seringkali terjadi pada pasien dengan tumor otak, dan pasien tersebut membutuhkan terapi berupa pemberian kortikosteroid, hingga terapi bedah untuk pemasangan pirau (*VP-shunt*) untuk menurunkan tekanan intrakranial.

Proses evaluasi dan pemantauan pasien dilakukan dengan pencitraan MRI, yaitu setiap 2 bulan selama 2 tahun, kemudian setiap 6 bulan selama 3 tahun, dan selanjutnya setiap tahun.

EXECUTIVE SUMMARY

The National Brain Tumor Guideline (namely: *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran= PNPK*) in brain tumor management is a guideline published by The Ministry of Health Republic of Indonesia, as a result of discussions and recommendations from various professional experts and centres which provide medical services for breast cancer patients. The outcome of these discussions and recommendations was summarized by a multidisciplinary team.

The National Brain Tumor Guideline is in concordance with Regulation of Ministry of Health (PERMENKES No “1438/MENKES/Per/IX/2010 tentang STANDAR PELAYANAN KEDOKTERAN). Brain tumor incidence and prevalence are still high. Brain tumor also causes huge psychological and economical burdens, and unfortunately the brain tumor management still varies greatly.

The objective of this guidelines is to serve as a guideline for health institutions either in level I, II or III to propose their own Clinical Practice Guideline (namely: *Panduan Praktik Klinik = PPK*), after adjusting with their local condition. PNPK sometime can also directly be used as guideline in managing brain tumor patients.

Primary prevention for brain tumor by tracing several risk factors, is still difficult to perform, because several risk factors are unmodifiable. Risk factors in meningioma for example are genetic disorders (deletion of chromosome 22 and neurofibromatosis type 2) and cranial irradiation history, head trauma, and breast cancer. Schwannoma risk factors are neurofibromatosis, high dose radiation delivery, and noise exposure. Secondary prevention as an endeavour to find a tumor in early stage, could be performed by screening patients with high risk factors of brain tumor.

To diagnose brain tumor several examinations are needed: CT scan with contrast; MRI with contrast, MRS and DWI; also PET CT (with indication). CT scan is very helpful in detecting tumor in the first step of diagnosis and very good in visualizing calcification, erosion/destruction lesion on skull bone. Mri could visualize soft tissue clearly and very good for infratentorial

tumor, but has limitation in assessing calcification. Functional MRI examination e.g. MRS and also DWI examination are very good in differentiating necrosis from viable tumor, hence is very good to guide biopsy and also to rule out the differential diagnosis. Positron emission tomography (PET) could also be useful posttherapy in differentiating recurrent tumor and necrotic tissue caused by radiation.

Cytology examination and flowcytometry of cerebrospinal fluid could be performed to diagnose lymphoma in central nervous system, suspicion of leptomeningeal metastasis, or craniospinal proliferation e.g. ependimoma.

Laboratorium examination is performed mainly to evaluate patient general condition dan the preparedness for therapy that will be conducted (surgery, radiation, or chemotherapy). Examination that needs to be carried out, i.e.: complete blood count, hemostasis, LDH, liver and renal function, blood serum glucose, hepatitis B and C serology, and electrolytes.

Treatment in brain tumor is total resection if possible and open biopsy, stereotactic biopsy, or partial resection. After that, the staging is conducted and the patient is treated with craniospinal irradiation, chemoradiation, or radiation with adjuvant chemotherapy depend on staging result.

Neuroemergency situation often happen to patient with brain tumor, and that patient need therapy such as corticosteroid, until surgery for VP-shunt procedure.

Patient evaluation and monitoring process is done with MRI imaging, i.e. every 2 months for 2 years, then every 6 months for 3 years, and after that every year.

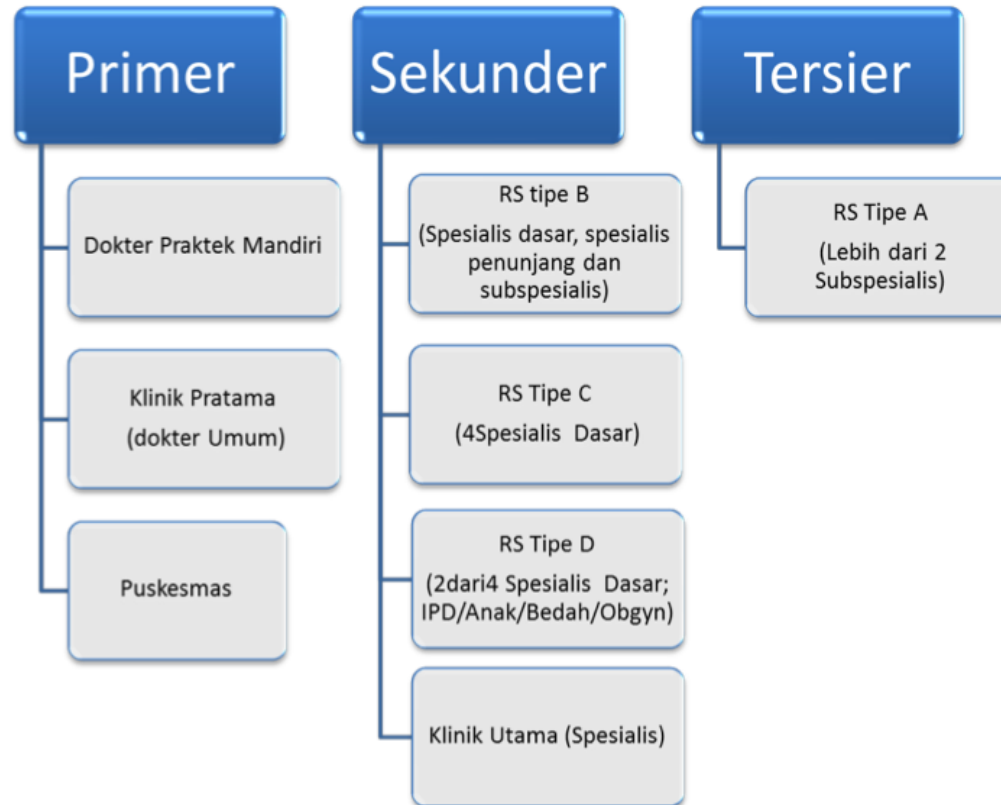
WEWANTI

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini merupakan pedoman yang dibuat berdasarkan data dan konsensus para kontributor terhadap tata laksana saat ini yang dapat diterima. PNPK ini secara spesifik dapat digunakan sebagai panduan pada pasien dengan keadaan pada umumnya, dengan asumsi penyakit tunggal (tanpa disertai adanya penyakit lainnya/penyulit) dan sebaiknya mempertimbangkan adanya variasi respon individual. Oleh karena itu PNPK ini bukan merupakan standar pelayanan medis yang baku. Para klinisi diharapkan tetap harus mengutamakan kondisi dan pilihan pasien dan keluarga dalam mengaplikasikan PNPK ini.

Apabila terdapat keraguan, para klinisi diharapkan tetap menggunakan penilaian klinis independen dalam kondisi keadaan klinis individual yang bervariasi dan bila diperlukan dapat melakukan konsultasi sebelum melakukan suatu tindakan perawatan terhadap pasien.

<p>PNPK ini disusun dengan pertimbangan pelayanan kesehatan dengan fasilitas dan SDM sesuai kompetensi yang dibutuhkan tersedia. Bila fasilitas atau SDM dengan kompetensi yang dibutuhkan tidak terpenuhi, agar melaksanakan sistem rujukan.</p>

KLASIFIKASI TINGKAT PELAYANAN KESEHATAN



Tingkat Pelayanan Primer {I}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan dasar (Primer) adalah:

- Dokter Praktek Mandiri,
- KlinikPratama (DokterUmum) dan
- Puskesmas.

Tingkat PelayananSekunder {II}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan sekunder adalah:

- Klinik Utama (Spesialistik),
- RS Tipe B, C, dan D.

Tingkat PelayananTersier {III}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan tersieradalah: RS Tipe A.

Segala tindak tatalaksana diagnosis dan terapi pada Panduan Praktik Klinis ini ditujukan untuk panduan penanganan di Tingkat PelayananTersier {III}. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan bahwa hal tersebut dapat dilakukan di Tingkat Pelayanan Sekunder {II} bila kompetensi SDM dan fasilitas yang tersedia memenuhi persyaratan.

DAFTAR ISI

Persetujuan.....	
Daftar Kontributor	
Kata Pengantar	
Ringkasan Eksekutif	
<i>Executive Summary</i>	
Wewanti.....	
Klasifikasi Tingkat Pelayanan Kesehatan.....	
Daftar Isi.....	
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	
1.2 Permasalahan	
1.3 Tujuan	
1.4 Sasaran	
Daftar Pustaka.....	
BAB II METODOLOGI	
2.1 Penelusuran Kepustakaan	
2.2 Penilaian – Telaah Kritis Kepustakaan.....	
2.3 Peringkat Bukti.....	
2.4 Derajat Rekomendasi	
Daftar Pustaka.....	
BAB III TUMOR OTAK PRIMER.....	
3.1 Prinsip Penanganan Tumor Primer Secara Umum	
3.2 Tumor Sel Glial	
3.3 Meningioma	
3.4 Schwannoma	
3.5 Tumor Hipofisis.....	
3.6 Meduloblastoma.....	
BAB IV TUMOR OTAK SEKUNDER.....	
4.1 Epidemiologi	
4.2 Diagnosis	
4.3 Tatalaksana	

BAB V	PANDUAN RADIOTERAPI
5.1	Glioma Derajat Rendah
5.2	Glioma Derajat Tinggi.....
5.3	Ependimoma
5.4	Meduloblastoma dan PNET Supratentorial
5.5	CNS Limfoma Primer
5.6	Tumor Medula Spinalis Primer
5.7	Meningioma
5.8	Metastasis Otak
5.9	Metastasis Leptomeningeal.....
5.10	Metastasis Spinal.....
	Daftar Pustaka.....
BAB VI	TATALAKSANA REHABILITASI MEDIK
6.1	Rehabilitasi Pasien Kanker Otak
6.2	Gangguan Fungsi/Disabilitas dan Tatalaksana Rehabilitasi
BAB VII	DUKUNGAN NUTRISI
7.1	Pasien Kanker yang Butuh Terapi Dukungan Nutrisi
7.2	Dukungan Terapi pada Pasien Kanker
7.3	Anjuran Asupan Gizi untuk Pasien Kanker

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker otak meliputi sekitar 85-90% dari seluruh kanker susunan saraf pusat. Di Amerika Serikat insidensi kanker otak ganas dan jinak adalah 21.42 per 100.000 penduduk per tahun (7.25 per 100.000 penduduk untuk kanker otak ganas, 14.17 per 100.000 penduduk per tahun untuk tumor otak jinak). Angka insidens untuk kanker otak ganas di seluruh dunia berdasarkan angka standar populasi dunia adalah 3.4 per 100.000 penduduk. Angka mortalitas adalah 4.25 per 100.000 penduduk per tahun. Mortalitas lebih tinggi pada pria.¹

Dari seluruh tumor primer susunan saraf pusat, astrositoma anaplastik dan glioblastoma multiforme (GBM) meliputi sekitar 38% dari jumlah keseluruhan, dan meningioma dan tumor mesenkim lainnya 27%. Sisanya terdiri dari tumor otak primer yang bervariasi, meliputi tumor hipofisis, schwannoma, limfoma SSP, oligodendroglioma, ependimoma, astrositoma derajat rendah, dan meduloblastoma.

1.2. Permasalahan

Kanker otak memerlukan penanganan multidisiplin, sementara belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi. Selain itu terdapat kesenjangan dalam fasilitas sumber daya manusia dan sumber daya alat/sistem dari berbagai fasilitas/institusi layanan kesehatan, baik untuk skrining, diagnostik, maupun terapi, sehingga diperlukan kebijakan standar yang profesional agar masing masing fasilitas tersebut dapat berperan optimal dalam penanganan kanker otak di Indonesia.

1.3 Tujuan

1. Menurunkan morbiditas kanker otak di Indonesia
2. Membuat pedoman berdasarkan *evidence based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam diagnosis dan tatalaksana kanker otak
3. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi
4. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan yang

konsisten

5. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

1.4. Sasaran

1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker otak, sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

Daftar Pustaka

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Yan WC, Dowling J, et. al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014; 16(Supplement 4):

BAB II

METODOLOGI

2.1 Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan secara manual. Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, uji kontrol teracak samar (*randomized controlled trial*), telaah sistematis, ataupun pedoman berbasis bukti sistematis dilakukan pada situs *Cochrane Systematic Database Review*, dan termasuk semua istilah-istilah yang ada dalam *Medical Subject Heading* (MeSH). Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan *TRIPDATABASE* dengan kata kunci yang sesuai. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel-artikel *review* serta buku-buku teks yang ditulis 5 tahun terakhir.

2.2 Penilaian – Telaah Kritis Kepustakaan

Seluruh bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh dokter spesialis/subspesialis yang kompeten sesuai dengan kepakaran keilmuan masing-masing.

2.3 Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)

Dalam menetapkan rekomendasi untuk pengelolaan, sejauh mungkin dipakai tingkatan bukti ilmiah tertinggi. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai bukti:

- IA metaanalisis, uji klinis
- IB uji klinis yang besar dengan validitas yang baik
- IC *all or none*
- II uji klinis tidak terandomisasi
- III studi observasional (kohort, kasus kontrol)
- IV konsensus dan pendapat ahli

2.4 Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat itu dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA, IB atau IC

Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level II

Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III

Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

BAB III

TUMOR OTAK PRIMER

Pada pembahasan ini akan dibahas kanker otak ganas yaitu tumor sel glial (glioma), meliputi glioma derajat rendah (astrocitoma derajat I/II, oligodendroglioma), glioma derajat tinggi (astrocitoma anaplastik [derajat III], glioblastoma [derajat IV], anaplastik oligodendroglioma). Selanjutnya kanker otak lainnya seperti meningioma, tumor hipofisis dan schwannoma akan dibahas secara terpisah.

3.1 Prinsip Penanganan Tumor Primer Secara Umum

3.1.1 Manifestasi Klinis

Gejala yang timbul pada pasien dengan kanker otak tergantung dari lokasi dan tingkat pertumbuhan tumor. Kombinasi gejala yang sering ditemukan adalah peningkatan tekanan intrakranial (sakit kepala hebat disertai muntah proyektil), defisit neurologis yang progresif, kejang, penurunan fungsi kognitif. Pada glioma derajat rendah gejala yang biasa ditemui adalah kejang, sementara glioma derajat tinggi lebih sering menimbulkan gejala defisit neurologis progresif dan tekanan intrakranial meningkat.

3.1.2 Diagnostik

3.1.2.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Keluhan yang timbul dapat berupa sakit kepala, mual, penurunan nafsu makan, muntah proyektil, kejang, defisit neurologik (penglihatan ganda, strabismus, gangguan keseimbangan, kelumpuhan ekstremitas gerak, dsb), perubahan kepribadian, mood, mental, atau penurunan fungsi kognitif. Pemeriksaan fisik yang perlu dilakukan mencakup pemeriksaan status generalis dan lokalis, serta pemeriksaan neurooftalmologi.

Kanker otak melibatkan struktur yang dapat mendestruksi jaras penglihatan dan gerakan bola mata, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga beberapa kanker otak dapat memiliki manifestasi neurooftalmologi yang khas seperti tumor regio sella, tumor regio pineal, tumor fossa posterior, dan tumor basis kranii.

Oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan neurooftalmologi terutama

untuk menjelaskan kesesuaian gangguan klinis dengan fungsional kanker otak. Pemeriksaan ini juga berguna untuk mengevaluasi pre- dan post tindakan (operasi, radioterapi dan kemoterapi) pada tumor-tumor tersebut.

3.1.2.2 Pemeriksaan Fungsi Luhur

Gangguan kognitif dapat merupakan soft sign, gejala awal pada kanker otak, khususnya pada tumor glioma derajat rendah, limfoma, atau metastasis. Fungsi kognitif juga dapat mengalami gangguan baik melalui mekanisme langsung akibat destruksi jaras kognitif oleh kanker otak, maupun mekanisme tidak langsung akibat terapi, seperti operasi, kemoterapi, atau radioterapi. Oleh karena itu, pemeriksaan fungsi luhur berguna untuk menjelaskan kesesuaian gangguan klinis dengan fungsional kanker otak, serta mengevaluasi pre- dan post tindakan (operasi, radioterapi dan kemoterapi). Bagi keluarga, penilaian fungsi luhur akan sangat membantu dalam merawat pasien dan melakukan pendekatan berdasarkan hendaya yang ada.

3.1.2.3 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium terutama dilakukan untuk melihat keadaan umum pasien dan kesiapannya untuk terapi yang akan dijalani (bedah, radiasi, ataupun kemoterapi). Pemeriksaan yang perlu dilakukan, yaitu: darah lengkap, hemostasis, LDH, fungsi hati dan ginjal, gula darah, serologi hepatitis B dan C, dan elektrolit lengkap.

Pemeriksaan radiologis yang perlu dilakukan antara lain CT *scan* dengan kontras; MRI dengan kontras, MRS, dan DWI; serta PET CT (atas indikasi). Pemeriksaan radiologi standar adalah CT *scan* dan MRI dengan kontras. CT *scan* berguna untuk melihat adanya tumor pada langkah awal penegakkan diagnosis dan sangat baik untuk melihat kalsifikasi, lesi erosi/destruksi pada tulang tengkorak. MRI dapat melihat gambaran jaringan lunak dengan lebih jelas dan sangat baik untuk tumor infratentorial, namun mempunyai keterbatasan dalam hal menilai kalsifikasi. Pemeriksaan fungsional MRI seperti MRS sangat baik untuk menentukan daerah nekrosis dengan tumor yang masih viabel sehingga baik digunakan sebagai penuntun biopsi serta untuk menyingkirkan diagnosis banding, demikian juga pemeriksaan DWI. Pemeriksaan *positron emission tomography* (PET)

dapat berguna pascaterapi untuk membedakan antara tumor yang rekuren dan jaringan nekrosis akibat radiasi.

Pemeriksaan sitologi dan *flowcytometry* cairan serebrospinal dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis limfoma pada susunan saraf pusat, kecurigaan metastasis leptomeningeal, atau penyebaran kraniospinal seperti ependimoma.

3.1.3 Penatalaksanaan

3.1.3.1 Tatalaksana Penurunan Tekanan Intrakranial

Pasien dengan kanker otak sering datang dalam keadaan *neuroemergency* akibat peningkatan tekanan intrakranial. Hal ini terutama diakibatkan oleh efek desak ruang dari edema peritumoral atau edema difus, selain oleh ukuran massa yang besar atau ventrikulomegali karena obstruksi oleh massa tersebut.

Edema serebri dapat disebabkan oleh efek tumor maupun terkait terapi, seperti pasca operasi atau radioterapi. Gejala yang muncul dapat berupa nyeri kepala, mual dan muntah, perburukan gejala neurologis, dan penurunan kesadaran.

Pemberian kortikosteroid sangat efektif untuk mengurangi edema serebri dan memperbaiki gejala yang disebabkan oleh edema serebri, yang efeknya sudah dapat terlihat dalam 24-36 jam. Agen yang direkomendasikan adalah deksametason dengan dosis bolus intravena 10 mg dilanjutkan dosis rumatan 16-20mg/hari intravena lalu tapering off 2-16 mg (dalam dosis terbagi) bergantung pada klinis. Mannitol tidak dianjurkan diberikan karena dapat memperburuk edema, kecuali bersamaan dengan deksamethason pada situasi yang berat, seperti pascaoperasi.

Efek samping pemberian steroid yakni gangguan toleransi glukosa, stress-ulcer, miopati, perubahan mood, peningkatan nafsu makan, Cushingoid dan sebagainya. Sebagian besar dari efek samping tersebut bersifat reversibel apabila steroid dihentikan.

Selain efek samping, hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian steroid yakni interaksi obat. Kadar antikonvulsan serum dapat dipengaruhi

oleh deksametason seperti fenitoin dan karbamazepin, sehingga membutuhkan monitoring.

Pemberian deksametason dapat diturunkan secara bertahap, sebesar 25-50% dari dosis awal tiap 3-5 hari, tergantung dari klinis pasien. Pada pasien kanker otak metastasis yang sedang menjalani radioterapi, pemberian deksametason bisa diperpanjang hingga 7 hari.

3.1.3.2 Pembedahan¹

Operasi pada kanker otak dapat bertujuan untuk menegakkan diagnosis yang tepat, menurunkan tekanan intrakranial, mengurangi kecacatan, dan meningkatkan efektifitas terapi lain. Reseksi tumor pada umumnya direkomendasikan untuk hampir seluruh jenis kanker otak yang operabel. Kanker otak yang terletak jauh di dalam dapat diterapi dengan tindakan bedah kecuali apabila tindakan bedah tidak memungkinkan (keadaan umum buruk, toleransi operasi rendah). Teknik operasi meliputi membuka sebagian tulang tengkorak dan selaput otak pada lokasi tumor. Tumor diangkat sebanyak mungkin kemudian sampel jaringan dikirim ke ahli patologi anatomi untuk diperiksa jenis tumor.

Biopsi stereotaktik dapat dikerjakan pada lesi yang letak dalam. Pada operasi biopsi stereotaktik dilakukan penentuan lokasi target dengan komputer dan secara tiga dimensi (*3D scanning*).

Pasien akan dipasang frame stereotaktik di kepala kemudian dilakukan CT scan. Hasil CT scan diolah dengan *software planning* untuk ditentukan koordinat target. Berdasarkan data ini, pada saat operasi akan dibuat sayatan kecil pada kulit kepala dan dibuat satu lubang (*burrhole*) pada tulang tengkorak. Kemudian jarum biopsi akan dimasukkan ke arah tumor sesuai koordinat. Sampel jaringan kemudian dikirim ke ahli patologi anatomi.

Pada glioma derajat tinggi maka operasi dilanjutkan dengan radioterapi dan kemoterapi. Pilihan teknik anestesi untuk operasi intrakranial adalah anestesi umum untuk sebagian besar kasus, atau sedasi dalam dikombinasikan dengan blok kulit kepala untuk kraniotomi *awake* (sesuai indikasi).

3.1.3.3 Radioterapi¹

Radioterapi memiliki banyak peranan pada berbagai jenis kanker otak. Radioterapi diberikan pada pasien dengan keadaan inoperabel, sebagai adjuvan pasca operasi, atau pada kasus rekuren yang sebelumnya telah dilakukan tindakan operasi. Pada dasarnya teknik radioterapi yang dipakai adalah 3D *conformal radiotherapy*, namun teknik lain dapat juga digunakan untuk pasien tertentu seperti *stereotactic radiosurgery/radiotherapy*, dan IMRT.

Pada glioma derajat rendah (derajat I dan II), volume tumor ditentukan dengan menggunakan pencitraan pra- dan pascaoperasi, menggunakan MRI (T2 dan FLAIR) untuk *gross tumor volume (GTV)*. *Clinical target volume (CTV)* = GTV ditambah margin 1-2 cm, mendapatkan dosis 45-54 Gy dengan 1,8 – 2 Gy/fraksi.

Pada glioma derajat tinggi (derajat III dan IV) volume tumor ditentukan menggunakan pencitraan pra dan pascaoperasi, menggunakan MRI (T1 dan FLAIR/T2) untuk *gross tumor volume (GTV)*. CTV ditentukan sebagai GTV ditambah 2-3 cm untuk mencakup infiltrasi tumor yang subdiagnostik.

Pada glioma derajat tinggi, lapangan radiasi dibagi menjadi 2 fase. Dosis yang direkomendasikan adalah 60 Gy dengan 2 Gy/fraksi atau 59.4 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi, dosis yang sedikit lebih kecil seperti 55,8 – 59,4 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi atau 57 Gy dengan 1,9 Gy/fraksi dapat dilakukan jika volume tumor terlalu besar (gliomatosis) atau untuk astrositoma grade III.

Pada pasien dengan KPS yang buruk atau pada pasien usia tua, hipofraksinasi yang diakselerasi dapat dilakukan dengan tujuan menyelesaikan terapi dalam 2-4 minggu. Fraksinasi yang digunakan antara lain 34 Gy/10 fraksi, 40.5 Gy/15 fraksi, 50 Gy/20 fraksi

3.1.3.4 Kemoterapi Sistemik dan Terapi Target (*Targeted Therapy*)

Kemoterapi pada kasus kanker otak saat ini sudah banyak digunakan karena diketahui dapat memperpanjang angka kesintasan dari pasien terutama pada kasus astrositoma derajat ganas. Glioblastoma merupakan tipe yang bersifat kemoresisten, namun 2 tahun terakhir ini sedang

berkembang penelitian mengenai kegunaan temozolomid dan nimotuzumab pada glioblastoma.

Sebelum menggunakan agen-agen diatas, harus dilakukan pemeriksaan EGFR (*epidermal growth factor receptor*) dan MGMT (*methyl guanine methyl transferase*). Kemoterapi bertujuan untuk menghambat pertumbuhan tumor dan meningkatkan kualitas hidup (*quality of life*) pasien semaksimal mungkin. Kemoterapi biasa digunakan sebagai kombinasi dengan operasi dan/atau radioterapi.

3.1.3.5 Kemoterapi Intratekal

Tatalaksana kanker otak dengan menggunakan kemoterapi seringkali terhambat akibat penetrasi kemoterapi sistemik yang rendah untuk menembus sawar darah otak. Pemberian kemoterapi intratekal merupakan salah satu upaya untuk memberikan agen antikanker langsung pada susunan saraf pusat. Kemoterapi intratekal dapat diberikan sebagai salah satu tatalaksana leptomeningeal metastasis pada keganasan darah, seperti leukemia dan limfoma. Tindakan ini dilakukan melalui prosedur lumbal pungsi atau menggunakan Omayya *reservoir*.

3.1.3.6 Tatalaksana Nyeri^{2,3}

Pada kanker otak, nyeri yang muncul biasanya adalah nyeri kepala. Berdasarkan patofisiologinya, tatalaksana nyeri ini berbeda dengan nyeri kanker pada umumnya. Nyeri kepala akibat kanker otak bisa disebabkan akibat traksi langsung tumor terhadap reseptor nyeri di sekitarnya. Gejala klinis nyeri biasanya bersifat lokal atau radikular ke sekitarnya, yang disebut nyeri neuropatik. Pada kasus ini pilihan obat nyeri adalah analgesik yang tidak menimbulkan efek sedasi atau muntah karena dapat mirip dengan gejala kanker otak pada umumnya. Oleh karena itu dapat diberikan parasetamol dengan dosis 20mg/berat badan per kali dengan dosis maksimal 4000 mg/hari, baik secara oral maupun intravena sesuai dengan beratnya nyeri. Jika komponen nyeri neuropatik yang lebih dominan, maka golongan antikonvulsan menjadi pilihan utama, seperti gabapentin 100-1200mg/hari, maksimal 3600mg/hari.

Nyeri kepala tersering adalah akibat peningkatan tekanan intrakranial, yang jika bersifat akut terutama akibat edema peritumoral. Oleh karena itu

tatalaksana utama bukanlah obat golongan analgesik, namun golongan glukokortikoid seperti deksametason atau metilprednisolon intravena atau oral sesuai dengan derajat nyerinya.

3.1.3.7 Tatalaksana Kejang

Epilepsi merupakan kelainan yang sering ditemukan pada pasien kanker otak. Tiga puluh persen pasien akan mengalami kejang sebagai manifestasi awal. Bentuk bangkitan yang paling sering pada pasien ini adalah bangkitan fokal dengan atau tanpa perubahan menjadi umum sekunder. Oleh karena tingginya tingkat rekurensi, maka seluruh pasien kanker otak yang mengalami kejang harus diberikan antikonvulsan. Pemilihan antikonvulsan ditentukan berdasarkan pertimbangan dari profil efek samping, interaksi obat dan biaya.

Obat antikonvulsan yang sering diberikan seperti fenitoin dan karbamazepin kurang dianjurkan karena dapat berinteraksi dengan obat-obatan, seperti deksametason dan kemoterapi. Alternatif lain mencakup levetiracetam, sodium valproat, lamotrigin, klobazam, topiramet, atau okskarbazepin. Levetiracetam lebih dianjurkan (Level A) dan memiliki profil efek samping yang lebih baik dengan dosis antara 20-40 mg/kgBB, serta dapat digunakan pasca operasi kraniotomi.

3.1.3.8 Gizi⁴⁻⁶

Skrining gizi dengan *malnutrition screening tool* (MST), bila skor ≥ 3 (rawat inap), atau skor MST ≥ 2 (rawat jalan) dengan kondisi khusus (sakit kritis, kemoterapi, radiasi, hemodialisis) ditangani bersama tim spesialis gizi klinik.

Bila asupan memenuhi 75-100% dari kebutuhan lalu dilakukan konseling gizi. Bila asupan memenuhi 50-75% dari kebutuhan, dilakukan pemberian *oral nutrition support*. Bila asupan $< 50\%$, dilakukan pemasangan jalur enteral (pipa nasogastrik/orogastrik/gastrostomi). Bila terdapat kontraindikasi nutrisi enteral (ileus, perdarahan saluran cerna), diberikan nutrisi parenteral. Jalur enteral dipertimbangkan bila pasien malnutrisi dan jalur oral terdapat penyulit.

Pemeriksaan fisik yang perlu dilakukan mencakup keadaan umum, tanda

vital dan status generalis; pemeriksaan tanda-tanda kaheksia (muscle wasting, iga gambang), penggunaan pipa nasogastrik/pipa orogastrik/gastrostomi (+/-); pemeriksaan fungsi saluran cerna; kapasitas fungsional dengan Karnofsky performance score (KPS) atau kekuatan genggam tangan, pemeriksaan antropometri: TB, BB, IMT; pemeriksaan komposisi tubuh (massa lemak, massa otot, total cairan tubuh) dengan bioelectric impedance;imbang cairan; pemeriksaan penunjang untuk mengetahui defisiensi makro- dan makronutrien (sesuai klinis pasien).

Pemberian terapi gizi dilakukan dengan perhitungan kebutuhan. Kebutuhan energi dihitung menggunakan kalorimetri indirek/persamaan Harris-Benedict/*rule of thumb*. Nutrisi diberikan bertahap sesuai dengan toleransi pasien. Kebutuhan protein 1,2-2 g/BB/hari, lemak 25-30%, karbohidrat: 55-60%. Mikronutrien sesuai AKG (berasal dari bahan makanan sumber, suplementasi setelah kemoradiasi). Bila pasien menggunakan obat golongan carbamazepin, fenobarbital, fenitoin perlu tambahan suplemen vitamin D dan kalsium untuk mencegah gangguan tulang.

Pasien dengan terapi fenitoin perlu ditambahkan suplementasi vitamin B1 dan asam folat 1 mg/hari. Pemberian nutrien spesifik berupa *eicosapetanoic acid* hingga 2 g/hari dan asam amino rantai bercabang 12 g/hari.

Pemantauan terapi gizi dilakukan dengan analisis asupan ulang tiap 1-2 hari serta keadaan umum, klinis, dan tanda vital. Bila toleransi asupan baik, nutrisi ditingkatkan 20% dari asupan sebelumnya. Selain itu pada pemantauan terapi gizi dilakukan juga pemeriksaan antropometri, fungsi saluran cerna; kapasitas fungsional (skor Karnofsky, kekuatan genggam tangan dengan hand dynamometer); dan pemeriksaan penunjang sesuai dengan kondisi pasien.

3.1.3.9 Psikiatri

Pasien dengan kanker otak dapat mengalami gangguan psikiatri hingga 78%, baik bersifat organik akibat tumornya atau fungsional yang berupa gangguan penyesuaian, depresi, dan ansietas. Hal ini dapat menghambat proses tatalaksana terhadap pasien. Oleh karena itu, diperlukan pendampingan mulai dari menyampaikan informasi tentang diagnosis dan keadaan pasien (*breaking the bad news*) melalui pertemuan keluarga (*family*

meeting) dan pada tahap-tahap pengobatan selanjutnya. Pasien juga dapat diberikan psikoterapi suportif dan relaksasi yang akan membantu pasien dan keluarga, terutama pada perawatan paliatif.

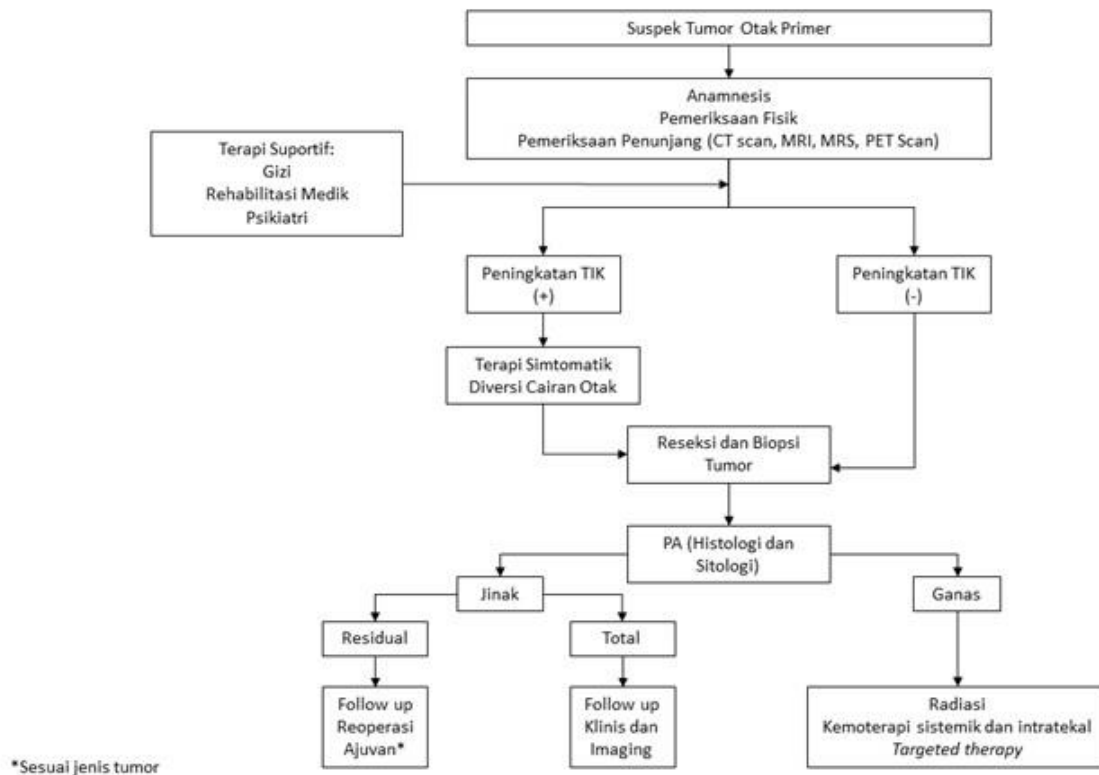
3.1.3.10 Penilaian Fungsional

Menggunakan *Karnofsky performance score* (KPS), dinilai saat awal masuk dan saat keluar dari perawatan.

3.1.3.11 Perawatan Paliatif

Dilakukan pada pasien-pasien yang dinyatakan perlu mendapatkan terapi paliatif dan dilakukan terapi secara multidisiplin bersama dokter penanggung jawab utama, serta dokter gizi, rehabilitasi medik, psikiatri, dan ahli terapi paliatif.

3.1.4 Algoritma Diagnosis dan Tata Laksana⁷



3.2 Tumor Sel Glial

3.2.1 Klasifikasi Histologik

Klasifikasi lesi primer susunan saraf pusat dilakukan berdasarkan derajat keganasan (*grading*). WHO derajat I untuk tumor dengan potensi proliferasi

rendah, kurabilitas pasca reseksi cukup baik. WHO derajat II untuk tumor bersifat infiltratif, aktivitas mitosis rendah, namun sering timbul rekurensi. Jenis tertentu cenderung untuk bersifat progresif ke arah derajat keganasan yang lebih tinggi. Pada WHO derajat III didapatkan gambaran aktivitas mitosis jelas, kemampuan infiltrasi tinggi, dan terdapat anaplasia. Sementara, pada WHO derajat IV terlihat mitosis aktif, cenderung nekrosis, pada umumnya berhubungan dengan progresivitas penyakit yang cepat pada pra/ pascaoperasi.

Klasifikasi tumor susunan saraf pusat menurut WHO (2007) berdasarkan tipe histologik:⁸

I. Tumours of neuroepithelial tissue	
1. Astrocytic tumours	
a. Pilocytic astrocytoma	9421/11
b. Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*
c. Subependymal giant cell astrocytoma	9425/3*
d. Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
e. Diffuse astrocytoma	9400/3
i. Fibrillary astrocytoma	9420/3
ii. Gemistocytic astrocytoma	9411/3
iii. Protoplasmic astrocytoma	9410/3
f. Anaplastic astrocytoma	9401/3
g. Glioblastoma	9440/3
i. Giant cell glioblastoma	9441/3
ii. Gliosarcoma	9442/3
h. Gliomatosis cerebri	9381/3
2. Oligodendroglial tumours	
a. Oligodendroglioma	9450/3
b. Anaplastic oligodendroglioma	9451/3
3. Oligoastrocytic tumours	
a. Oligoastrocytoma	9382/3
b. Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3
4. Ependymal tumours	
a. Subependymoma	9383/1
b. Myxopapillary ependymoma	9394/1
c. Ependymoma	9391/3
i. Cellular	9391/3
ii. Papillary	9393/3
iii. Clear cell	9391/3
iv. Tanycytic	9391/3
d. Anaplastic ependymoma	9392/3
5. Choroid plexus tumour	

a. Choroid plexus papilloma	9390/0
b. Atypical choroid plexus papilloma	9390/1*
c. Choroid plexus carcinoma	9390/3
6. Other neuroepithelial tumours	
a. Astroblastoma	9430/3
b. Chordoid glioma of third ventricle	9444/1
c. Angiocentric glioma	9431/1*
7. Neuronal and mixed neuronal-gliial tumours	
a. Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (lhermitte-duclos)	9490/0
b. Desmoplastic infantile astrocytoma / ganglioglioma	9412/1
c. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
d. Gangliocytoma	9492/0
e. Ganglioglioma	9505/1
f. Anaplastic ganglioglioma	9505/3
g. Central neurocytoma	9506/1
h. Extraventricular neurocytoma	9506/1*
i. Cerebellar liponeurocytoma	9506/1*
j. Papillary glioneuronal tumour	
k. Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1*
l. Paraganglioma	8680/1*
8. Tumours of the pineal region	
a. Pineocytoma	9490/0*
b. Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
c. Pineoblastoma	9362/3
d. Papillary tumour of the pineal region	9395/3*
9. Embryonal tumours	
a. Medulloblastoma	9470/3
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3*
Anaplastic medulloblastoma	9474/3*
Large cell medulloblastoma	9474/3*
b. CNS Primitive neuroectodermal tumour	9473/3
CNS neuroblastoma	9500/3
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Medulloepithelioma	9501/3
Ependymoblastoma	9392/3
c. Atypical teratoid/rhabdoid tumor	9508/3
II. Tumours of Cranial and Paraspinal nerves	
1. Schwannoma (Neurilemoma, Neurinoma)	9560/0
a. Cellular	9560/0
b. Plexiform	9560/0
c. Melanotic	9560/0
2. Neurifibroma	9540/0
a. Plexiform	9550/0
3. Perineurioma	
a. Perineurioma, NOS	9571/0

b. Malignant Perineurioma	9571/3
4. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	
a. Epithelioid MPNST	9540/3
b. MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3
c. Melanotic MPNST	9540/3
d. MPNST with glandular differentiation	9540/3
III. Tumours of the meninges	
1. Tumours of meningotheial cell	
a. Meningioma	9530/0
b. Meningothelial	9531/0
c. Fibrous (fibroblastic)	9532/0
d. Transitional (mixed)	9537/0
e. Psammomatous	9533/0
f. Angiomatous	9354/0
g. Microcystic	9530/0
h. Secretory	9530/0
i. Lymphoplasmacyte-rich	9530/0
j. Metaplastic	9530/0
k. Chordoid	9538/1
l. Clear cell	9538/1
m. Atypical	9539/1
n. Papillary	9538/3
o. Rhabdoid	9538/3
p. Anaplastic (malignant)	9530/3
2. Mesenchymal tumours	
a. Lipoma	8850/0
b. Angiolipoma	8861/0
c. Hibernoma	8880/0
d. Liposarcoma	8850/3
e. Solitary fibrous tumour	8815/0
f. Fibrosarcoma	8810/3
g. Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
h. Leiomyoma	8890/0
i. Leiomyosarcoma	8890/3
j. Rhabdomyoma	8900/0
k. Rhabdomyosarcoma	8900/3
l. Chondroma	9220/0
m. Chondrosarcoma	9220/3
n. Osteoma	9180/0
o. Osteosarcoma	9180/3
p. Osteochondroma	9210/0
q. Haemangioma	9210/0
r. Epithelioid Haemangioendothelioma	9133/1
s. Haemangiopericytoma	9150/1
t. Anaplastic Haemangiopericytoma	9150/3
u. Angiosarcoma	9120/3

v. Kaposi sarcoma	9140/3
w. Ewing sarcoma – PNET	9364/3
3. Primary Melanocytic lesions	
a. Diffuse Melanocytosis	8728/0
b. Melanocytoma	8728/1
c. Malignant melanoma	8720/3
d. Meningeal melanomatosis	8728/3
4. Other neoplasms related to the meninges	
a. Hemangioblastoma	9161/1
IV. Lymphomas and hematopoietic neoplasms	
1. Malignant lymphomas	9490/3
2. Plasmacytoma	9731/3
3. Granulocytic sarcoma	9930/3
V. Germ cell tumours	
1. Germinoma	9064/3
2. Embryonal carcinoma	9070/3
3. Yolk sac tumour	9071/3
4. Choriocarcinoma	9100/3
5. Teratoma	9080/1
a. Mature	9080/0
b. Immature	9080/3
c. Teratoma with malignant transformation	9084/3
6. Mixed germ cell tumour	9085/3
VI. Tumours of the sellar region	
1. Craniopharyngioma	9350/1
a. Adamantinomatous	9351/1
b. Papillary	9352/1
2. Granular cell tumour	9582/0
3. Pituicytoma	9432/1*
4. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	8291/0*

3.2.2 Gambaran Klinis

Gambaran klinis sama seperti pada subbab 3.1.1.

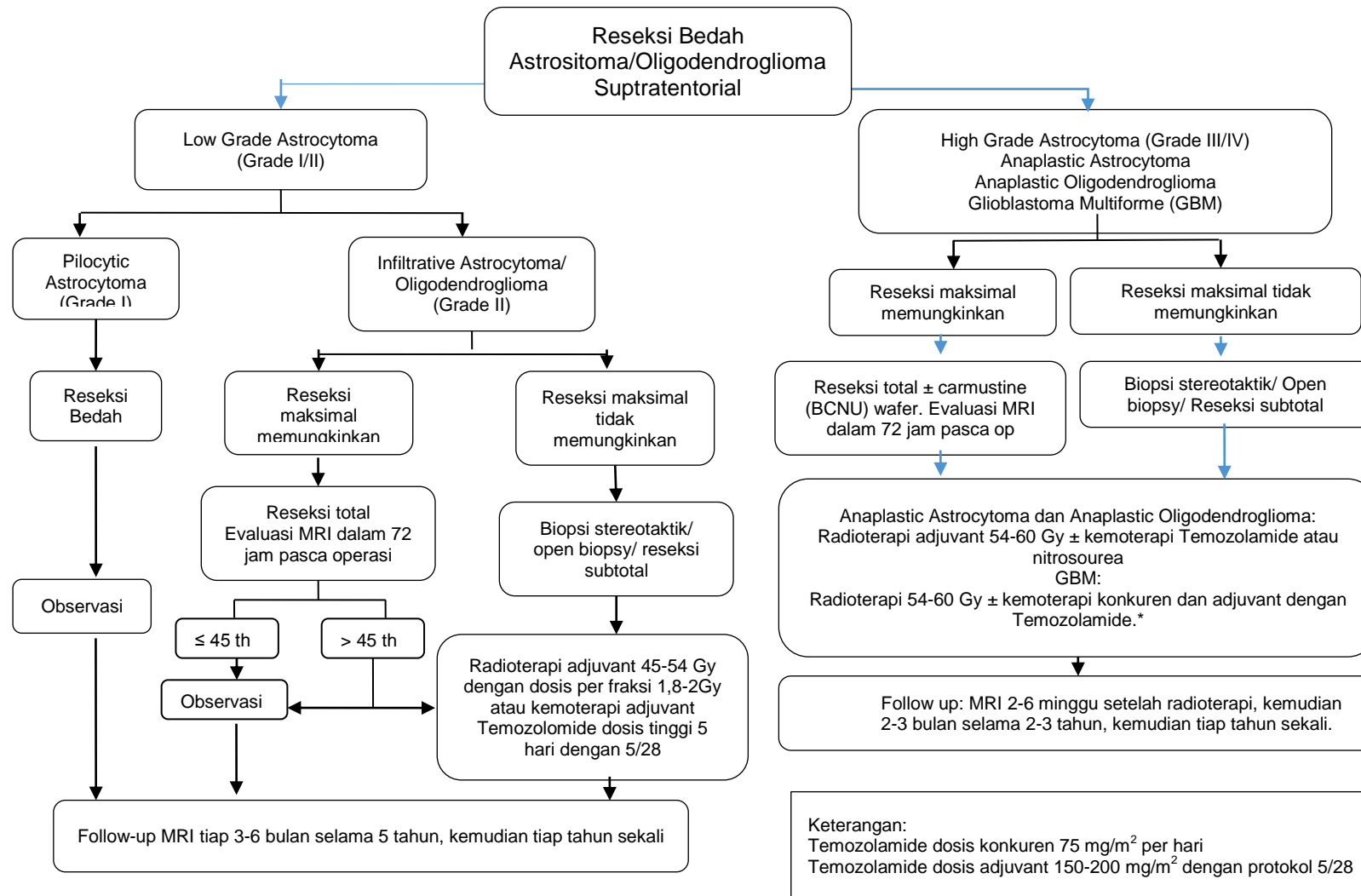
3.2.3 Diagnosis

Diagnosis sama seperti pada sub 3.1.2.

3.2.4 Tatalaksana

Tatalaksana sama seperti pada sub 3.1.3.

3.2.5 Algoritma Diagnosis dan Tatalaksana Glioma⁷



3.3 Meningioma⁹

Merupakan tumor jinak tersering. Berasal dari *arachnoid cap cells* duramater dan umumnya tumbuh lambat. Lesi Meningioma umumnya memiliki batas yang jelas, tapi dapat saja memberikan gambaran lesi yang difus, sebagai contoh adalah meningioma yang tumbuh di *sphenoid ridge* dan disebut meningioma *en plaque*. Meningioma dapat tumbuh intrakranial maupun pada kanalis spinalis. Sistem tersering yang digunakan adalah menurut klasifikasi WHO.

Yang termasuk WHO derajat I (umumnya jinak) antara lain meningotelia, psamomatosa, sekretorik, fibroblastik, angiomatosa, limfoplasmosit, transisional, mikrokistik, dan metaplastik. Yang termasuk WHO derajat II (memiliki angka rekurensi yang tinggi, terutama bila tindakan reseksi tidak berhasil mengangkat tumor secara total) antara lain *clear-cell*, chordoid, atipikal. Tipe chordoid biasanya disertai dengan penyakit Castleman (kelainan proliferasi limfoid). Yang termasuk WHO derajat III (anaplastik) adalah papiler (jarang dan tersering pada anak-anak), rhabdoid dan anaplastik. Derajat III ini merupakan meningioma malignan dengan angka invasi lokal yang tinggi, rekurensi tinggi, dan metastasis.⁸

3.3.1 Epidemiologi¹⁰⁻¹²

Meningioma merupakan tumor jinak intrakranial tersering dengan estimasi 13-26% dari total tumor primer intra kranial. Angka insiden adalah 6/100.000 (terbanyak terdapat pada usia lebih dari 50 tahun). Rasio perempuan dibandingkan laki-laki 2:1. 2-3% dari populasi memiliki meningioma tanpa memberikan keluhan dan 8% dengan meningioma multipel.

3.3.2 Etiologi dan Faktor Risiko¹¹

Sebab pasti dari meningiom tidak diketahui. Insiden meningkat dengan kelainan genetik (kehilangan kromosom 22 dan dengan neurofibromatosis tipe 2). Faktor risiko lain termasuk radiasi kranial, trauma kepala, kanker payudara (walaupun tidak menentukan).^{13,14}

3.3.3 Lokasi

Lokasi berdasarkan yang tersering dijumpai adalah: tulang tengkorak; basis kranii (*sphenoid wing* dan *petrosus ridge*); tempat lekukan dura (*falx cerebri*

dan tentorium cerebelli); selubung saraf optikus; pleksus khoroid; dan spinal. Diluar aksis kraniospinal lokasi yang sering dijumpai adalah telinga, tulang temporal, dan tungkai.

3.3.4 Petanda Proliferasi

Petanda proliferasi memberikan informasi mengenai kemungkinan rekurensi dari tumor. Sebagai contoh adalah MIB-1 dan Ki 67, yang ditemukan pada tumor dengan derajat lebih tinggi dan cenderung akan mengalami rekurensi. Walaupun begitu masih diperlukan penelitian lanjutan mengenai petanda proliferasi tersebut. Angka reseptor progesteron yang tinggi telah dilaporkan berhubungan dengan angka frekuensi rekurensi yang lebih rendah dan prognosis yang lebih baik. 70% dari meningioma mengekspresikan reseptor somatostatin yang dapat digunakan dengan imaging radiologi, terutama bila mencari rekurensi lokal.

3.3.5 Gambaran Klinis^{15,16}

Gambaran yang diberikan oleh meningioma berupa kelainan yang disebabkan oleh lesi desak ruang, seperti: kejang, baik berupa kejang fokal maupun kejang umum; gejala peningkatan tekanan intrakranial, seperti hidrosefalus obstruktif dengan sakit kepala; efek neuropsikologi, seperti perubahan kepribadian dan disinhibisi yang dapat ditemukan pada meningioma yang berada di frontal; dan transient ischemic attack (TIA) dan perdarahan intrakranial juga dapat ditemui.

Meningioma yang menekan jalur visual dapat menyebabkan gangguan lapang pandang. Meningioma pada daerah sella dapat memberikan gejala panhipopituitarisme. Meningioma spinal dapat memberikan sindrom Brown-Sequard. Diagnosis banding dari meningioma adalah lesi lain yang dapat mengakibatkan efek pada duramater termasuk: tumor primer intrakranial lain; metastase dari limfoma dan adenokarsinoma; peradangan, seperti sarkoidosis; infeksi seperti tuberkulosis.

3.3.6 Investigasi

Pencitraan dengan MRI lebih superior dibandingkan dengan CT-Scan. Meningioma merupakan lesi ekstraaksial dengan batas yang jelas. Dapat menunjukkan degenerasi kistik sentral dan edema pada daerah dekat substansia putih. Angiografi endovaskular memungkinkan ases preoperatif

dari suplai pembuluh darah ke tumor dan hubungan pembuluh darah tersebut dengan struktur vaskular yang vital. Pilihan lain yang mungkin dilakukan adalah biopsi stereotaktik atau melalui kraniotomi.

3.3.7 Terapi^{15,16}

Terapi tergantung dari gejala klinis yang ditimbulkan, usia pasien, dan ukuran serta letak lesi tumor. Sebagai contoh, pasien usia tua dengan banyak masalah kesehatan lain yang memperberat, dengan lesi tumor yang kecil dan tidak memberikan gejala dari meningioma dapat dilakukan terapi konservatif. Pasien tersebut memerlukan pemantauan MRI setiap tahunnya selama 3 tahun dan dapat dilanjutkan dengan *follow-up* secara klinis saja, bila tidak ada hal baru.

3.3.7.1 Embolisasi Endovaskular

Embolisasi terhadap pembuluh darah yang mensuplai tumor, dapat menggunakan *coil* atau *glue*. Embolisasi endovaskular biasanya dilakukan sebelum tindakan pembedahan, dengan tujuan mengurangi resiko perdarahan yang banyak saat operasi. Embolisasi dapat menyebabkan nekrosis dari lesi meningioma, yang dapat meragukan dalam pemeriksaan patologi anatomi dari spesimen tumor setelah operasi.

3.3.7.2 Pembedahan^{17,18}

Tumor dan dura pada tumor direseksi. Tujuan pembedahan adalah reseksi total, tapi dapat saja tidak tercapai, seperti bila meningioma dekat dengan struktur yang penting, atau pada meningioma *en plaque*. Pembedahan dapat memberikan komplikasi berupa invasi massa tumor ke struktur di sekitarnya, seperti pada meningioma parasagital, yang dapat menginvasi ke dalam sinus dura.

Stereotactic radiosurgery dapat memberikan kontrol lokal tumor yang sangat baik. Kortikosteroid preoperatif dan pascaoperatif signifikan dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas terkait dengan reseksi dari tumor. Obat antiepilepsi seharusnya dimulai sebelum operasi untuk operasi pembedahan supratentorial dan diteruskan paling tidak selama 3 bulan.

3.3.7.3 Radioterapi

Radioterapi digunakan pada reseksi tumor *incomplete*, meningioma rekuren,

dan meningioma derajat tinggi dengan sel atipikal dan sel yang anaplastik. Penggunaan radioterapi dikaitkan dengan luaran yang lebih baik. Sebuah penelitian didapatkan *stereotactic radiosurgery* dihubungkan dengan kontrol tumor yang lebih baik (mencapai 10%) dan komplikasi yang lebih kecil. *Stereotactic radiosurgery* dalam meningioma termasuk berhasil, dapat digunakan sebagai terapi primer, terutama pada meningioma dengan akses sulit untuk dilakukan reseksi, seperti pada meningioma saraf optikus.^{19,20}

Meningioma WHO derajat I diterapi dengan radiasi konformal terfraksinasi, dosis 45-54 Gy.²¹ Meningioma WHO derajat II yang diradiasi, terapi langsung pada gross tumor (jika ada) atau pada tumor bed dengan margin 1-2 cm, dosis 54- 60 Gy dalam fraksi 1,8-2 Gy. Pertimbangkan pembatasan ekspansi margin pada parenkim otak jika tidak ada bukti adanya invasi otak. Meningioma WHO derajat III diterapi seperti tumor ganas, langsung pada gross tumor (jika ada) dan surgical bed dengan margin 2-3 cm, dosis 59,4 Gy dalam 1,8-2 Gy/fraksi. Meningioma WHO derajat I juga dapat diterapi dengan SRS dosis 12- 16 Gy dalam fraksi tunggal.²²⁻²⁶

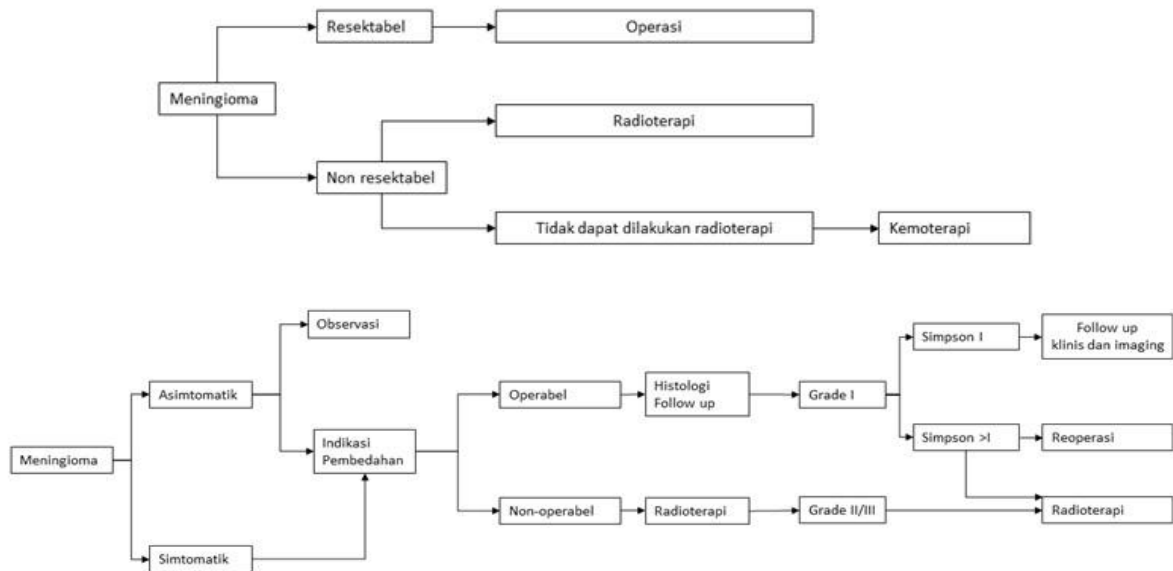
3.3.7.4 Kemoterapi

Kemoterapi sejauh ini memberikan hasil yang kurang memuaskan, dipertimbangkan hanya bila tindakan operasi dan radioterapi gagal dalam mengontrol kelainan. Agen kemoterapi termasuk hidroksiurea,²⁷⁻²⁹ telah digunakan tapi dengan angka keberhasilan yang kecil. Obat lain yang sedang dalam penelitian termasuk temozolamid, RU-468 dan alfa interferon, juga memberikan hasil yang kurang memuaskan.

3.3.8 Prognosis³⁰

Meningioma tipikal dan anaplastik dapat bermetastasis tetapi jarang. Reseksi total dari tumor biasanya memberikan prognosis yang sangat baik. Angka harapan hidup 5 tahunan untuk meningioma tipikal lebih dari 80%, dan turun menjadi 60% pada meningioma malignan dan atipikal.

3.3.9 Algoritma Diagnosis dan Tata Laksana⁷



3.4 Schwannoma

Sinonim dari schwannoma adalah neurilemoma akustik, neurinoma akustik, atau schwannoma vestibular. Neuroma akustik (AN) adalah tumor saraf vestibulokohlearis (N. VIII) yang berasal dari selubung saraf sel Schwann. Sebagian besar berasal dari bagian vestibuler dan kurang dari 5% berasal dari divisi kohlearis (pendengaran). Biasanya schwannoma termasuk tumor jinak dan tumbuh lambat, tapi dapat menimbulkan gejala efek desak ruang dan tekanan pada struktur lokal yang akhirnya mengancam kehidupan. Pola pertumbuhan bervariasi dan sebagian kecil dapat tumbuh cepat (2 kali lipat dalam 6 bulan). Dengan mempertimbangkan kemungkinan yang ada, dapat dilakukan diagnosis dini sehingga dapat meningkatkan pilihan terapi dan menurunkan angka kematian.

Di daerah *cerebellopontine angle* (CPA), tumor dapat tumbuh dengan diameter 4 cm dan pertumbuhan lambat memungkinkan peregangan tanpa mempengaruhi fungsi. Namun tumor lain dalam kanalis auditoris interna, akan menimbulkan gejala-gejala lebih awal dengan gangguan pendengaran (gejala umum yang ditimbulkan) atau gangguan vestibuler. AN mewakili 6-10% dari kebanyakan tumor intrakranial, tetapi merupakan bentuk tersering dari tumor CPA. Tumor-tumor sporadik yang jumlahnya 95%, sementara yang berhubungan dengan neurofibromatosis bilateral jumlahnya 4,5%.³¹

3.4.1 Epidemiologi

3.4.1.1 Angka Kejadian

Ada sekitar 13 kasus baru per sejuta populasi per tahun. Suatu penelitian di Denmark menunjukkan terjadi peningkatan angka kejadian antara tahun 1970 sampai 1990 dari 7,8-12,4 per sejuta populasi, dan dianggap mencerminkan angka kejadian yang sebenarnya.

3.4.1.2 Prevalensi

Perkiraan prevalensi didasarkan pada autopsi (8000 kasus per sejuta populasi) dan seri radiologi (700 per sejuta) berdasarkan MRI, yang menunjukkan bahwa sebagian besar kasus AN tidak terdiagnosis.

3.4.2 Faktor Risiko

Faktor risiko schwannoma meliputi:

1. Neurofibromatosa
2. Pemberian dosis tinggi sinar radiasi (anak-anak yang mendapatkan sinar radiasi untuk kondisi jinak pada kepala dan leher, misalnya untuk mengecilkan amandel dan adenoid, akan meningkatkan resiko berkembangnya AN di kemudian hari. Tetapi radiasi pengion dosis rendah, seperti dalam pencitraan, belum dapat ditentukan sebagai resiko.
3. Paparan kebisingan saat kerja belum terbukti menjadi faktor resiko walaupun beberapa penelitian epidemiologi lain sudah menyebutkan ada keterkaitan. Resiko akibat paparan frekuensi radio pada penggunaan ponsel masih menjadi kontroversi. Pada suatu studi kasus kontrol, penggunaan interphone tidak menjadi faktor resiko pada penggunaan jangka pendek, tetapi pada jangka panjang belum diketahui.

3.4.3 Gambaran Klinik

Setiap gangguan pendengaran unilateral sensorineural yang disebabkan oleh AN sudah terbukti. Pertimbangan diagnosis pasien AN dengan kehilangan pendengaran unilateral/tinnitus dalam onset progresif atau akut, gangguan sensasi wajah, gangguan keseimbangan dengan penjelasan lainnya.

Gambaran klinis klasik dari AN terbatas pada kanalis auditoris, melibatkan kehilangan pendengaran unilateral secara progresif, disfungsi vestibuler dan

tinnitus. 90% kasus AN kehilangan pendengaran dan tinnitus. Sekitar 5% kasus menunjukkan onset mendadak dan disertai kehilangan pendengaran unilateral. Pendengaran pada AN bisa juga berubah-ubah. 3% kasus menunjukkan pendengaran yang normal. Kebanyakan pasien menunjukkan gangguan keseimbangan.

Oleh karena penyebaran tumor, gangguan pendengaran dan keseimbangan memburuk dan gejala yang mengarah pada kompresi struktur lain dapat timbul nyeri fasial atau baal pada trigeminal neuralgia, sakit telinga, kelemahan otot wajah akibat tekanan pada N.VII (fasialis), ataksia, kompresi pada batang otak dapat menyebabkan hidrosefalus dengan gangguan penglihatan dan nyeri kepala persisten.

Pasien yang dirujuk ke ahli THT dengan gangguan pendengaran unilateral, 3-7,5% disertai dengan AN. Dengan meningkatnya penggunaan pencitraan otak, AN seringkali dapat terdiagnosis lebih awal secara insidental.

3.4.4 Penyakit Penyerta

AN bilateral terdapat pada neurofibromatosis type 2 (NF2). Penyakit NF2 adalah autosomal dominan. Sebanyak 7% pasien dengan AN juga disertai NF2. Penderita NF2 cenderung tak hanya disertai dengan AN tetapi juga Schwannoma saraf kranial lain.

3.4.5 Diagnosis Banding

AN merupakan bagian dari 85% kejadian CPA. Adapun tumor CPA lainnya adalah meningioma, tumor epidermoid, *lower cranial nerve* schwannoma, dan kista arakhnoid.

3.4.6 Pemeriksaan

3.4.6.1 Audiologi

Semua pasien dengan kehilangan pendengaran unilateral harus mendapatkan pemeriksaan audiologi untuk menentukan kuantitas dan jenis dari gangguan sensorineural.

3.4.6.2 Pencitraan Diagnostik

MRI telah menggantikan CT Scan sebagai pencitraan terpilih untuk kejadian AN.

3.4.7 Penatalaksanaan

Terdapat 3 pilihan terapi bagi penderita AN, yaitu observasi, pembedahan dan *stereotactic radiosurgery*. Belum ada penelitian yang membandingkan modalitas pengobatan yang berbeda. Sangat penting untuk memberikan konseling pada penderita mengenai program pengobatan yang akan mereka jalani. Pertimbangan juga perlu memperhitungkan kualitas hidup dan meredanya gejala.

3.4.7.1 Tindakan Konservatif

Perjalanan AN tidak sepenuhnya diketahui. Dalam suatu penelitian neuroma, yang diamati selama 40 bulan, 66% tidak berkembang, 24% tumbuh lambat, 4% tumbuh cepat dan 3% mengalami regresi. Pada penderita neuroma kecil, dengan fungsi pendengaran yang baik, tindakan terbaik adalah konservatif dengan pemeriksaan scan serial untuk memonitor pertumbuhannya. Ketika dijumpai pertumbuhan tumor, tindakan yang lebih aktif sangat dianjurkan mengingat resiko komplikasi operasi dan kemampuan untuk mempertahankan pendengaran sangat berkaitan dengan ukuran tumor.

3.4.7.2 Pembedahan^{32,33}

Di Inggris, mayoritas penderita AN mendapatkan bedah mikro. Pendekatan bedah diambil berdasarkan lokasi tumor, ukuran dan fungsi pendengaran. Pengangkatan tumor sangat dimungkinkan pada 95% kasus. Risiko pembedahan meliputi: kematian, kebocoran cairan otak dan meningitis, stroke, cedera serebelum, epilepsi, paralisis fasial, kehilangan pendengaran, gangguan keseimbangan, dan nyeri kepala persisten.

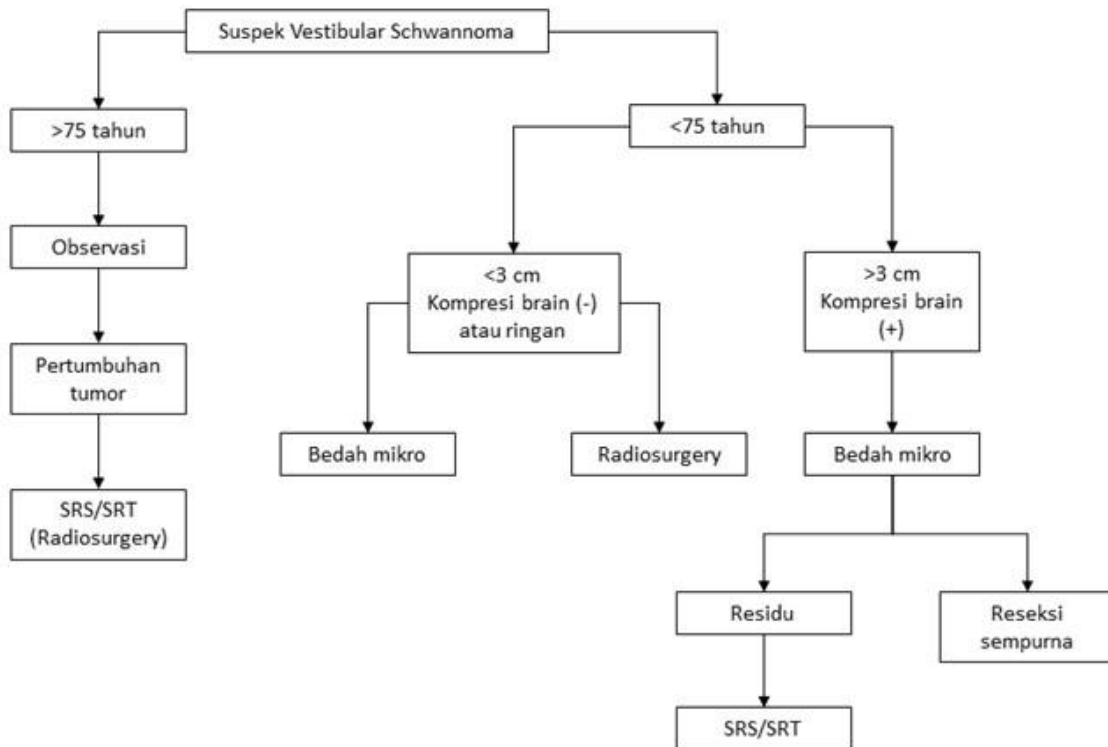
3.4.7.3 Stereotactic Radiosurgery

Tindakan stereotaktik ditujukan pada tumor dengan memberikan dosis besar radiasi menggunakan sinar X-ray energi tinggi konvergen atau partikel bermuatan. Tindakan stereotaktik sangat dianjurkan oleh beberapa senter. Kebanyakan tindakan ini bukan untuk menghilangkan neuroma, tetapi untuk mengontrol pertumbuhannya.

Dalam suatu studi kohort prospektif, suatu tumor berukuran kecil (<3 cm) memberikan hasil awal yang baik pada tindakan radiosurgeri stereotaktik

dibandingkan dengan reseksi bedah. Pengawasan jangka panjang sangat diperlukan untuk mengidentifikasi progresivitas tumor. Resiko jangka panjang yang berhubungan dengan stereotaktik meliputi: nekrosis otak, cedera saraf kranial, dan keganasan.

3.4.8 Algoritma Diagnosis dan Tata Laksana⁷



3.5 Tumor Hipofisis

Tumor hipofisis biasanya jinak dan dapat disembuhkan. Tumor hipofisis dapat menyebabkan masalah akibat produksi hormon yang berlebihan, efek lokal dari tumor, dan produksi hormon yang inadekuat dari kelenjar hipofisis yang tersisa.

3.5.1 Tipe-tipe Tumor

Berdasarkan urutan frekuensinya, yang termasuk tumor hipofisis adalah: adenoma non fungsional, prolaktinoma, tumor yang mensekresi GH (*growth hormone*) yang berlebihan, tumor yang mensekresi ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) yang berlebihan, tumor yang menghasilkan sekresi tiroid, dan tumor pensekresi LH/FSH (*leutinizing hormone/follicle-stimulating hormone*).

3.5.2 Produksi Hormon

Tumor yang aktif secara hormonal adalah adenoma penghasil GH (*growth*

hormone) eosinofilik, adenoma penghasil ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) basofilik dan adenoma penghasil prolaktin. Tumor-tumor ini bisa menonjol keluar fossa hipofisis (sella tursica).

Tumor penghasil ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) atau adenoma basofilik, muncul dengan gejala Cushing Syndrome. Pembesaran tumor biasanya progresif lambat. Awalnya hanya terbatas pada sella tursica, namun dapat membesar dan menjadi invasif setelah adrenaektomi bilateral (sindrom Nelson). Adenoma penghasil prolaktin biasanya intrasellar dan berukuran kecil (kurang dari 10 mm) namun dapat menjadi cukup besar untuk mengakibatkan pembesaran sella tursica.

Tumor penghasil GH (*growth hormone*): eosinofilik – menyebabkan gigantisme pada anak dan akromegali pada dewasa. Pembesaran ke supra sella jarang terjadi. Pembesaran tumor biasanya progresif lambat. Tumor nonfungsional dapat menimbulkan gejala akibat pembesaran keluar sella, mengakibatkan tekanan pada struktur sekitar. Gejala endokrin tidak ada, biasanya manifestasi awal berupa gangguan lapangan pandang dan ketajaman penglihatan.

3.5.3 Epidemiologi

Insidens tahunan dari tumor hipofisis fungsional secara klinis diperkirakan sekitar 1-2 per 100.000 populasi. Angka ini kemungkinan lebih rendah dari jumlah kasus sebenarnya karena adanya kecenderungan tumor ini tidak terdiagnosis.³⁴

3.5.4 Manifestasi Klinik

Tergantung pada hormon yang disekresikan oleh tumor dan pola pertumbuhan tumor dalam sella tursica. Efek lokal yang diakibatkan pendesakan massa tumor, antara lain:

1. Massa yang membesar dalam fossa hipofisis dapat menimbulkan sakit kepala, defek neurooftalmologi atau nyeri trigeminal tergantung pada ukuran dan arah pembesaran. Sakit kepala biasanya retroorbita atau bitemporal. Cenderung memburuk ketika bangun. Sakit kepala katastropik mendadak bisa disebabkan oleh apopleksi hipofisis. Tumor hipofisis yang sangat besar dapat mengakibatkan obstruksi cairan otak, menyebabkan hidrosefalus.

Defek lapangan pandang umum terjadi namun seringkali asimtomatik.

Hemianopia bitemporal adalah kelainan klasik namun dapat juga timbul defek lapangan pandang bilateral atau unilateral. Pembesaran ekstensif ke hipotalamus dapat mengakibatkan gangguan selera makan, haus, dan gangguan regulasi suhu serta kesadaran.

2. Defisiensi hormonal hipofisis anterior
3. Panhipopituitarism atau penurunan satu atau lebih dari keenam hormon dalam berbagai derajat dapat terjadi.
4. Manifestasi pada dewasa cenderung berupa infertilitas, oligo/amenorrhea, penurunan libido dan disfungsi ereksi.
5. Defisiensi LH dan GH dapat mengakibatkan penurunan massa otot, jumlah bulu pada tubuh, obesitas sentral dan testis yang kecil dan lunak.
6. Pada anak-anak, gejala hipopituitarisme seringkali muncul dalam bentuk pubertas yang terlambat atau gangguan pertumbuhan.
7. Diabetes insipidus merupakan tampilan yang jarang namun dapat muncul setelah operasi adenoma hipofisis.
8. Hiperseksresi dari hormone hipofisis yang terlibat, seperti acromegali, prolaktinemia, sindrom Cushing, tirotoksikosis.

3.5.5 Pemeriksaan

Pemeriksaan endokrin dilakukan untuk menilai hiposekresi atau hipersekresi hormon. Rontgen tengkorak lateral secara insidental dapat menunjukkan pelebaran fossa namun bukan merupakan pemeriksaan definitif. Pada pemeriksaan lapangan pandang defek yang umum didapatkan adalah quadrantanopia temporal atas dan hemianopia bitemporal. MRI merupakan pemeriksaan pilihan dan lebih unggul dibanding CT scan. Namun lesi kecil dalam fossa posterior pada MRI yang sesuai mikroadenoma hipofisis kecil dapat ditemukan sebanyak 10% pada individu normal.

3.5.6 Diagnosis Banding

Tumor lain di dalam regio sella termasuk kraniofaringioma, kista Rathke's cleft, dan yang lebih jarang, meningioma, germinoma, dan hamartoma. Kraniofaringioma merupakan tumor jinak, kistik dan ditemukan diatas sella tursica. Biasanya muncul dengan gejala sakit kepala, defek lapangan pandang dan hipopituitarisme (termasuk kegagalan pertumbuhan, sering

muncul pada masa kanak-kanak atau remaja). Penyebab lain dari sakit kepala, defek lapangan pandang, gangguan penglihatan dan disfungsi endokrin.

3.5.7 Terapi

Terapinya tergantung pada tipe tumor hipofisis dan apakah terdapat perluasan ke sekitar hipofisis. Tumor penghasil hormon dapat ditangani dengan operasi, terapi radiasi atau dengan obat-obatan seperti bromokriptin (adenoma penghasil prolaktin) atau analog somastatin (adenoma penghasil GH).

3.5.7.1 Operasi

Operasi transsphenoid merupakan terapi pilihan untuk lesi yang terbatas pada sella tursica dan adenoma penghasil ACTH (adrenocorticotrophic hormone). Kraniotomi frontal jarang diperlukan. Lesi yang meluas keluar fossa sella seringkali merupakan jenis adenoma kromofob nonfungsional dan membutuhkan terapi radiasi tambahan.

3.5.7.2 Radioterapi³⁵⁻³⁸

Radioterapi perlu disiapkan untuk pasien yang tumornya telah direseksi secara inkomplit atau yang tetap mengalami hipersekresi setelah operasi.

3.5.7.3 Analog Somatostatin^{39,40}

Analog seperti sandostatin merupakan terapi medikal utama untuk tumor penghasil GH (growth hormone) dan juga digunakan untuk tumor penghasil TSH (thyroid-stimulating hormone). Octreotide dan lareotide akan mengontrol sekresi GH pada mayoritas pasien dengan akromegali dan pada beberapa pasien menyebabkan penyusutan tumor.

3.5.7.4 Bromokriptin⁴¹

Terapi obat-obatan dengan bromokriptin telah berhasil digunakan pada pasien dengan tumor penghasil prolaktin. Agonis dopamin quinagolide telah berhasil digunakan dengan efek samping minimal pada kasus relaps atau refraktor setelah gagal dengan bromokriptin. Selama menunggu efek radioterapi, inhibitor produksi steroid adrenal seperti mitotane, ketokonazol, bisa diindikasikan.

3.5.8 Tumor Hipofisis Rekuren⁴²

Pasien yang mengalami rekurensi setelah operasi reseksi dapat ditangani dengan terapi radiasi. Radiasi ulangan dari adenoma hipofisis rekuren pada beberapa pasien dilaporkan mendapatkan perbaikan atau stabilisasi gejala visual dengan kontrol lokal jangka panjang.

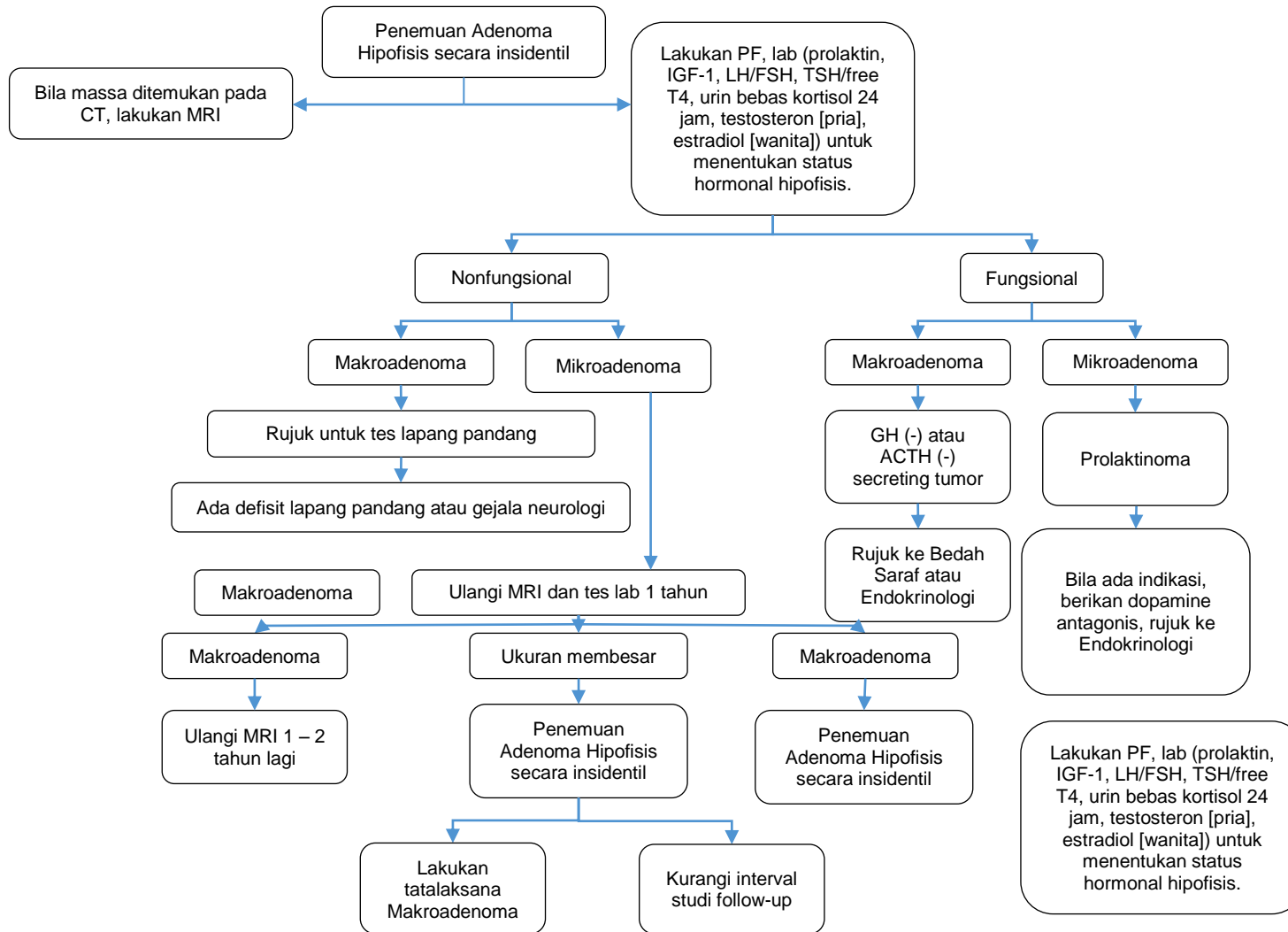
3.5.9 Komplikasi

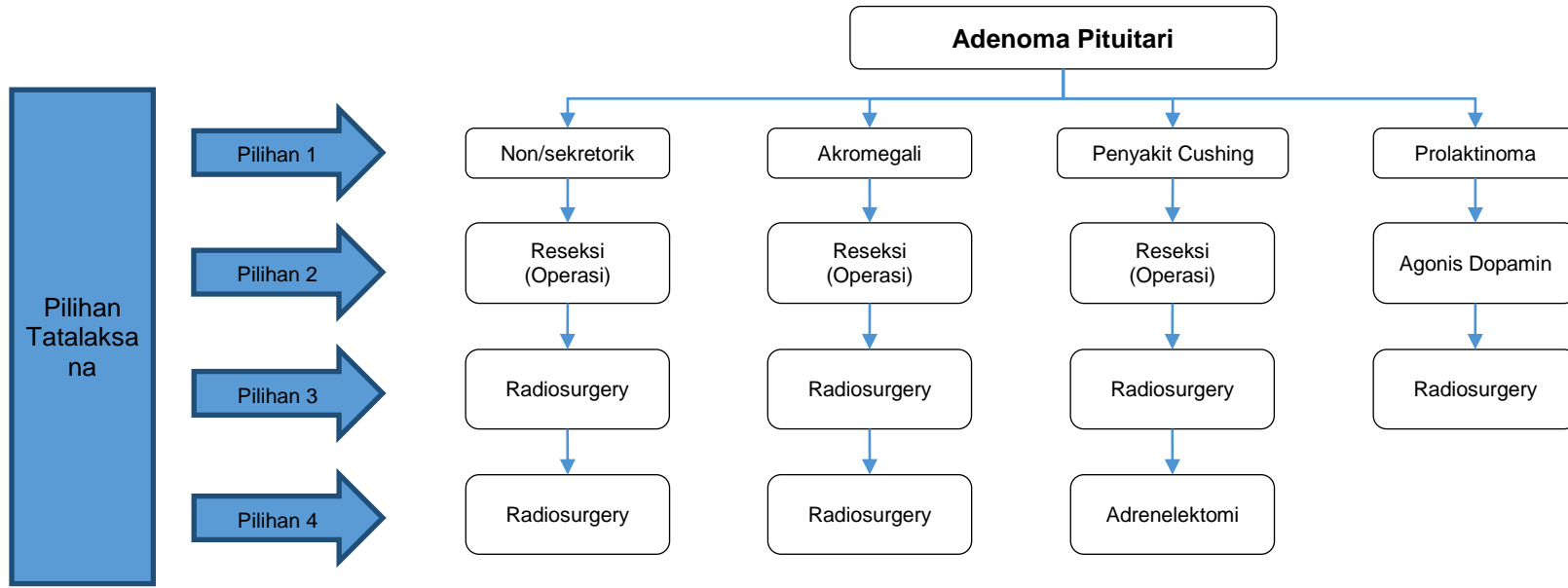
Apopleksi hipofisis-hipopituitarism onset mendadak disebabkan infark akut dari adenoma hipofisis.

3.5.10 Prognosis

Remisi didapatkan hingga 90% pasien dengan mikroadenoma dan sekitar 50% - 60% pada pasien dengan makroadenoma.

3.5.11 Algoritma Diagnosis dan Tata Laksana⁷





3.6 Meduloblastoma

Tumor yang berasal dari sel embrional. Muncul dari vermis serebellum di daerah apex dinding ventrikel IV (fastigium). Lebih dari 70% meduloblastoma terjadi pada anak-anak.

3.6.1 Tipe Histopatologi

Berdasarkan histopatologi, seluruh medulloblastoma adalah WHO grade IV.

Terdapat tiga subtipe, yaitu:

1. *Classic* (90%): bentuk sel kecil, dibedakan sel padat dengan inti hiperkromatik, sitoplasma sedikit (dan sel klaster tidak konstan di *Homer-Wright rosettes* (kadang-kadang disebut "*blue tumor*") (penampilan monoton).
2. *Desmoplastic* (6%): bentuk sel mirip dengan tipe klasik dengan "glomeruli" (kolagen bundel dan tersebar, daerah yang kurang seluler). Ditandai kecenderungan diferensiasi saraf. Lebih sering terjadi pada orang dewasa. Prognosis kontroversial: mungkin sama atau tidak seagresif medulloblastoma klasik.
3. *Large cell* (4%): bentuk sel besar, bulat ,dan/atau pleomorfik inti, aktivitas mitosis yang lebih tinggi. Dalam beberapa laporan kasus, semua pasien laki-laki. Lebih agresif dibanding tipe klasik. Menyerupai tumor teratoid/rhabdoid atipikal otak, tetapi memiliki fenotipe yang berbedadan fitur sitogenik.

3.6.2 Penentuan Stadium

Modifikasi Chang untuk penentuan stadium medulloblastoma berdasarkan perluasan tumor dan metastasis.

3.6.2.1 Perluasan Tumor

T1	Diameter tumor berukuran kurang dari 3 cm
T2	Diameter tumor berukuran lebih dari 3 cm
T3a	Diameter tumor berukuran lebih dari 3 cm, dengan perluasan ke aquaductus Sylvii dan/atau foramen Luschka
T3b	Diameter tumor berukuran lebih dari 3 cm, dengan perluasan tegas ke batang otak
T4	Diameter tumor berukuran lebih dari 3 cm, dengan perluasan melewati aquaductus Sylvii dan/atau ke inferior melewati foramen

	Magnum
Tidak ada pertimbangan mengenai jumlah struktur-struktur yang terinvansi atau adanya hidrosefalus.	
T3b dapat didefinisikan saat intraoperatif (adanya perluasan ke batang otak), walaupun tidak ada bukti radiologi.	

3.6.2.2 Derajat Metastasis

M0	Tidak ada bukti metastasis subarakhnoid atau hematogen yang bermakna
M1	Sel-sel tumor secara mikroskopis ditemukan pada LCS.
M2	Penyebaran nodular yang signifikan pada spasiun subarakhnoid serebri, atau serebelum atau pada ventrikel ketiga atau ventrikel lateral
M3	Penyebaran nodular yang signifikan pada spasiun subarakhnoid spinal
M4	Metastasis di luar aksis serebrospinal

3.6.3 Diagnosis Banding

Tumor lain yang dapat menyerupai medulloblastoma antara lain adalah *cerebellar astrocytoma*, brain stem glioma, dan ependymoma.

3.6.4 Investigasi

Kriteria diagnosis meliputi anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan imaging, dan patologi anatomi. Pada anamnesis umumnya didapatkan gejala yang berhubungan dengan massa di fossa posterior yang menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial karena hidrocephalus akibat penekanan ventrikel IV. Gejala peningkatan TIK bisa berupa nyeri kepala, mual, muntah, ataksia. Pada bayi dengan hidrocephalus biasanya rewel, pembesaran lingkaran kepala, dan letargi. Metastasis ke spinal dapat menyebabkan nyeri punggung, retensi urin atau gangguan motorik tungkai bawah.

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan edema papil, diplopia, penurunan visus, penurunan kesadaran, pembesaran lingkaran kepala pada bayi akibat hidrosefalus, nistagmus, dan ataxia.

Pada pemeriksaan radiologis umumnya berupa massa solid, menyerap

kontras pada CT atau MRI, lokasi pada midline di regio ventrikel 4, disertai hidrocefalus. Pada CT scan kepala nonkontras tampak hiperdense dan pada pemberian kontras tampak menyerap kontras. Pada 20% kasus terdapat kalsifikasi. Pada MRI T1WI tampak hipo- hingga isointens sedangkan T2WI tampak heterogen karena kista, pembuluh darah dan kalsifikasi. Pada pencitraan spinal, dilakukan MRI dengan injeksi gadolinium atau CT mielografi dengan kontras *water-soluble* untuk melihat adanya “drop mets”.

3.6.5 Terapi

3.6.5.1 Terapi Medulloblastoma pada Bayi

No	Rekomendasi	Keterangan	TP	DR
1	Pembedahan	Merupakan langkah awal dalam tatalaksana medulloblastoma baik disertai dengan VP shunt atau ventriculostomi. ⁴³⁻⁴⁶	3	B
2	Radioterapi	Merupakan kontraindikasi relatif, karena dapat menyebabkan kerusakan neurokognitif ⁴⁷⁻⁵²	2	A
		Komplikasi jangka panjang berupa retardasi mental (penurunan IQ 20-30 poin), dan defisit hormonal. ^{45,47,48,50-52}	2	B
3	Kemoterapi	Penggunaan kemoterapi medulloblastoma non metastasis pada pasien kurang dari 3 tahun sangat dianjurkan. Dosis agak tinggi diperlukan untuk mencegah kebutuhan akan radioterapi. ^{44,45,47,49,51,53,54}	2	A
		Pemberian regimen kemoterapi yang dianjurkan adalah methotrexate, diberikan baik intratekal dan sistemik (dosis tinggi). ^{44,47,51,53}	2	C

3.6.5.2 Terapi Medulloblastoma pada Anak-anak

No	Rekomendasi	Keterangan	TP	DR
		Merupakan pilihan utama dalam tatalaksana medulloblastoma ^{46,49}	2	A

1	Pembedahan	Prognosis lebih buruk didapatkan pada pasien dengan residu tumor lebih dari 1.5 cm ² pasca pembedahan. ^{46,49}	3	B
		Komplikasi jangka pendek pasca pembedahan berupa “ <i>posterior fossa mutism syndrome</i> ” (25% pasien), dan jangka panjang berupa atrofi serebellum dan batang otak. ^{49,50}	3	B
2	Radioterapi	Radiasi pre kemoterapi tidak meningkatkan survival. ^{48,51,52}	3	B
		Pada pasien risiko tinggi, memerlukan radiasi craniospinal yang lebih tinggi (3600 cGy). ^{44,48,51}	3	B
		Penggunaan <i>proton beam irradiation</i> , secara rutin dapat mengurangi sinar radiasi hambur keluar SSP. ^{48,50}	4	C
3	Kemoterapi	Menguntungkan diberikan baik selama dan setelah radioterapi. ^{44,48,51,52,55}	3	A
		Regimen yang direkomendasi, vincristine saat radioterapi dan kombinasi vincristine, cisplatin, dan CCNU atau vincristine, cisplatin, dan cyclophosphamide, paska radioterapi. ^{48,51,52,54,55}	3	B
		Penggunaan kemoterapi radiosensitizing (carboplatin) saat dilakukan radioterapi, pada anak dengan tumor risiko tinggi. ^{46,48,49}	2	C

3.6.5.3 Terapi Medulloblastoma Dewasa

No	Rekomendasi	Keterangan	TP	DR
1	Pembedahan	Merupakan pilihan utama dalam tatalaksana medulloblastoma ⁵⁶	4	B
		Komplikasi jangka panjang berupa atrofi serebellum dan batang otak. ^{50,56}	4	C

2	Radioterapi	Pasien dengan penyakit risiko rendah (T1-3a, M0, dan tidak ada residu tumor pasca pembedahan) dilakukan radioterapi craniospinal hingga dosis 36 Gy, ditambah dengan booster pada tumor lokal hingga dosis tumor total hingga 55.8 Gy. ^{46,56}	3	C
3	Kemoterapi	Pasien dengan risiko tinggi (T3b-4, adanya metastasis, atau residu tumor pasca pembedahan), dilakukan maksimum 8 siklus kemoterapi (termasuk kombinasi CCNU, cisplatin and Vincritine (CCNU 75 mg/m ² , cisplatin 75 mg/m ² , dan vincritine), setelah reseksi dan radiasi craniospinal. ^{46,56}	3	C

Keterangan

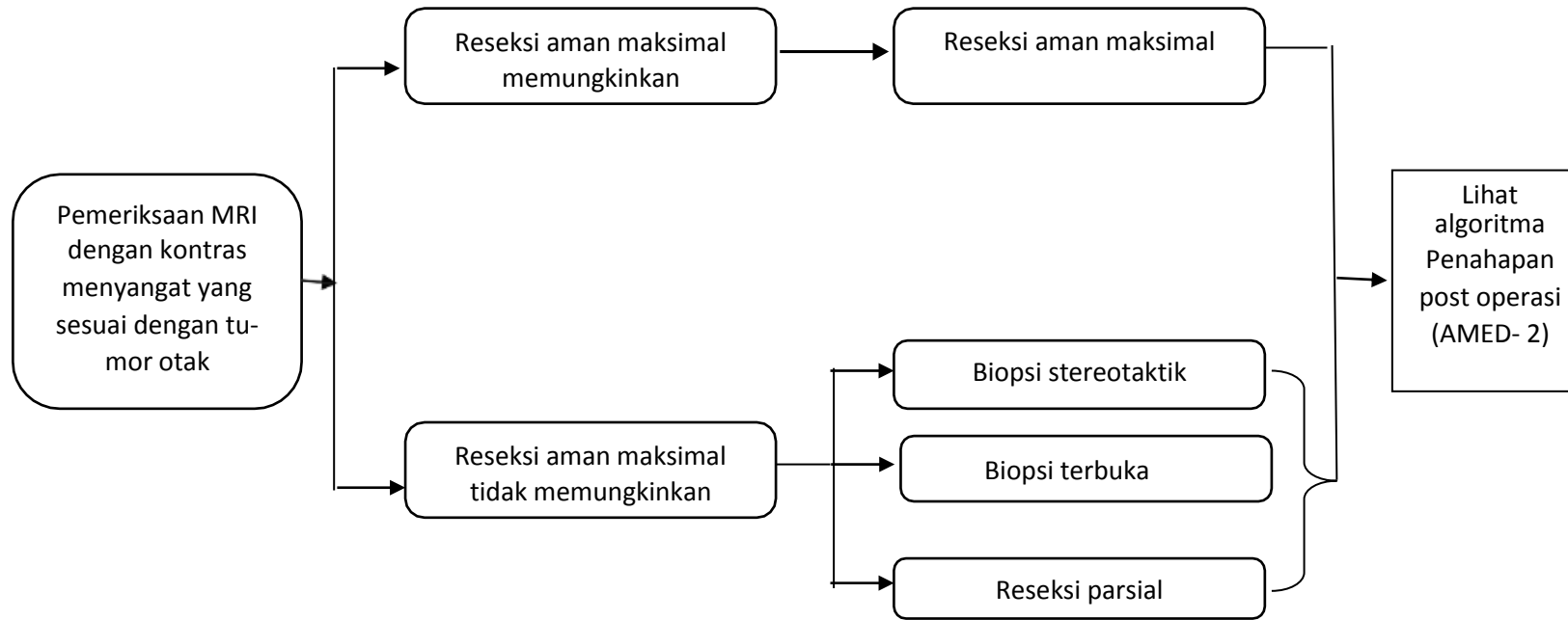
TP : Tingkat Pembuktian DR : Derajat Rekomendasi

Pilihan teknik operasi adalah transvermian dan telovellar. Hal yang perlu diedukasi pada pasien meliputi: risiko rekurensi tumor, perlunya terapi multimodalitas, dan komplikasi pasca operasi.

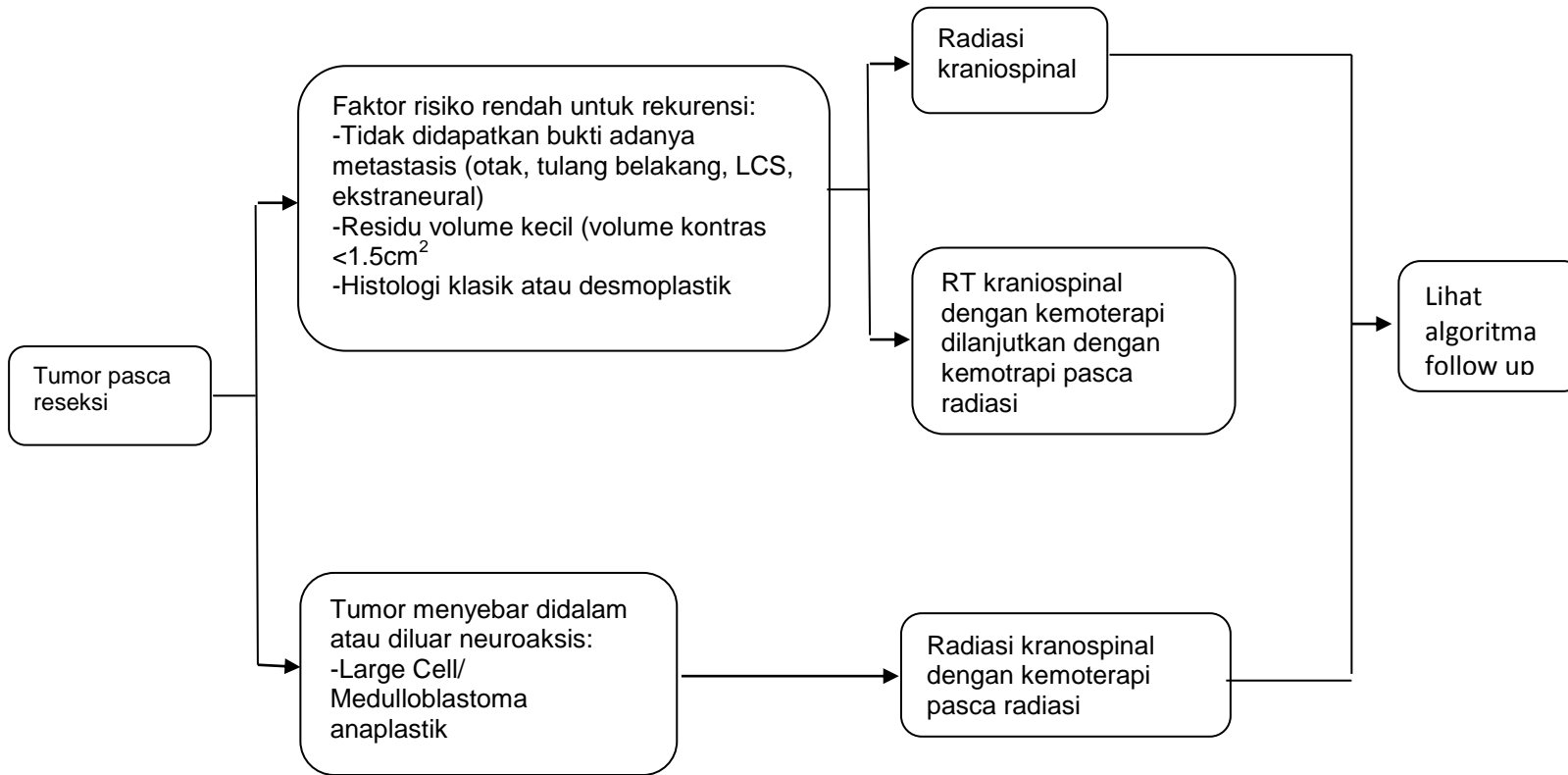
3.6.6 Prognosis

Prognosis medulloblastoma buruk pada: usia muda (<3 tahun), adanya metastasis, ketidakmampuan untuk eksisi total (terutama bila sisa > 1,5 cm), dan laki-laki

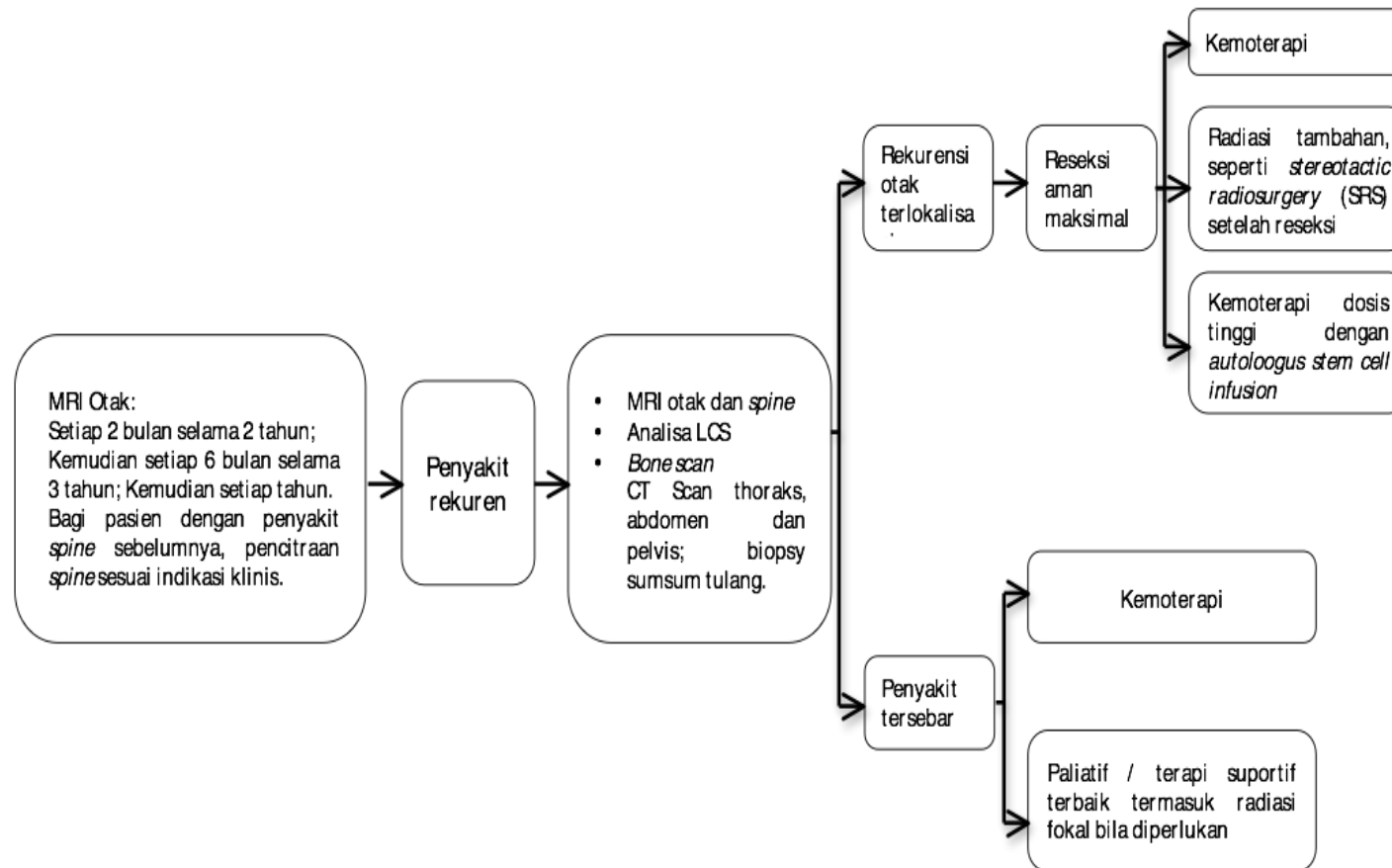
3.7.1 Algoritma Diagnosis dan Tata Laksana Tumor Otak Primer⁷



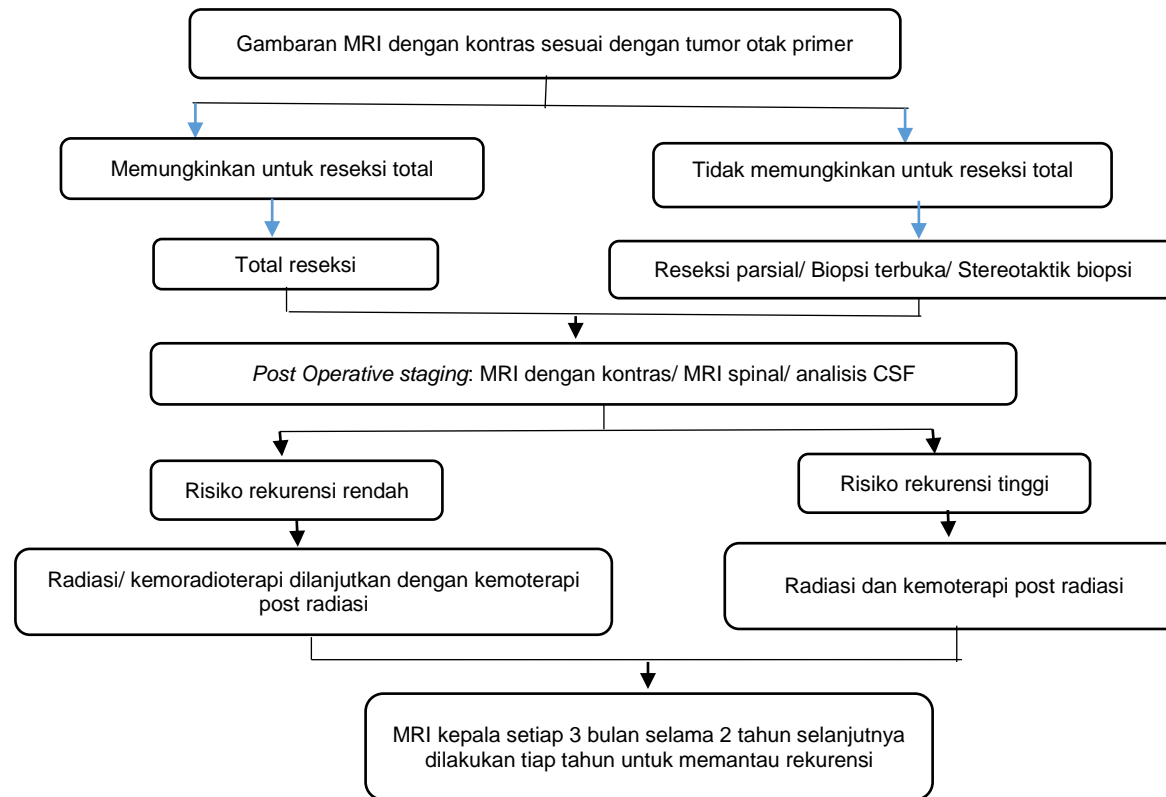
3.7.2 Algoritma Terapi Pasca Bedah Tumor Otak⁷



3.7.3 Algoritma Tindak Lanjut (Follow Up) pada Tumor Otak⁷



3.7.4 Alur Tatalaksana Medis Tumor Otak⁷



Daftar Pustaka

1. Castro M, Cowen R, Williamson I, et al. Current and future strategies for the treatment of malignant brain tumors. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 71–108.
2. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*; 23. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds233.
3. World Health Organization. *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*. Perancis, 2012.
4. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol* 2013; 87: 172–200.
5. Miller K, Wischmeyer P, Taylor B, et al. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1177/0148607113493928.
6. C S. Brain tumors. In: M M, S R (eds) *Clinical nutrition for oncology patients*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 2010, pp. 321–50.
7. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 1.2015*<http://books.google.com/books?id=I1lkXZrfAowC&pgis=1> (2015).
8. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97–109.
9. Whittle P, Smith C, Navoo P, et al. Meningiomas. *Lancet* 2004; 363: 1535–43.
10. Surawicz T, McCarthy B, Kupelian V, et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the central brain tumor registry of the United States. *Neuro Oncol* 1999; 1: 14–25.
11. Bondy M, Ligon B. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol* 1996; 29: 197–205.
12. Claus E, Bondy M, Schildkraut J, et al. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57: 1088–95.
13. Gosztonyi G, Slowik F, Pasztor E. Intracranial meningiomas developing at long intervals following low-dose x-ray irradiation of the head. *J Neurooncol* 2004; 70: 59–65.
14. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, et al. Radiation-induced

- meningiomas. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E7.
15. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain M. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E1.
 16. Mohda A, Gutin P. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 2005; 57: 538–50.
 17. Yano S, Kuratsu J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006; 105: 538–43.
 18. RO M, DE D, RM L, et al. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985; 32: 18–24.
 19. Hakim R, Alexander E, Loeffler J, et al. Results of linear accelerator based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998; 42: 446–54.
 20. Harris A, Lee J, Omalu B, et al. The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. *Surg Neurol* 2003; 60: 298–305.
 21. Hug E, Devries A, Thornton A, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 2000; 48: 151–60.
 22. Dziuk T, Woo S, Butler E, et al. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 1998; 37: 177–88.
 23. Milosevic M, Frost P, Laperriere N, et al. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 817–22.
 24. BJ G, WM W, CB W, et al. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas: a retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994; 80: 195–201.
 25. D P, S B, T V, et al. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients: a multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 388–93.
 26. L R, M M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E4.
 27. Newton H, Slivka M, C S. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. *J Neurooncol* 2000; 49: 165–70.

28. Mason W, Gentili F, Macdonald D, et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg*; 97.
29. Schrell U, Rittig M, Anders M, et al. Hydroxyurea for the treatment of unresectable and recurrent meningiomas: II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 1997; 86: 840–4.
30. SL S, A P, VJ S, et al. Primarily resected meningiomas: outcomes and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 936–42.
31. Mc Elveen J, Saunders J. Tumors of cerebellopontine angle: neurootologic aspects of diagnosis. In: Wilkins R, Rechangary S (eds) *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, pp. 3625–32.
32. Sampath H, Long D. Acoustic neuroma. In: *Youmans neurological surgery*. Philadelphia: Saunders, pp. 1147–6.
33. Greenberg M (ed). Vestibular schwannoma. In: *Handbook of neurosurgery*. New York: Thieme, 2010, pp. 620–4.
34. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. N E U R O - O N C O L O G Y CBTRUS Statistical Report : Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005 – 2009.
35. Tsang R, Brierley J, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*; 41: 45–43.
36. Littlely M, Shalet S, Beardwell C, et al. Long-term follow up dose externally pituitary irradiation for Cushing’s disease. *Clin Endocrinol*; 33: 445–55.
37. Tsang R, Brierley J, Panzarella T, et al. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 30: 557–65.
38. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea M, et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing’s disease. *Neurooncol*; 84: 79–84.
39. Ben Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for the treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 192–8.
40. Colao A, Pivonello R, Auriemma R, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog

- treatment: effect on IGF- I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 467–77.
41. Jaffe C, Barkan A. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 713–35.
 42. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. Long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*; 336: 172–7.
 43. Packer R, Rood B, MacDonald T. Medulloblastoma: present and concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39: 60–7.
 44. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D. Adapted craniospinal radiotherapy followed by highdose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St. Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 813–20.
 45. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K. Prognostic Relevance of Clinical and Biological Risk Factors in Childhood Medulloblastoma: Results of Patients Treated in the Prospective Multicenter Trial HIT'91. *Am Assoc Cancer Res* 2007; 2651–7.
 46. Sarkar C, Deb P, Sharma M. Medulloblastomas: new directions in risk stratification. *Neurol India* 2006; 54: 16–23.
 47. Packer R, Goldwein J, Nicholson H. Treatment of children with medulloblastomas with reduced dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2127–36.
 48. Reeves C, Palmer S, Reddick W. Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 272–80.
 49. Zeltzer P, Boyett J, Finlay J. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832–45.
 50. Pomeroy S, Sturla L. Molecular biology of medulloblastoma therapy. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39: 299–304.
 51. Kortmann R, Kuhl J, Timmermann B. Post- operative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment

- of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269–79.
52. Taylor R, Bailey C, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non metastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/ United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1581–91.
53. Eberhart C, Burger P. Anaplasia and grading in medulloblastomas. *Brain Pathol* 2003; 13: 376–85.
54. Rutkowski S, Bode U, Deilein F. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352: 978–86.
55. Evans A, Schut L. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 1991; 74: 433–440.
56. Prados M, Warnick R, Wara W, et al. Medulloblastoma in adults. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1145–52.

BAB IV

TUMOR OTAK SEKUNDER

4.1 Epidemiologi

Metastasis otak adalah tumor otak sekunder yang jumlahnya empat kali melebihi jumlah tumor otak primer. Di Amerika Utara terdapat 98.000-170.000 kasus baru metastasis otak per tahunnya. Angka ini akan terus bertambah dengan meningkatnya populasi lanjut usia serta meningkatnya tatalaksana diagnostik yang lebih baik dan kemajuan terapi mutakhir pada keganasan lokal dan sistemik. Tumor primer dapat berasal dari kanker paru (50%), payudara (15-25%), melanoma (5-20%), kolorektal dan ginjal. Sebanyak 15% pasien metastasis otak tidak diketahui lokasi tumor primernya.

Lesi metastasis dapat tumbuh di parenkim otak (sekitar 75%) maupun di leptomeningeal. Sebanyak 80% metastasis soliter berada di hemisfer serebri. Lokasi otak dengan insidens tertinggi berada di posterior dari fissura Sylvii dekat pertemuan antara lobus temporal, parietal dan oksipital. Banyak metastasis tumbuh di daerah perbatasan antara substansia grisea dan alba. Sebanyak 16% metastasis soliter berada di serebellum.

4.2 Diagnosis

Diagnosis tumor otak sekunder ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

4.2.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, dapat dijumpai tanda dan gejala seperti pada tumor otak primer, yang dapat berupa tanda peningkatan tekanan intrakranial, sakit kepala, mual/muntah, gejala fokal, kelumpuhan/paresis tanpa gangguan sensorik, penekanan saraf kranialis, kejang; dan perubahan perilaku, letargi, dan penurunan kesadaran

4.2.2 Pemeriksaan Penunjang

4.2.2.1 CT Scan Otak

Pada 50% kasus pemeriksaan CT scan otak terdapat gambaran lesi metastasis soliter (tunggal) sejak pasien pertama kali mendapatkan gangguan klinis neurologis. Gambaran CT scan umumnya dapat berupa lesi bulat, berbatas tegas dengan peritumoral edema yang lebih luas (*fingers of edema*). Bila terdapat lesi multipel maka jumlah lesi terbanyak yang tampak adalah jumlah yang paling benar (*Chamber's rule*).

4.2.2.2 MRI Otak

Bila dilanjutkan dengan MRI otak hanya <30% pasien didapatkan lesi soliter. Pemeriksaan MRI lebih sensitif daripada CT scan terutama di daerah fossa posterior.

4.2.2.3 Work-up Diagnostik Tumor Primer

Sebelum dilakukan pengambilan sampel tumor metastasis di otak, dilakukan pencarian lokasi tumor primer antara lain dengan foto toraks atau CT scan toraks untuk menyingkirkan tumor paru; mammografi pada wanita; dan tumor marker.

4.3 Tatalaksana

4.3.1 Pembedahan

Konfirmasi diagnosis merupakan langkah penting dalam terapi metastasis otak, oleh karena itu apabila tumor primer tidak diketahui maka perlu dilakukan pengambilan sampel tumor di otak. Pada metastasis soliter dapat dilakukan operasi kraniotomi dan eksisi tumor apabila lokasi dapat dicapai melalui operasi terbuka, terdapat efek massa desak ruang (defisit fokal, peningkatan tekanan intrakranial), dan diagnosis tidak diketahui.

Pada metastasis otak multipel operasi kraniotomi dapat dipertimbangkan bila satu lesi dapat dicapai dengan operasi terbuka dan lesi tersebut menyebabkan gejala klinis yang jelas dan atau mengancam jiwa, bila semua lesi dapat diambil semua saat operasi, dan diagnosis tidak diketahui. Operasi biopsi stereotaktik dapat dipertimbangkan apabila lesi letak dalam, lesi multipel berukuran kecil, toleransi pasien kurang baik, penyakit sistemik yang berat, dan diagnosis tidak diketahui. Bukti kelas I menunjukkan bahwa operasi reseksi tumor metastasis kemudian dilanjutkan dengan WBRT memberikan hasil yang baik dibandingkan operasi saja.³

4.3.2 Radiasi Eksterna

4.3.2.1 Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

4.3.2.1.1 Indikasi

WBRT dapat diberikan sebagai terapi utama, kombinasi dengan SRS, atau setelah operasi.^{3,4}

4.3.2.1.2 Teknik dan Target Radiasi

WBRT dapat diberikan dengan teknik konvensional 2D lapangan *opposing lateral* atau dengan radioeterapi konformal 3D. Lapangan radiasi harus mencakup keseluruhan isi intrakranial. Pastikan bahwa fossa kranii anterior, fossa kranii media, dan basis kranii masuk ke dalam lapangan.

4.3.2.1.3 Dosis Radiasi

Sampai saat ini masi belum ada kesepakatan mengenai dosis dan fraksinasi paling optimal untuk WBRT. Namun umumnya digunakan dosis adalah 30 Gy dalam 10 fraksi diberikan selama 2 minggu. Untuk pasien dengan performa yang buruk, 20 Gy/5 fraksi merupakan pilihan yang baik untuk dapat dipertimbangkan

4.3.2.2 Stereotactic Radiosurgery (SRS)

SRS sebagai alternatif dari pembedahan melalui pemberian radiasi dengan konformalitas sangat tinggi dengan *rapid dose fall-off* sehingga dapat diiberikan dosis tinggi pada tumor.

4.3.2.2.1 Indikasi

Stereotactic radiosurgery (SRS) dapat dilakukan sebagai terapi tunggal atau sebagai terapi kombinasi dengan *whole brain radiotherapy* (WBRT), dengan atau tanpa operasi.

4.3.2.2.2 Teknik Radiasi

SRS dapat dilakukan dengan *linear accelerator (linac-based SRS)*, *gamma knife (Cobalt-based SRS)*, atau proton. Untuk SRS dengan *stereotactic head frame (frame-based SRS)*, GTV merupakan lesi yang menyangat pasca kontras yang terlihat di MRI, tanpa penambahan margin baik untuk CTV maupun PTV. Sementara untuk SRS tanpa *frame (frameless SRS)*,

ditambahkan margin 1-2 mm untuk PTV.⁵

4.3.2.2.3 Dosis Radiasi

Dosis biasanya dipreskripsikan pada isodosis 50% untuk *gamma* knife, dan 80% untuk *linac-based* SRS. Dosis marginal maksimal adalah 24, 18 atau 15 Gy sesuai dengan volume tumor yang direkomendasikan.⁵

Tabel 4.1. Panduan dosis SRS RTOG⁵

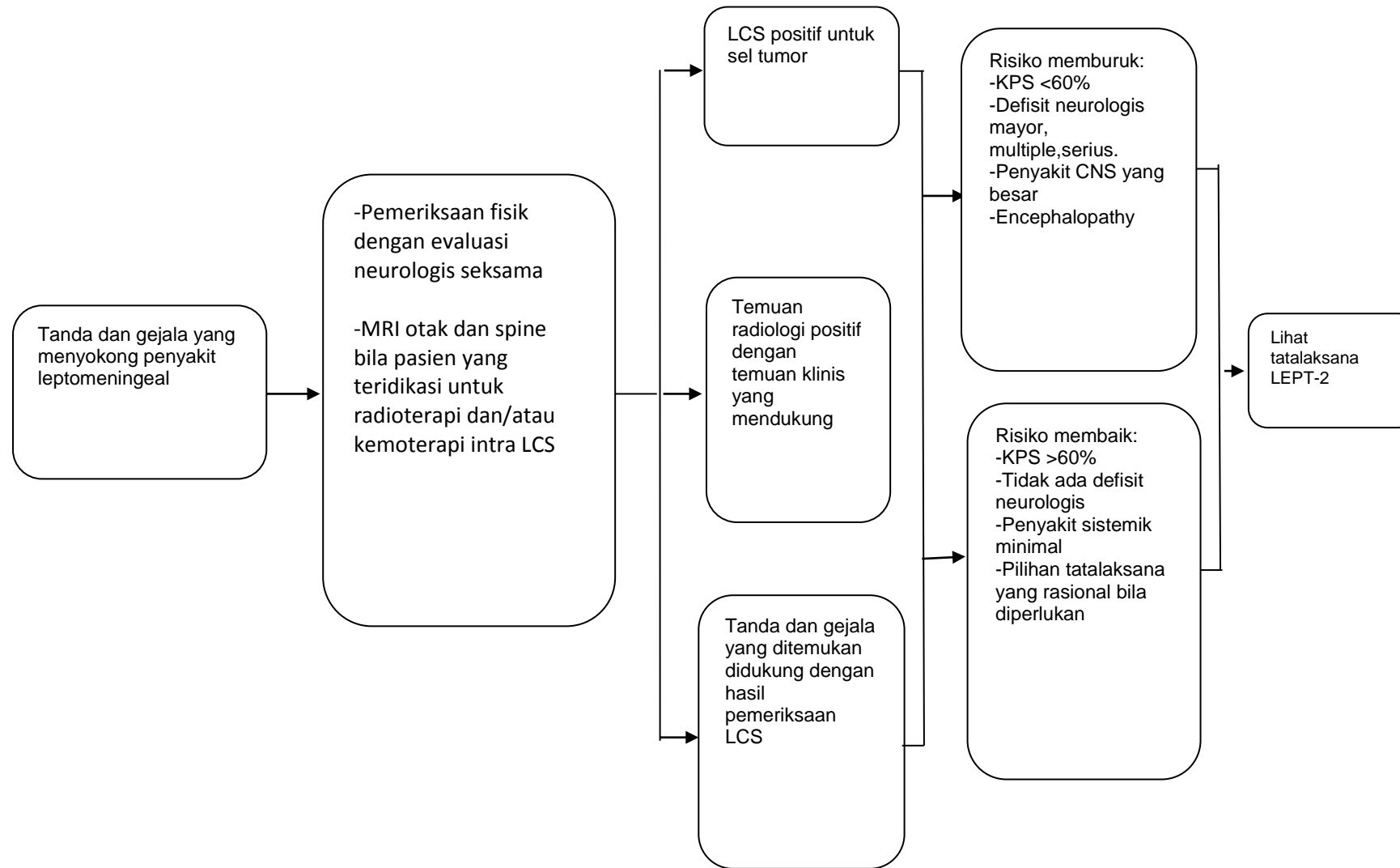
Diameter (cm)	Dosis (Gy)
≤2,0	24
2,1 – 3,0	18
3,1 – 4,0	15

4.3.3 Terapi medikamentosa

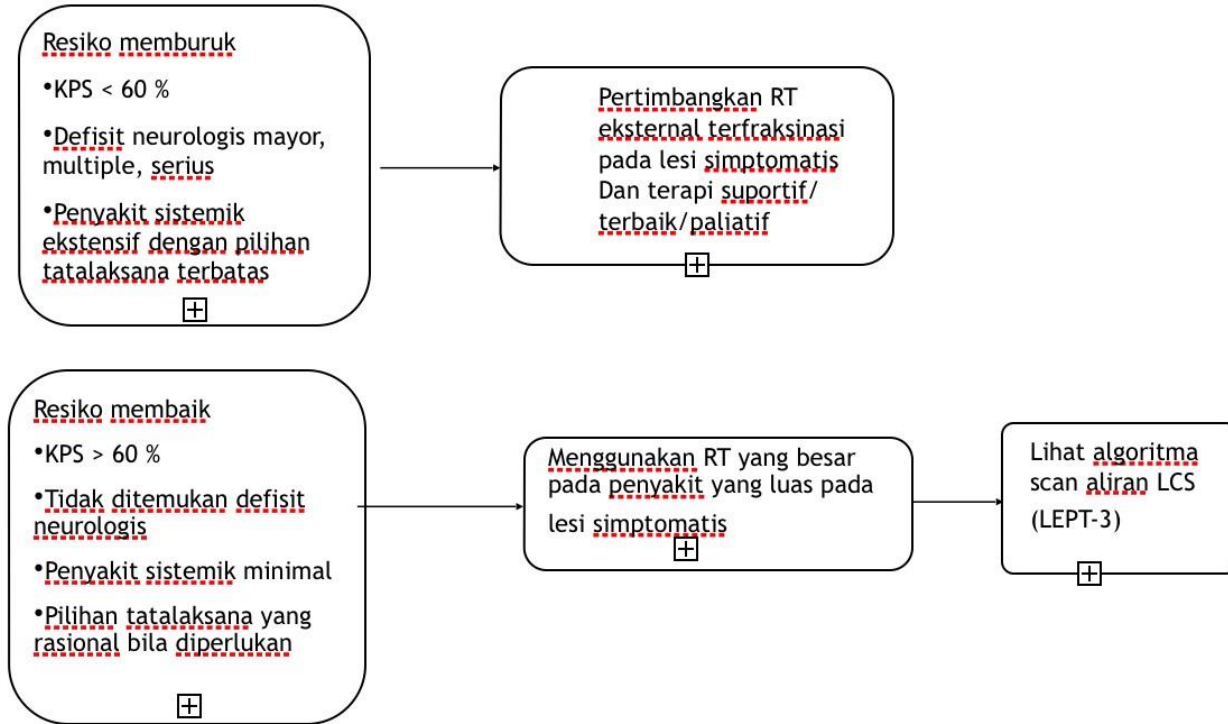
Terapi medikamentosa yang dapat diberikan pada tumor otak sekunder, antara lain:

1. Pemberian kortikosteroid untuk gejala klinis akibat edema otak. Dosis awal deksametason 10-20 mg iv, kemudian 4x5 mg iv selama 2-3 hari sampai gejala klinis membaik. *Tapering off* dimulai setelah gejala klinis terkontrol.
2. Pemberian antagonis H2 seperti ranitidine 2x150 mg
3. Pemberian antikonvulsan seperti fenitoin

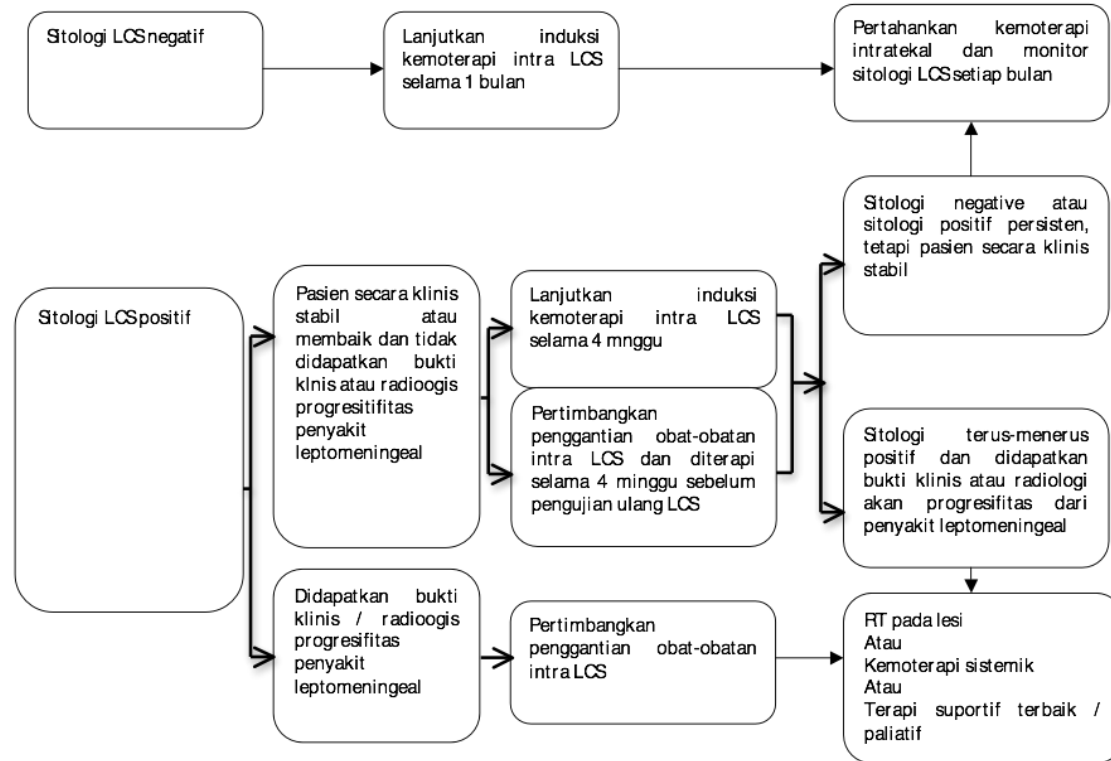
4.3.4.1 Algoritma Tatalaksana Tumor Otak Sekunder/ Metastasis Leptomeningeal (I)⁶



4.3.4.2 Algoritma Tatalaksana Tumor Otak Sekunder/ Metastasis Leptomeningal (II)⁶

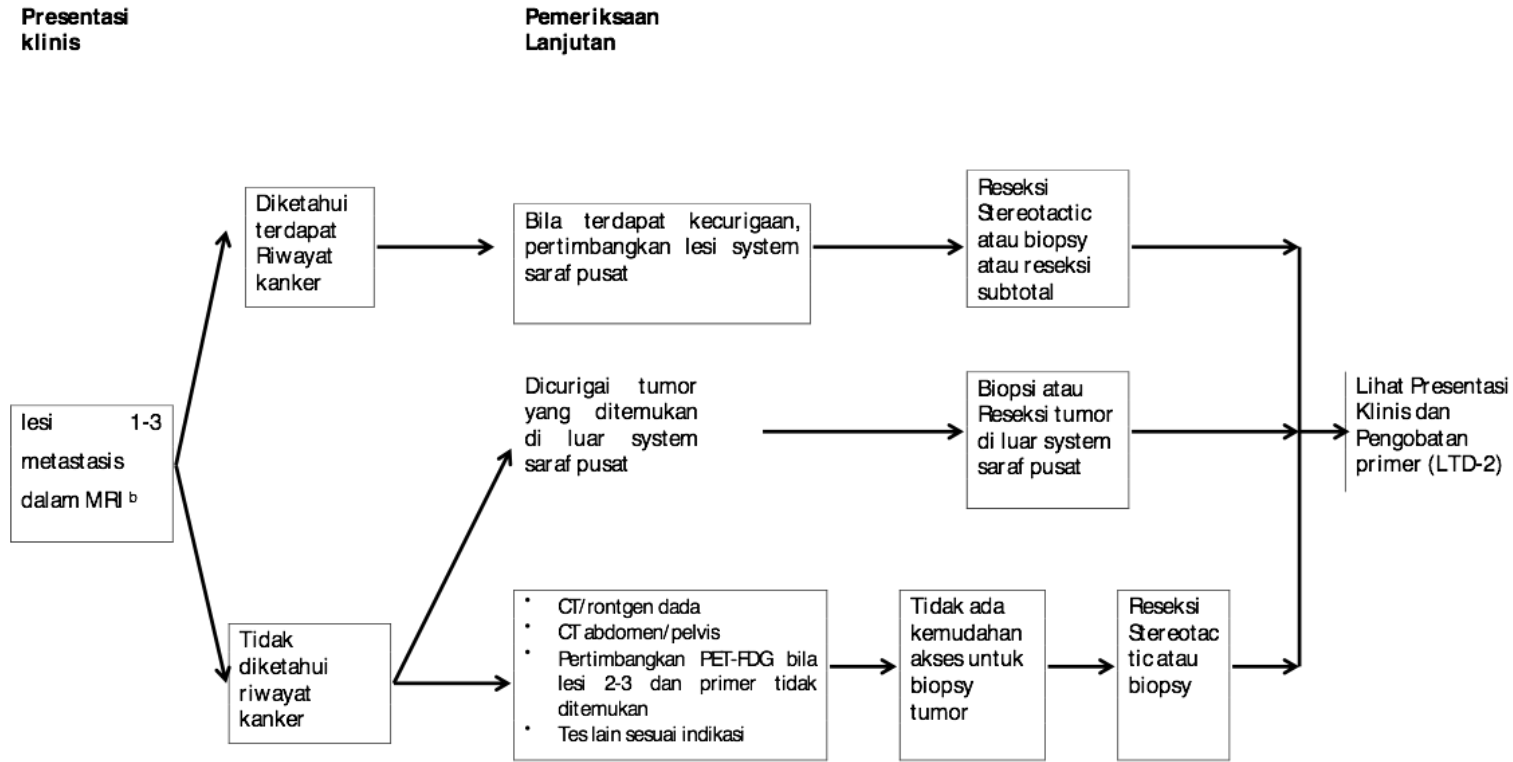


4.3.4.4 Algoritma Tatalaksana Tumor Otak Sekunder/ Metastasis Leptomeningeal (IV)⁶



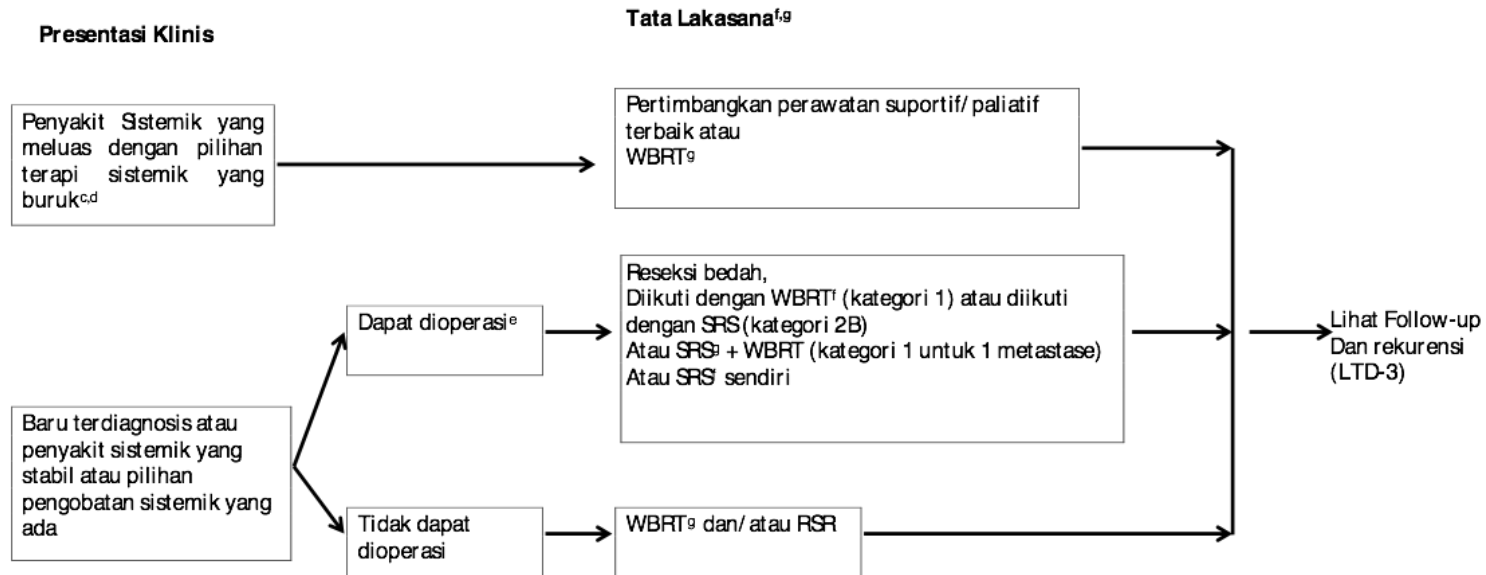
LEPT-4

4.3.4.5 Algoritma Tatalaksana Tumor Metastasis Otak 1-3 Buah (I)⁶

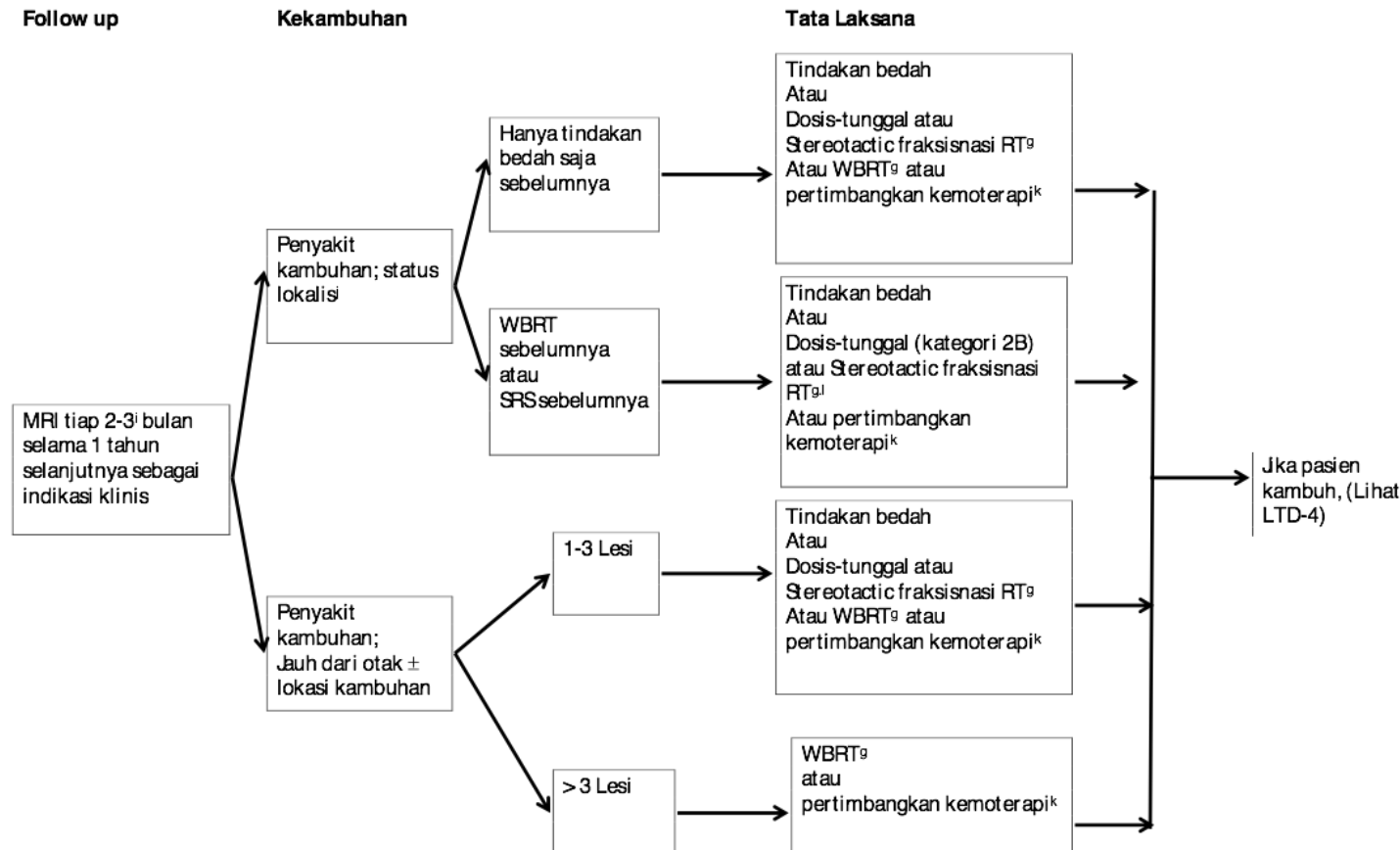


4.3.4.6 Algoritma Tatalaksana Tumor Metastasis Otak 1-3 Buah (II)⁶

LTD - 2



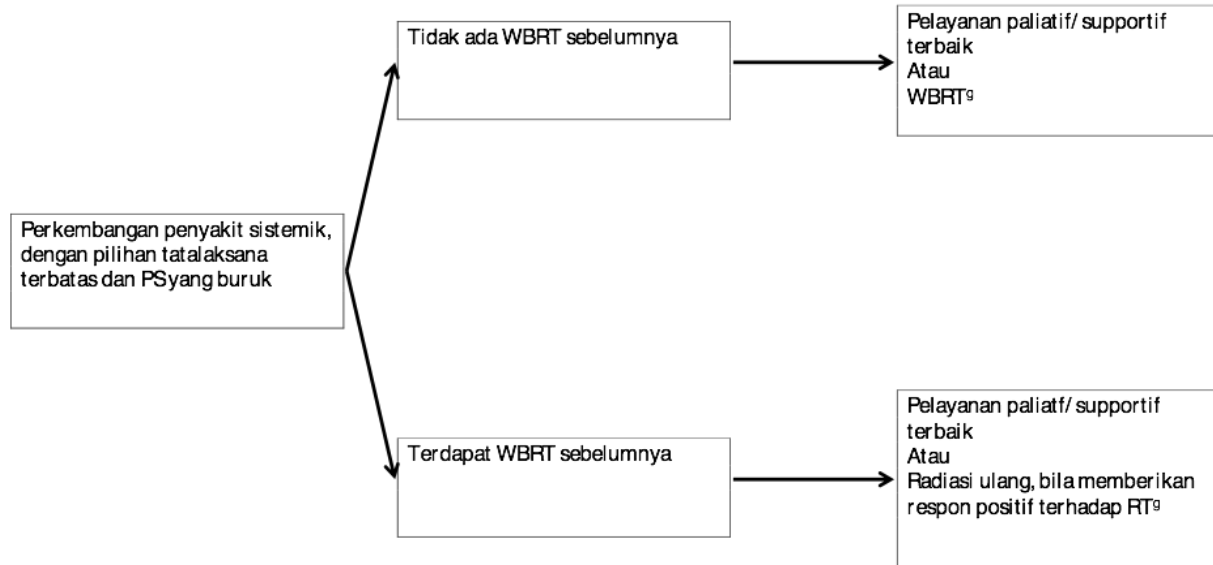
4.3.4.7 Algoritma Tatalaksana Tumor Metastasis Otak 1-3 Buah (III)⁶



4.3.4.8 Algoritma Tatalaksana Tumor Metastasis Otak 1-3 Buah (IV)⁶

LTD - 4
REKURENSI

TATA LAKSANA

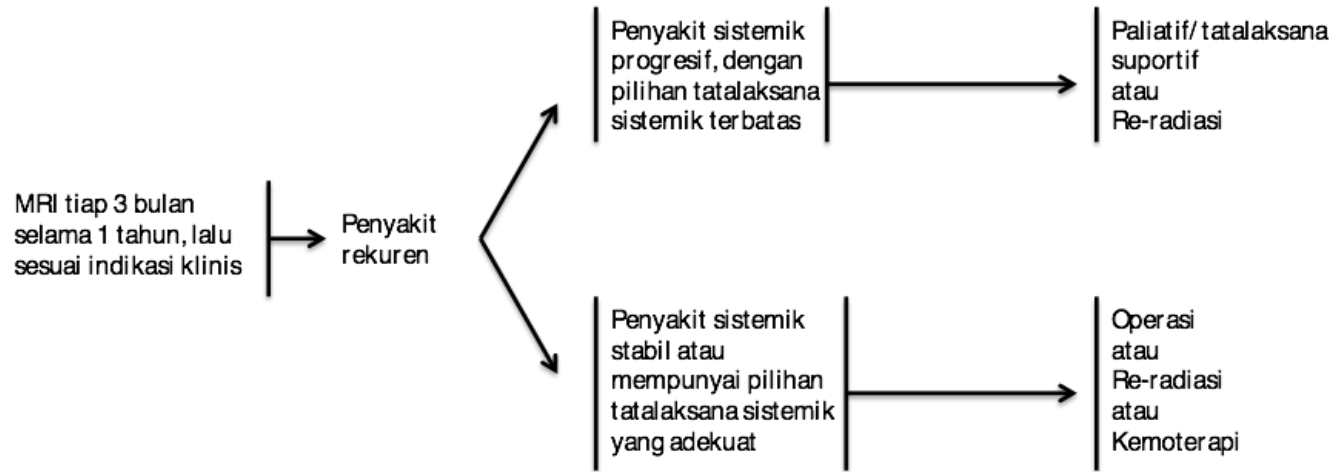


4.3.4.9 Algoritma Tatalaksana Tindak Lanjut Tumor Otak Sekunder⁶

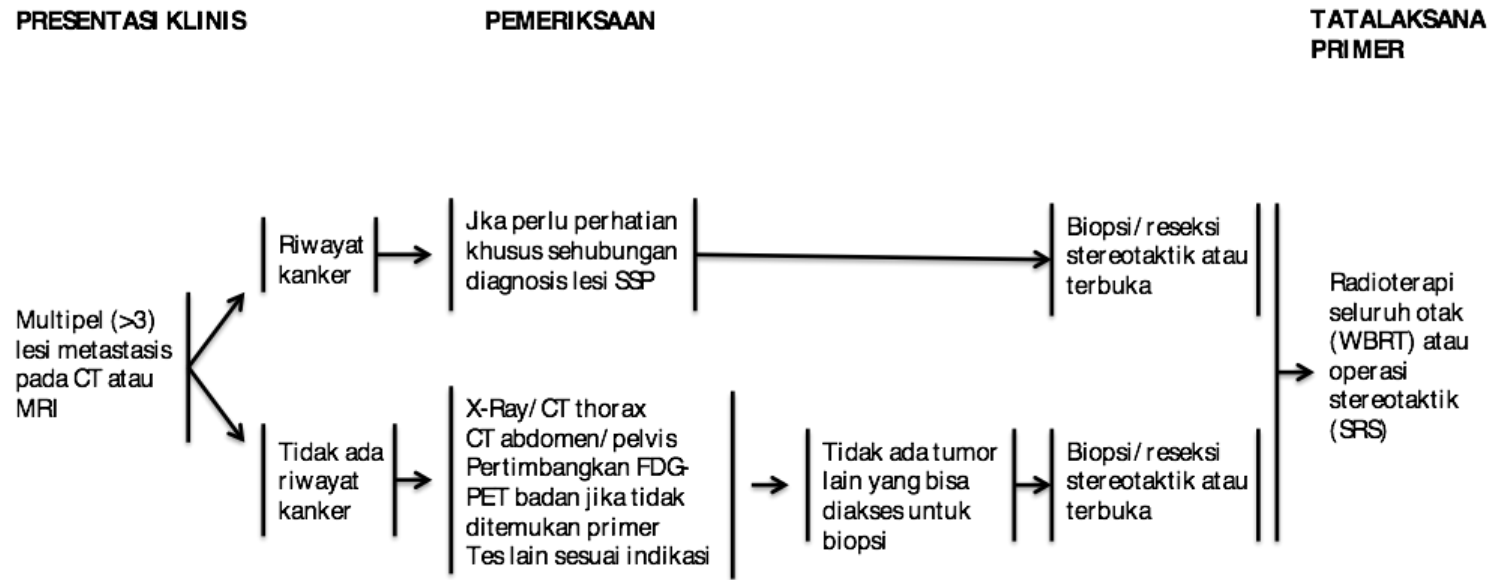
FOLLOW-UP

REKURENSI

TATALAKSANA



4.3.4.10 Algoritma Tatalaksana Tumor Metastasis Multipel⁶



Daftar Pustaka

1. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *International Journal of Surgical Oncology*. 1996; 7(3): 337–344.
2. Posner JB. Management of brain metastases. *Revue Neurologique*. 1992; 148(6-7): 477–487.
3. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*; 2010(96):33–43.
4. [Goetz P](#), [Ebinu JO](#), [Roberge D](#), Zadeh G: Current Standards in the Management of Cerebral Metastases, *International Journal of Surgical Oncology Volume 2012* (2012).
5. NCCN Clinical Practice Guidelines of Oncology. Central Nervous System Cancer. Version 1.2015.
6. Weksberg D, Lu J, Chang EL. Palliative radiation for brain metastases. In: Lee N, Lu J, editor. *Target Volume Delineation and Field Setup*. Lee N, Lu JJ (ed). 2013; New York: Springer. h. 239-45.

BAB V

PANDUAN RADIOTERAPI

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker otak. Radioterapi dalam tatalaksana kanker otak dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif, ajuvan pascaoperasi, dan paliatif.

5.1 Glioma Derajat Rendah (Derajat I dan II)¹

Volume tumor ditentukan dengan menggunakan imejing pre dan post-operasi, menggunakan MRI (T2 dan FLAIR) untuk *gross tumor volume* (GTV). *Clinical target volume* (CTV) = GTV ditambah margin 1-2 cm, mendapatkan dosis 45-54 Gy dengan 1,8-2 Gy/fraksi.

5.2 Glioma Derajat Tinggi (Derajat III dan IV)¹

Volume tumor ditentukan menggunakan pencitraan pra- dan pascaoperasi, menggunakan MRI (T1 dan FLAIR/T2) untuk GTV. CTV adalah GTV ditambah 2-3 cm untuk mencakup infiltrasi tumor yang subdiagnostik.

Lapangan radiasi dibagi menjadi 2 fase. Dosis yang direkomendasikan adalah 60 Gy dengan 2 Gy/fraksi atau 59,4 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi, dosis yang sedikit lebih kecil seperti 55,8-59,4 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi atau 57 Gy dengan 1,9 Gy/fraksi dapat dilakukan jika volume tumor terlalu besar (gliomatosis) atau untuk astrositoma derajat III. Pada pasien dengan KPS yang buruk atau pada pasien usia tua, hipofraksinasi yang diakselerasi dapat dilakukan dengan tujuan menyelesaikan terapi dalam 2-4 minggu. Fraksinasi yang digunakan antara lain 34 Gy/10 fraksi, 40,5 Gy/15 fraksi, 50 Gy/20 fraksi.

5.3 Ependimoma¹

Volume tumor ditentukan dengan menggunakan pencitraan pra dan pascaoperasi, menggunakan MRI (T1 dan FLAIR/T2) untuk GTV. CTV merupakan area anatomis tempat tumor primer praoperasi ditambah dengan abnormalitas signal yang ditemukan pada MRI post-operasi (CTV = GTV + 1-2 cm), mendapatkan dosis 54-59,4 Gy dengan 1,8-2 Gy per fraksi. *Craniospinal whole brain radiotherapy* (WBRT) dan spinal (sampai dengan bawah *thecal sac*) mendapatkan dosis 36 Gy/1,8 Gy per fraksi diikuti dengan lapangan terbatas pada spinal sampai dengan 45 Gy. Lokasi primer

di otak harus mendapatkan dosis total 54-59,4 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi.

5.4 Medulloblastoma (Dewasa) dan Supratentorial PNET¹

Pada pasien dengan risiko standar untuk rekurensi, diberikan dosis konvensional 30-36 Gy CSI kemudian *booster* pada tumor otak primer sampai dengan 54-55,8 Gy dengan atau tanpa kemoterapi ajuvan. Untuk dewasa muda pertimbangan untuk mengurangi dosis radiasi dengan ajuvan kemoterapi 23.4 Gy CSI dan *booster* pada lokasi primer otak sampai dengan 54-55,8 Gy. Pada pasien dengan risiko tinggi untuk rekurensi, diberikan 36 Gy CSI diikuti *booster* pada lokasi primer otak sampai dengan 54 – 55,8 Gy dengan kemoterapi ajuvan.

5.5 CNS Limfoma Primer¹

WBRT dapat dilakukan pada pasien primer yang mendapatkan kemoterapi. Jika menggunakan WBRT, dosis sebaiknya dibatasi 23,4 Gy dengan 1,8 Gy per-fraksi mengikuti *complete response* (CR) kemoterapi. Untuk yang kurang dari CR, pertimbangkan dosis WBRT yang sama diikuti dengan lapangan terbatas pada gross tumor sampai dengan 45 Gy untuk radiasi fokal pada penyakit residu. Untuk pasien yang bukan kandidat kemoterapi, diberikan WBRT dosis 24-36 Gy diikuti dengan *booster* pada *gross disease* sampai dengan total dosis 45 Gy.

5.6 Tumor Medula Spinalis Primer¹

Pada pasien dengan tumor medula spinalis primer, direkomendasikan dosis 45-54 Gy dengan menggunakan 1,8 Gy/fraksi. Untuk tumor dibawah conus medularis, dapat diberikan dosis yang lebih tinggi sampai dengan total dosis 60 Gy.

5.7 Meningioma¹

Meningioma WHO derajat I diterapi dengan radiasi konformal terfraksinasi, dosis 45-54 Gy. Meningioma WHO derajat II yang diradiasi, terapi langsung pada *gross tumor* (jika ada) atau pada *tumor bed* dengan margin 1-2 cm, dosis 54-60 Gy dalam fraksi 1,8-2 Gy. Pertimbangkan pembatasan ekspansi margin pada parenkim otak jika tidak ada bukti adanya invasi otak.

Meningioma WHO derajat III diterapi seperti tumor ganas, langsung pada

gross tumor (jika ada) dan *surgical bed* dengan margin 2-3 cm dan dosis 59,4 Gy dalam 1,8-2 Gy/fraksi. Meningioma WHO derajat I juga dapat diterapi dengan SRS dosis 12- 16 Gy dalam fraksi tunggal.

5.8 Metastasis Otak²

Pada kasus metastasis otak, diberikan WBRT dengan dosis bervariasi antara 20-40 Gy dalam 5-20 fraksi. Regimen standar adalah 30 Gy dalam 10 fraksi atau 37,5 Gy dalam 15 fraksi. Untuk pasien dengan performa yang buruk, 20 Gy/5 fraksi merupakan pilihan yang baik untuk dapat dipertimbangkan. Pada pemberian SRS, dosis marginal maksimal adalah 24, 18 atau 15 Gy sesuai dengan volume tumor yang direkomendasikan.

5.9 Metastasis Leptomeningeal²

Dosis dan volume bergantung pada sumber primer dan lokasi yang memerlukan paliasi.

5.10 Metastasis Spinal²

Dosis pada metastasis *vertebral body* bergantung pada performa pasien, stabilitas spinal, lokasi yang berhubungan dengan medulla spinalis dan histologi primer. Dosis umum yang diberikan adalah 15-40 Gy dalam 1-15 fraksi selama 1 hari – 3 minggu.

Pemberian radiasi harus mempertimbangkan dosis kritis pada spinal dan rute saraf. Pada kasus tertentu atau kasus rekurensi setelah radiasi sebelumnya, *stereotactic radiotherapy* dapat dipertimbangkan. Secara umum, waktu antarterapi yang direkomendasikan adalah lebih dari 6 bulan.

Daftar Pustaka

1. Cherian S, Chao ST, Murphy ES, Suh JH. Benign tumors of the central nervous system. In: Lee N, Lu J (eds) *Target Volume Delineation and Field Setup*. New York, 2013, pp. 247–54.
2. Werksberg D, Lu J, Chang E. Palliative radiation for brain metastases. In: Lee N, Lu J (eds) *Target Volume Delineation and Field Setup*. New York, 2013, pp. 239–45.

BAB VI

TATALAKSANA REHABILITASI MEDIK

6.1 Rehabilitasi Pasien Kanker Otak (Primer & Metastasis)

Rehabilitasi medik bertujuan untuk pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai kemampuan yang ada.

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tahapan & pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker mulai dari preventif, restoratif, suportif atau paliatif.^{1,2}

6.2 Gangguan Fungsi/ Disabilitas dan Tatalaksana Rehabilitasi

1. Gangguan kognitif dan perilaku, perubahan kepribadian dan emosi. Tatalaksana sesuai gangguan yang ada.
2. Gangguan fungsi mobilisasi ambulasi akibat gangguan: fleksibilitas, kekuatan otot, koordinasi & keseimbangan (sesuai lokasi tumor), visual, kinesia, kelemahan umum & tirah baring lama. Tatalaksana mengoptimalkan pengembalian fungsi aktivitas bertahap sesuai kondisi.³
3. Gangguan fungsi otak lainnya sesuai lokasi tumor (gangguan: menelan/ makan, komunikasi, persepsi, pemrosesan sensori dan gangguan saraf kranial lainnya) tatalaksana sesuai disfungsi yang ada (*stroke like syndrome*).³
4. Gangguan fungsi kardiorespirasi pascapenanganan tatalaksana sesuai gangguan fungsi paru dan jantung.
5. Peningkatan dan pemeliharaan fungsi psikososiospiritual

Daftar Pustaka

1. Vargo MM, Riuta JC, Franklin DJ. Rehabilitation for Patients with Cancer Diagnosis. In: Frontera W, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR, et al, editors. *DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation, Principle & Practice*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1171-2.
2. Khan F, Amatya B, Ng L, Drummond K, Olver J. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment. *Cochrane Database*

of Systematic Reviews 2013, Issue 1: 2-3.

3. O'Dell MW, Lin CD, Schwabe E, Post T, Embry E. Rehabilitation of patients with brain tumors. In: Stubblefield DM, O'dell MW. Cancer Rehabilitation, Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 517-32.

BAB VII

DUKUNGAN NUTRISI

Status gizi merupakan salah satu faktor yang berperan penting pada kualitas hidup pasien kanker. Salah satu masalah nutrisi yang perlu mendapat perhatian pada pasien kanker adalah kaheksia. Kaheksia berkaitan erat pula dengan kondisi malnutrisi.¹ Malnutrisi, yang biasa terjadi terlebih dahulu; adalah suatu kondisi di mana ada komponen nutrisi yang asupannya tidak sesuai anjuran, baik lebih ataupun kurang.² Malnutrisi merupakan kondisi yang umum ditemukan pada pasien kanker, mencakup hingga 85% pasien.³ Secara umum *World Health Organization (WHO)* mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT $<18,5 \text{ kg/m}^2$, namun menurut *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)* diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria IMT $<18,5 \text{ kg/m}^2$ atau penurunan berat badan yang tidak direncanakan $>10\%$ dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan $>5\%$ dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu pilihan berikut:

1. IMT $<20 \text{ kg/m}^2$ pada usia <70 tahun atau IMT $<22 \text{ kg/m}^2$ pada usia ≥ 70 tahun.
2. *Fat free mass index (FFMI)* $<15 \text{ kg/m}^2$ untuk perempuan atau FFMI $<17 \text{ kg/m}^2$ untuk laki-laki.⁴

Jika tidak ditangani dengan baik, malnutrisi dapat berkembang menjadi kaheksia. Kaheksia didefinisikan sebagai kehilangan massa otot, dengan ataupun tanpa lipolisis, yang tidak dapat dipulihkan dengan dukungan nutrisi konvensional. Ditinjau dari gejalanya, kaheksia merupakan suatu sindrom yang ditandai tidak nafsu makan (anoreksia), cepat merasa kenyang, dan kelemahan tubuh secara umum.⁵

Diagnosis kaheksia ditegakkan berdasarkan:

1. Salah satu di antara kriteria berikut:
 - a. Penurunan berat badan 5% atau lebih yang terjadi dalam 12 bulan terakhir
 - b. Indeks massa tubuh kurang dari 20 kg/m^2
2. Tiga dari lima kriteria berikut:
 - a. Penurunan kekuatan otot

- b. **Kelelahan (*fatigue*):** Keterbatasan fisik dan mental setelah aktivitas fisik, atau ketidakmampuan untuk terus melakukan aktivitas fisik dengan intensitas sama yang disertai penurunan performa.
- c. **Anoreksia:** Keterbatasan asupan makanan sehingga asupan kalori <20 kkal/kgBB/hari, atau kurangnya nafsu makan.
- d. **Indeks massa bebas lemak yang rendah** (dicirikan dengan lingkaran lengan atas kurang dari persentil 10 untuk umur dan jenis kelaminnya, indeks otot rangka DEXA <5,45 kg/m² (wanita) atau <7,25 kg/m² (pria).
- e. Salah satu **parameter laboratorium** yang tidak normal:
 - i. Peningkatan petanda inflamasi (*C-reactive protein/CRP*, interleukin/IL-6)
 - ii. Anemia (Hb < 12 g/dL)
 - iii. Kadar albumin serum yang rendah (<3,2 g/dL)

Rekomendasi Tingkat D

Pasien kanker yang berisiko mengalami masalah nutrisi hendaknya menjalani skrining gizi untuk identifikasi kebutuhan menjalani manajemen gizi.

7.1 Pasien Kanker Yang Membutuhkan Terapi Dukungan Nutrisi

Kaheksia dan malnutrisi dapat terjadi pada pasien kanker di stadium mana saja, baik pada saat baru didiagnosis, setelah dibedah, maupun setelah mengalami efek toksisitas kemoterapi. *European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC)* dan *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)* menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi gangguan nutrisi, asupan nutrisi, penurunan berat badan, dan indeks massa tubuh sedini mungkin sejak pasien didiagnosis kanker. Pada pasien yang mengalami hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.⁶

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan terapi dukungan nutrisi adalah: skrining gizi untuk mendeteksi gangguan nutrisi, asupan nutrisi,

penurunan berat badan, dan indeks massa tubuh sedini mungkin; Skrining gizi dimulai sejak didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien; Pada pasien yang mengalami hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Di luar syarat tersebut, terapi dukungan nutrisi masih menunjukkan manfaat yang tidak konsisten menurut data uji klinis. Menurut ASPEN (2009), sebagian studi menunjukkan bahwa pemberian terapi dukungan nutrisi kepada pasien kanker kepala dan leher membantu memperlambat penurunan berat badan, namun sebagian studi lainnya gagal memperlihatkan hasil serupa. Sementara itu, terapi dukungan nutrisi yang diberikan secara parenteral dapat meningkatkan risiko infeksi. Oleh karena itulah terapi dukungan nutrisi untuk pasien kanker tidak diberikan secara rutin, melainkan harus disesuaikan dengan kondisi pasien secara individual.¹

Seperti halnya kemoterapi, pemberian terapi dukungan nutrisi kepada pasien yang menjalani pembedahan terkait kanker juga tidak dianjurkan secara rutin. Namun, pemberian terapi dukungan nutrisi secara individual masih dapat disesuaikan, khususnya pada pasien-pasien yang mengalami malnutrisi sedang dan berat. Waktu terbaik untuk memberikan terapi dukungan nutrisi adalah mulai dari 7-14 hari sebelum pembedahan dilakukan, dan dapat dilanjutkan sampai setidaknya 7 hari setelah pembedahan selesai.^{7,8}

Terapi dukungan nutrisi paliatif kepada pasien kanker stadium akhir juga masih menjadi kontroversi. Terapi paliatif secara umum ditujukan untuk mempertahankan kualitas hidup pasien. Namun sayangnya nutrisi parenteral dapat memperburuk kualitas hidup pasien, khususnya yang kondisi umumnya sudah kurang baik. Meskipun demikian, tetap masih ada sejumlah pasien yang dapat hidup lebih lama dengan bantuan nutrisi parenteral ini. Kriteria pasien yang diharapkan dapat hidup lebih lama dengan bantuan nutrisi parenteral yaitu:¹ pasien dengan *performance status* baik (skor Karnofsky di atas 50); pasien yang mengalami obstruksi usus inoperabel; pasien yang gejala keterlibatan sel kanker pada sistem saraf pusat, hati, dan parunya relatif minimal; dan pasien dengan gejala nyeri

relatif minimal.

Rekomendasi Tingkat A

Terdapat beberapa kasus yang tidak rutin memerlukan terapi dukungan nutrisi. Terapi dukungan gizi tidak diberikan secara rutin kepada pasien yang menjalani operasi besar terkait kanker. Terapi dukungan gizi dapat memberikan manfaat pada pasien dengan malnutrisi derajat sedang sampai berat apabila mulai diberikan sejak 7-14 hari sebelum pembedahan. Namun potensi manfaat dari dukungan nutrisi ini harus dibandingkan dengan potensi risiko dari terapi dukungan nutrisi itu sendiri, dan kemungkinan terjadinya penundaan pembedahan sebagai akibatnya.

Rekomendasi tingkat B

Terapi dukungan gizi tidak diberikan secara rutin sebagai pendamping kemoterapi. Terapi dukungan gizi tidak diberikan secara rutin kepada pasien yang menjalani radiasi pada kepala, leher, abdomen, ataupun pelvis. Terapi dukungan gizi secara paliatif pada pasien kanker stadium akhir jarang diindikasikan secara rutin, kecuali pada pasien yang

7.2 Dukungan Terapi pada Pasien Kanker

Pasien kaheksia kanker memerlukan multimodalitas terapi. Selain terapi pembedahan, kemoterapi, dan terapi radiasi, beberapa hal dapat memberikan manfaat bagi pasien kanker, utamanya untuk mencegah kondisi kaheksia refrakter.

7.2.1 Farmakoterapi

7.2.1.1 Progestin

Dua jenis progestin dapat bermanfaat dalam mengurangi kaheksia pada pasien kanker, yaitu megestrol asetat (MA) dan medroksiprogesteron asetat (MPA). Menurut studi meta-analisis MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan berat badan pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup penderita.^{9,10} Dosis optimal penggunaan MA adalah sebesar 480–800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap apabila selama dua minggu tidak memberikan efek optimal. Efek

samping penggunaan MA dan MPA adalah tromboemboli, hiperglikemia, hipertensi, impotensi, *vaginal spotting*, edema perifer, alopesia, dan insufisiensi adrenal.⁹

7.2.1.2 Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksia dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien. Pada pasien kanker terminal, kortikosteroid diberikan sebagai terapi paliatif untuk memberi rasa “lebih segar” yang tidak berefek menurunkan tingkat mortalitas. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping, sehingga sebaiknya pemberian kortikosteroid tidak lebih dari dua minggu dan hanya untuk pasien kanker preterminal.¹¹⁻¹³

7.2.1.3 Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan berat badan pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa.¹⁰

7.2.1.4 *Moisturising Spray/ Moisturizing Gel*

Pemberian formula pelembab diperlukan untuk membantu keseimbangan cairan oral dan memberikan sensasi basah pada mukosa mulut.

7.2.1.5 Chlorhexidine 0,2%

Obat kumur yang dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri pada mulut adalah chlorhexidine 0,2%.

7.2.1.6 Antiemetik

Obat ini digunakan sebagai anti mual dan muntah pada pasien kanker, tergantung sediaan yang digunakan, misalnya golongan antagonis reseptor serotonin (5HT3), antihistamin, kortikosteroid, antagonis reseptor neurokinin-1 (NK1), antagonis reseptor dopamin, dan benzodiazepin.¹⁴

7.2.1.7 Vitamin B, D, K, Asam Folat, dan Kalsium

Pasien kanker otak seringkali memerlukan obat anti kejang yang memiliki interaksi dengan vitamin dan mineral, yaitu vitamin D, K, asam folat, dan kalsium, yang dapat menyebabkan gangguan mineralisasi tulang dan osteoporosis serta gangguan profil lipid. Pasien harus mendapatkan suplementasi vitamin dan mineral tersebut, misalnya pada pasien yang mendapat fenitoin, disarankan pemberian asam folat sebesar 1 mg/hari. Perlu diperhatikan bahwa kalsium dapat menurunkan bioavailabilitas fenitoin, sehingga suplementasi harus diberikan dua jam sebelum atau setelah pemberian fenitoin.¹⁵

7.2.2 Nutrisi¹⁶

Kebutuhan energi pada pasien adalah 30-35 kkal/kg BB Pasien *bed ridden* : 20-25 kkal/kg BB. Pada pasien obesitas perhitungan kebutuhan energi menggunakan berat badan aktual. Kebutuhan protein sebesar 1.2-2 g/kgBB/perhari Kebutuhan lemak: 25-30% dari kalori total. Sementara kebutuhan karbohidrat adalah sisa dari perhitungan protein dan lemak

7.2.2.1 Jalur Pemberian Nutrisi¹⁴

Pilihan pertama pemberian nutrisi melalui jalur oral. Pemberian nutrisi oral merupakan pilihan pertama setelah pembedahan. Apabila asupan belum adekuat dapat diberikan *oral nutritional supplementation* hingga asupan optimal.

Bila 10-14 hari asupan kurang dari 60% dari kebutuhan, maka indikasi pemberian enteral. Pemberian enteral jangka pendek(<4-6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat.

Nutrisi parenteral digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal misalnya perdarahan masif saluran cerna, diare berat, obstruksi usus total atau mekanik, malabsorpsi berat.

Pemberian edukasi nutrisi dapat meningkatkan kualitas hidup dan memperlambat toksisitas radiasi pada pasien kanker kolorektal dibandingkan pemberian diet biasa dengan atau tanpa suplemen nutrisi.¹⁷

7.2.2.2 Nutrien Spesifik

7.2.2.2.1 *Branched-chain Amino Acids (BCAA)*

BCAA merupakan kumpulan tiga asam amino esensial yang memiliki struktur berupa rantai cabang; yaitu leusin, isoleusin, dan valin. BCAA merupakan regulator sintesis dan degradasi protein, sekaligus merupakan prekursor sumber energi kunci untuk jaringan otot, dengan berperan sebagai prekursor sintesis glutamin dan alanin. Oksidasi BCAA merupakan proses yang penting untuk menyediakan energi bagi otot, dan berfungsi sebagai mekanisme kompensasi atas konsumsi energi yang tinggi untuk mengimbangi imbang protein yang negatif akibat proses inflamasi kronis akibat kanker. Dalam keadaan normal oksidasi BCAA memberikan 6-7% energi bagi otot, namun pada kondisi katabolik berat suplai energi ini dapat mencapai 20%. Oleh karena itu, penyediaan BCAA yang cukup sangat penting untuk pasien kanker.¹⁸

BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki nafsu makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano (1996).¹⁹ Bahan makanan sumber BCAA yaitu putih telur, protein hewani, kacang kedelai.

7.2.2.2.2 *Omega-3 fatty acids (asam lemak omega-3)*

Asam lemak omega-3 dapat mendorong produksi *prostaglandin* PGE3 dan *leukotriene* LTE5, sehingga kondisi imunitas pasien membaik dan respons inflamasi akan berkurang. Asam lemak omega-3 juga menurunkan produksi PGE3 dan LTE4. Secara keseluruhan, efek asam lemak omega-3 adalah menurunkan jumlah sitokin proinflamasi pada pasien kanker yang mengalami kaheksia. Efek ini tetap ada pada saat asam lemak omega-3 dikombinasikan dengan obat penghambat *cyclooxygenase* (COX)-2. Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu

mempertahankan berat badan dan memperlambat kecepatan penurunan berat badan, meskipun tidak menambah berat badan pasien. Konsumsi harian asam lemak omega-3 yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara dengan 2 gram asam eikosapentaenoat (*eicosapentaenoic acid*, EPA).^{1,17} Bahan makanan sumber Omega-3 fatty acids yaitu minyak dari ikan laut dan suplemen yang mengandung Omega-3.

7.2.2.2.3 Arginin, glutamin, dan asam nukleat

Makanan formula khusus yang mengandung arginin, RNA (*ribonucleic acid*, asam ribonukleat), dan asam lemak omega-3 telah terbukti dapat memperbaiki daya tahan tubuh dan prognosis dari pasien kanker.^{20,21} Meskipun demikian, penelitian yang membuktikan hal tersebut tidak dimaksudkan untuk menilai seberapa besar perbaikan yang dihasilkan; melainkan lebih ditujukan untuk menentukan kapan waktu yang paling baik untuk memulai terapi nutrisi enteral yang dimaksud.¹

Menurut panduan ASPEN 2009, the U.S. *Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy* telah membuat suatu rekomendasi terkait dengan penggunaan makanan formula khusus yang mengandung arginin, glutamin, RNA, dan kombinasinya dengan asam lemak omega-3 untuk pasien yang menjalani pembedahan. Jika pasien sudah mengalami malnutrisi sebelum menjalani pembedahan pada kepala dan leher, maka suplementasi nutrisi yang diberikan 5-7 hari sebelum pembedahan dapat memberikan manfaat.²²

Sedangkan untuk suplemen yang diberikan secara tunggal, penelitian terhadap pemberian suplemen arginintunggal atau glutamintunggal masih terbatas, sehingga belum dapat dibuat rekomendasi untuk suplemen tersebut.^{20,23} Bahan makanan sumber Arginin yaitu kacang-kacangan.

7.2.2.2.4 Fructooligosaccharide (FOS) dan probiotik

FOS merupakan suatu prebiotik yang merupakan bahan makanan untuk probiotik (bakteri flora normal usus). Beberapa penelitian *in vitro* dan penelitian pada hewan membuktikan bahwa sejumlah mikroorganisme dari bakteri flora normal usus dapat memengaruhi karsinogenesis (bersifat protektif bagi tubuh pejamu terhadap aktivitas zat-zat karsinogenik). Mekanisme bagaimana efek ini dapat timbul masih dalam tahap hipotesis. Diduga bahwa efek protektif ini terjadi lewat inhibisi bakteri secara

langsung, ataupun karena bakteri tertentu dapat menginaktivasi sejumlah zat karsinogen. Namun efek ini belum terbukti secara klinis.²⁴

Rekomendasi tingkat A

Formula enteral untuk memperbaiki imunitas pasien kanker (yang terdiri atas arginin, glutamin, asam nukleat, dan asam lemak esensial) dapat memberi manfaat pada pasien malnutrisi yang menjalani operasi besar terkait kanker.

Rekomendasi Tingkat B

Suplementasi asam lemak omega-3 dapat membantu menstabilisasi berat badan pada pasien kanker yang mengalami penurunan berat badan *unintentional* dan progresif.

Rekomendasi Tingkat C

Suplementasi dengan BCAA dapat membantu memberikan suplai energi protein pada pasien kanker, sekaligus membantu memperbaiki nafsu makan.

Rekomendasi Tingkat E

Manfaat pemberian prebiotik dan probiotik untuk kesehatan cerna pada pasien kanker lebih sekadar untuk menjaga kesehatan saluran cerna. Namun manfaatnya untuk mencegah karsinogenesis masih belum terbukti.

7.3 Anjuran Asupan Gizi untuk Pasien Kanker

Menurut *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, berikut adalah anjuran asupan gizi untuk pasien kanker.^{11,19}

Rekomendasi tingkat B

Kebutuhan asupan kalori pasien kanker adalah 30-35 kkal/kgBB/hari. Kebutuhan asam amino pasien kanker adalah 1,2-2 gram/kgBB/hari, dengan peningkatan kebutuhan terutama terhadap asam amino rantai cabang (BCAA), yang terdiri atas valin, leusin, dan isoleusin. Energi dari lemak mencakup 30-50% dari total energi yang dibutuhkan, dengan peningkatan kebutuhan terutama terhadap asam lemak omega-3.

Daftar Pustaka

1. August DA, Huhmann MB, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33(5): 472-

- 500.
2. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*.2005;9(suppl 2):S39-S50.
 3. Donohue CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011; doi:10.155/2011/601434.
 4. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Sleek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition- An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40
 5. Cancer Cachexia Hub. About cancer cachexia [Internet]. 2014 [accessed 2014 Feb 14]. Available from: <http://www.cancercachexia.com/about-cancer-cachexia>
 6. Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer. 36th ESPEN Congress 2014.
 7. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*.1991;325(8):525-32.
 8. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, Wu ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(15):2441-4.
 9. Ruiz GV, Lopez-Briz E, Corbonell Sanchis R, Gonzalez Parales JL, Bort-Marti S. Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review). *The Cochrane Library* 2013, issue 3.
 10. Arends J. Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy. ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: llnutrition.com/mod_ill/TOPIC26/m_264.pdf
 11. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care* 2010;16:129-37
 12. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010; 2:27-38.
 13. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Baracos V, Fearon K. Clinical practice guideline on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. Aachen: Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative: 2010.
 14. Wisner W, Berger A. Practical management of chemotherapy-induced

- nausea and vomiting. *Oncology* 2005;19:1-14; Ettinger DS, Kloth DD, Noonan K, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Antiemesis. Version 2:2006
15. Pronsky ZM. Food-Medication Interaction. 13th ed. Birchrunville, PA: Food-Medication Interaction;2004:96, 96, 251, 254
 16. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Non Surgical Oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245– 59.
 17. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit of colorectal cancer patients: long-term follow-up of randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1346–53.
 18. Choudry HA, Pan M, Karinch AM, Souba WW. Branched-chain amino acid- enriched nutritional support in surgical and cancer patients. *J Nutr* 2006; 136: 314S- 318S.
 19. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.*1996; 88:550-2.
 20. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immuno-metabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery.* 2002; 132(5):805-814.
 21. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery.* 1992; 112(1):56-67.
 22. de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Aller R. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(11):1505-1508.
 23. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2):323-332.
 24. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000; 130:396S-402S.

