



PANDUAN PENATALAKSANAAN KANKER NASOFARING

KOMITE PENANGGULANGAN KANKER NASIONAL





KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

PANDUAN PENATALAKSANAAN

KANKER NASOFARING

Disetujui oleh :

Perhimpunan Dokter Spesialis Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Indonesia (PERHATI-KL)

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (PERHOMPEDIN)

Ikatan Ahli Patologi Anatomi Indonesia (IAPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Fisik & Rehabilitasi Indonesia (PERDOSRI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia (PDGKI)

DAFTAR KONTRIBUTOR

Dr Marlinda Adham, PhD, SpTHT-KL(K)

Prof DR Dr Soehartati Gondhowiardjo, SpRad(K)OnkRad

Dr Ratna Soediro, SpOnkRad

Dr Zakifman Jack, SpPD-KHOM

Dr Lisnawati, SpPA(K)

Fiastuti Witjaksono, Dr. dr., MSc, MS, SpGK(K)

Nurul Ratna Mutu Manikam, dr., MGizi, SpGK

Lily Indriani Octovia, MT, dr., MGizi, SpGK

Siti Annisa Nuhonni, dr., Sp.KFR(K)

Indriani, dr., Sp.KFR(K)

Kumara Bakti Hera Pratiwi, dr., Sp.KFR(K)

KATA PENGANTAR

PENYANGKALAN

Panduan Penatalaksanaan ini merupakan panduan yang dibuat berdasarkan data dan konsensus para kontributor terhadap tata laksana saat ini yang dapat diterima. Panduan 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 Panduan ini bukan merupakan standar pelayanan medis yang baku. Para klinisi diharapkan tetap harus mengutamakan kondisi dan pilihan pasien dan keluarga dalam mengaplikasikan Panduan ini.

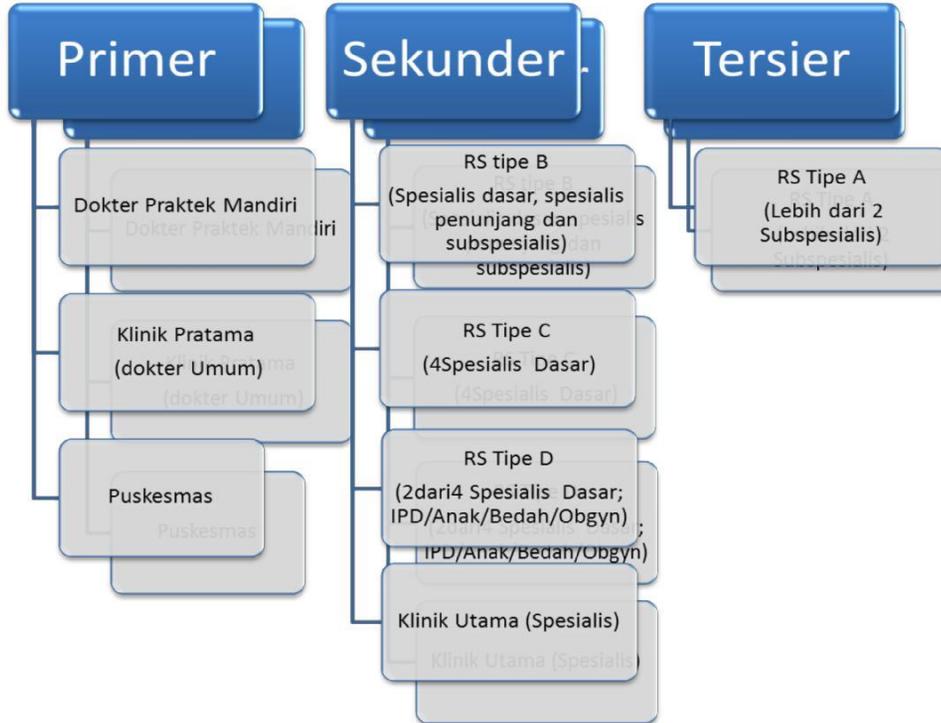
Apabila terdapat keraguan, para klinisi diharapkan tetap menggunakan penilaian klinis independen dalam kondisi keadaan klinis individual yang bervariasi dan bila diperlukan dapat melakukan konsultasi sebelum melakukan suatu tindakan perawatan terhadap pasien.

Panduan 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.

KLASIFIKASI TINGKAT PELAYANAN

KLASIFIKASI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN BERDASAR TINGKAT PELAYANAN KLASIFIKASI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN BERDASAR TINGKAT PELAYANAN



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 Praktek 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

Lembar Persetujuan Perhimpunan.....	iii	<i>Follow-up</i>	6
Daftar Kontributor.....	iv	PROGNOSIS	7
Kata Pengantar	v	LAMPIRAN	
Penyangkalan	vi	Lampiran 1. Algoritma Diagnosis KNF	8
Klasifikasi Tingkat Pelayanan.....	vii	Lampiran 2. Algoritma Penatalaksanaan KNF	9
Daftar Isi.....	viii	Lampiran 3. Prinsip Radioterapi	10
		Lampiran 4. Prinsip Radioterapi Paliatif	14
PENGERTIAN.....	1	Lampiran 5. Prinsip Kemoterapi	16
EPIDEMIOLOGI	1	Lampiran 6. Penapisan Malnutrisi dan Kaheksia.....	25
FAKTOR RISIKO.....	1	Lampiran 7. Tatalaksana Nutrisi Umum	27
PENAPISAN.....	1	Lampiran 8. Tatalaksana Nutrisi Khusus	30
DIAGNOSIS		Lampiran 9. Prinsip Tatalaksana Rehabilitasi Medik.....	31
Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	1	Lampiran 10. Manifestasi Psikiatrik	37
Pemeriksaan Radiologi	2	KEPUSTAKAAN	39
Pemeriksaan Patologi Anatomi	2		
Pemeriksaan Laboratorium	3		
Diagnosis Banding	3		
STADIUM	3		
TATALAKSANA			
Radioterapi.....	4		
Obat-obatan Simptomatik.....	4		
Kemoterapi.....	4		
Dukungan Nutrisi.....	5		
Prinsip Rehabilitasi Medik Pasien Kanker Nasofaring.....	5		
Edukasi	6		

PENGERTIAN

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan karsinoma yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung), yang menunjukkan bukti adanya diferensiasi skuamosa mikroskopik ringan atau ultrastruktur.¹

EPIDEMIOLOGI

- Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker leher rahim, dan kanker paru.²
- Berdasarkan GLOBOCAN 2012.³
 - 87.000 kasus baru nasofaring muncul setiap tahunnya (dengan 61.000 kasus baru terjadi pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan)
 - 51.000 kematian akibat KNF (36.000 pada laki-laki, dan 15.000 pada perempuan)
- KNF terutama ditemukan pada pria usia produktif (perbandingan pasien pria dan wanita adalah 2,18:1) dan 60% pasien berusia antara 25 hingga 60 tahun.⁴
- Angka kejadian tertinggi di dunia terdapat di propinsi Cina Tenggara yakni sebesar 40 - 50 kasus kanker nasofaring diantara 100.000 penduduk. Kanker nasofaring sangat jarang ditemukan di daerah Eropa dan Amerika Utara dengan angka kejadian sekitar <1/100.000 penduduk.⁴

FAKTOR RISIKO

1. Jenis Kelamin Wanita³
2. Ras Asia dan Afrika Utara⁴
3. Umur 30 – 50 tahun⁵
4. Makanan yang diawetkan⁴
5. Infeksi Virus Epstein-Barr⁴

6. Riwayat keluarga.⁶
7. Faktor Gen HLA (*Human Leokcyte Antigen*) dan Genetik^{4, 7}
8. Merokok⁷
9. Minum Alkohol⁸

Faktor Proteksi

Mengonsumsi buah-buahan dan sayuran terbukti dapat mengurangi risiko terjadinya KNF.^{4,9}

PENAPISAN

Serologi IgA VCA/IgA EA sebagai tumor marker (penanda tumor) diambil dari darah tepi dan/atau *Brushing* Nasofaring (*DNA Load Viral*). Pemeriksaan ini tidak berperan dalam penegakkan diagnosis tetapi dilakukan sebagai skrining dan data dasar untuk evaluasi pengobatan.⁵

DIAGNOSIS

1. Anamnesis

Gejala yang muncul dapat berupa telinga terasa penuh, tinnitus, otalgia, hidung tersumbat, lendir bercampur darah. Pada stadium lanjut dapat ditemukan benjolan pada leher, terjadi gangguan saraf, diplopa, dan neuralgia trigeminal (saraf III, IV, V, VI).

2. Pemeriksaan Fisik

- Dilakukan pemeriksaan status generalis dan status lokalis.
- Pemeriksaan nasofaring:
 - Rinoskopi posterior
 - Nasofaringoskop (*fiber / rigid*)
 - Laringoskopi
- Pemeriksaan nasoendoskopi dengan NBI (*Narrow Band Imaging*) digunakan untuk skrining, melihat mukosa dengan

kecurigaan kanker nasofaring, panduan lokasi biopsi, dan *follow up* terapi pada kasus-kasus dengan dugaan residu dan residif.

3. Pemeriksaan Radiologik

a. CT Scan

Pemeriksaan radiologik berupa CT scan nasofaring mulai setinggi sinus frontalis sampai dengan klavikula, potongan koronal, aksial, dan sagital, tanpa dan dengan kontras. Teknik pemberian kontras dengan injector 1-2cc/kgBB, delay time 1 menit. CT berguna untuk melihat tumor primer dan penyebaran ke jaringan sekitarnya serta penyebaran kelenjar getah bening regional.

b. USG abdomen

Untuk menilai metastasis organ-organ intra abdomen. Apabila dapat keraguan pada kelainan yang ditemukan dapat dilanjutkan dengan CT Scan Abdomen dengan kontras.

c. Foto Thoraks

Untuk melihat adanya nodul di paru atau apabila dicurigai adanya kelainan maka dilanjutkan dengan CT Scan Thoraks dengan kontras.

d. Bone Scan

Untuk melihat metastasis tulang.

Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut diatas untuk menentukan TNM.

4. Pemeriksaan Patologi Anatomik

- Diagnosis pasti berdasarkan pemeriksaan PA dari **biopsi nasofaring** BUKAN dari Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJH) atau biopsi insisional/eksisional kelenjar getah bening leher.
- Dilakukan dengan tang biopsi lewat hidung atau mulut dengan tuntunan rinoskopi posterior atau tuntunan nasofaringoskopi rigid/fiber.

Pelaporan diagnosis karsinoma nasofaring berdasarkan kriteria WHO¹ yaitu:

1. Karsinoma Sel Skuamosa Berkeratin (WHO 1)
2. Karsinoma Tidak Berkeratin:
 - a. Berdiferensiasi (WHO 2)
 - b. Tidak Berdiferensiasi (WHO 3)
3. Karsinoma Basaloid Skuamosa

Malignant epithelial tumors		Soft tissue neoplasms	
Nasopharyngeal carcinoma	8170	Nasopharyngeal angiosarcoma	9180
Basaloid squamous carcinoma	8171		
Epithelioid squamous cell carcinoma	8172	Nonmalignant tumors	
Squamous cell carcinoma	8173	Angioma	
Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma	8174	Diffuse large B-cell lymphoma	9601
Salivary gland type carcinoma	8175	Diffuse large B-cell lymphoma	9602
		Follicular dendritic cell sarcoma/lymphoma	9603
		Translocation plasma cell myeloma	9604
Benign epithelial tumors		Tumors of bone and cartilage	
Polyp		Chondroma	8176
Schneiderian cyst polyps	8177		
Squamous papilloma	8178	Secondary tumors	
Cystic pituitary adenoma	8179		
Salivary gland benign tumor			
Craniochordoma	8180		

Reprinting code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) and the Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED-CT). Secondary is coded 0 for benign tumor, 1 for malignant tumor, and 2 for metastasis or anaplastic behavior.

Eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum jika:

1. Dari biopsi dengan anestesi lokal tidak didapatkan hasil yang positif sedangkan gejala dan tanda yang ditemukan menunjukkan ciri karsinoma nasofaring.
2. *Unknown Primary Cancer*

Prosedur ini dapat langsung dikerjakan pada:

- a) Penderita anak
 - b) Penderita dengan keadaan umum kurang baik
 - c) Keadaan trismus sehingga nasofaring tidak dapat diperiksa.
 - d) Penderita yang tidak kooperatif
 - e) Penderita yang laringnya terlampau sensitif
3. Dari CT Scan paska kemoradiasi/ CT ditemukan kecurigaan residu / rekuren, dengan Nasoendoskopi Nasofaring menonjol.

Biopsi Aspirasi Jarum Halus Kelenjar Leher

Pembesaran kelenjar leher yang diduga keras sebagai metastasis tumor ganas nasofaring yaitu, internal jugular chain superior, posterior cervical triangle node, dan supraclavicular node jangan di biopsi terlebih dulu sebelum ditemukan tumor induknya. Yang mungkin dilakukan adalah Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJH).

Pemeriksaan Laboratorium

- Hematologik : darah perifer lengkap, LED, hitung jenis.
- Alkali fosfatase, LDH
- SGPT – SGOT

DIAGNOSIS BANDING

1. Limfoma Malignum
2. Proses non keganasan (TB kelenjar)
3. Metastasis (tumor sekunder)

KLASIFIKASI STADIUM

Klasifikasi TNM (AJCC, Edisi 7, 2010) ¹⁰

Tumor Primer (T)	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal
T2	Tumor dengan perluasan ke parafaringeal
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial dan atau keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau dengan perluasan ke fossa infratemporal / masticator space

KGB regional (N)	
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis unilateral di KGB, 6 cm atau kurang di atas fossa supraklavikula
N2	Metastasis bilateral di KGB, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar di atas fosa supraklavikula
N3	Metastasis di KGB, ukuran > 6 cm
N3a	Ukuran >6cm
N3b	Perluasan ke fosa supraklavikula

Metastasis Jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Pengelompokan Stadium (*Stage Grouping*)

Pengelompokan Stadium

		Tis	T1	T2	T3	T4
M0	N0	0	I	II	III	IVA
	N1		II	II	III	IVA
	N2		III	III	III	IVA
	N3		IVB	IVB	IVB	IVB
M1		IVC	IVC	IVC	IVC	

TATALAKSANA

Terapi dapat mencakup radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya, dan didukung dengan terapi simptomatik sesuai dengan gejala.

Pedoman Modalitas Terapi pada KNF ^{10,11}			
Stadium dini	Stadium I (T1N0M0)	Radiasi saja	Rekomendasi II, A
Stadium intermediet	Stadium II (T1-2, N1-2, M0)	Kemoradiasi konkuren	I, B
Stadium lokal lanjut	Stadium III, IVA, IVB (T3-4, N0-3, M0)	Kemoradiasi konkuren +/- kemoterapi adjuvan	I, A
Perencanaan terapi radiasi problematik (tumor yang berbatasan dengan organ at risk, mis: kiasma optikum)	Stadium IVA, IVB (T4 atau N3)	Kemoterapi induksi, diikuti dengan kemoradiasi konkuren	II, B

Radioterapi

Pemberian radioterapi dalam bentuk IMRT lebih terpilih dibandingkan dengan 3D-CRT. Pedoman pemberian dosis dan perencanaan organ yang berisiko dapat dilihat pada lampiran.

Obat-obatan Simptomatik

- Reaksi akut pada mukosa mulut, berupa nyeri untuk mengunyah dan menelan → obat kumur yang mengandung antiseptik dan astringent, (diberikan 3-4 sehari).
- Tanda-tanda moniliiasis → antimikotik.
- Nyeri menelan → anestesi lokal
- Nausea, anoreksia → terapi simptomatik.

Kemoterapi

Kombinasi kemoradiasi sebagai radiosensitizer terutama diberikan pada pasien dengan T2-T4 dan N1-N3. Kemoterapi sebagai radiosensitizer diberikan preparat platinum based 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap minggu sekali 2,5 sampai 3 jam sebelum dilakukan radiasi. Kemoterapi kombinasi/dosis penuh dapat diberikan pada N3 > 6 cm sebagai neoadjuvan dan adjuvan setiap 3 minggu sekali, dan dapat juga diberikan pada kasus rekuren/metastatik.

Terapi sistemik pada Karsinoma Nasofaring adalah dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvan, yaitu Cisplatin + RT diikuti dengan Cisplatin/5-FU atau Carboplatin/5-FU. Dosis preparat platinum based 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap seminggu sekali.

Terapi sistemik pada Karsinoma Nasofaring kasus Rekuren/Metastatik:

- Terapi Kombinasi

- Cisplatin or carboplatin + docetaxel or paclitaxel
- Cisplatin/5-FU
- Carboplatin
- Cisplatin/gemcitabine
- Gemcitabine
- Taxans + Patinum +5FU
- Terapi Tunggal
- Cisplatin
- Carboplatin
- Paclitaxel
- Docetaxel
- 5-FU
- Methotrexate
- Gemcitabine
- Capecitabine

Dukungan Nutrisi

Pasien karsinoma nasofaring (KNF) sering mengalami malnutrisi (35%) dan malnutrisi berat (6,7%).¹² Prevalensi kaheksia pada kanker kepala-leher (termasuk KNF) dapat mencapai 67%. Malnutrisi dan kaheksia dapat mempengaruhi respons terapi kualitas hidup, dan kesintasan pasien.¹³ Pasien KNF juga sering mengalami efek samping terapi, berupa mukositis, xerostomia, mual, muntah, diare, disgeusia, dan lain-lain. Berbagai kondisi tersebut dapat meningkatkan meningkatkan stres metabolisme, sehingga pasien perlu mendapatkan tatalaksana nutrisi secara optimal.

Pada anak dengan karsinoma nasofaring, efek samping yang sering ditimbulkan ialah kehilangan nafsu makan, perubahan indra perasa, penurunan sistim kekebalan, muntah, diare, gangguan saluran cerna lainnya seringkali berakibat terhadap jumlah asupan makronutrien dan mikronutrien yang diperlukan pada anak. Para penyintas perlu

mendapatkan edukasi dan terapi gizi untuk meningkatkan keluaran klinis dan kualitas hidup pasien.¹⁴

Tatalaksana Nutrisi Umum

Penatalaksanaan nutrisi secara umum terdiri atas:

1. Pemberian nutrisi optimal (lihat lampiran)
2. Pemberian farmakoterapi (lihat lampiran)

Tatalaksana Nutrisi Khusus

Pasien kanker nasofaring dapat mengalami gangguan saluran cerna, berupa mukositis oral, diare, konstipasi, atau mual-muntah akibat tindakan pembedahan serta kemo- dan /atau radio-terapi. Tatalaksana khusus pada kondisi tersebut, diberikan sesuai dengan kondisi pasien.

^{15,16}

Rekomendasi tingkat A

- Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol.
- Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada pasien kanker selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik dan metabolisme tubuh (Rekomendasi tingkat A).^{14,17}
- Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari sedentari

Rehabilitasi Medik Pasien Kanker Nasofaring

Rehabilitasi medik bertujuan untuk mengoptimalkan 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 tingkat tahapan & pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker: preventif, restorasi, suportif atau paliatif.^{18,19,20}

Edukasi

Hal-hal yang perlu diedukasikan kepada pasien telah dibahas dalam subbab sebelumnya. Berikut ini adalah rangkuman mengenai hal-hal yang penting untuk diedukasikan kepada pasien.

Topik Edukasi kepada Pasien	
Kondisi	Informasi dan Anjuran saat Edukasi
1. Radioterapi	<ul style="list-style-type: none"> Efek samping radiasi akut yang dapat muncul (xerostomia, gangguan menelan, nyeri saat menelan), maupun lanjut (fibrosis, mulut kering, dsb) Anjuran untuk selalu menjaga kebersihan mulut dan perawatan kulit (area radiasi) selama terapi
2. Kemoterapi	<ul style="list-style-type: none"> Efek samping kemoterapi yang mungkin muncul (mual, muntah, dsb)
3. Nutrisi	<ul style="list-style-type: none"> Edukasi jumlah nutrisi, jenis dan cara pemberian nutrisi sesuai dengan kebutuhan
4. Metastasis pada tulang	<ul style="list-style-type: none"> Kemungkinan fraktur patologis sehingga pada pasien yang berisiko diedukasi untuk berhati-hati saat aktivitas atau mobilisasi.

	<ul style="list-style-type: none"> Mobilisasi menggunakan alat fiksasi eksternal dan/atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap
5. Lainnya	<ul style="list-style-type: none"> Anjuran untuk kontrol rutin pasca pengobatan Anjuran untuk menjaga pola hidup yang sehat

FOLLOW UP

Kontrol rutin dilakukan meliputi konsultasi & pemeriksaan fisik:

Tahun 1 : setiap 1-3 bulan

Tahun 2 : setiap 2-6 bulan

Tahun 3-5 : setiap 4-8 bulan

> 5 tahun : setiap 12 bulan

Follow-up imaging terapi kuratif dilakukan minimal 3 bulan pasca terapi:

a. MRI dengan kontras sekuens T1, T2, Fatsat, DWI + ADC

b. Bone Scan untuk menilai respons terapi terhadap lesi metastasis tulang.

Follow Up Terapi Paliatif (dengan terapi kemoterapi); follow-up dengan CT Scan pada siklus pertengahan terapi untuk melihat respon kemoterapi terhadap tumor.

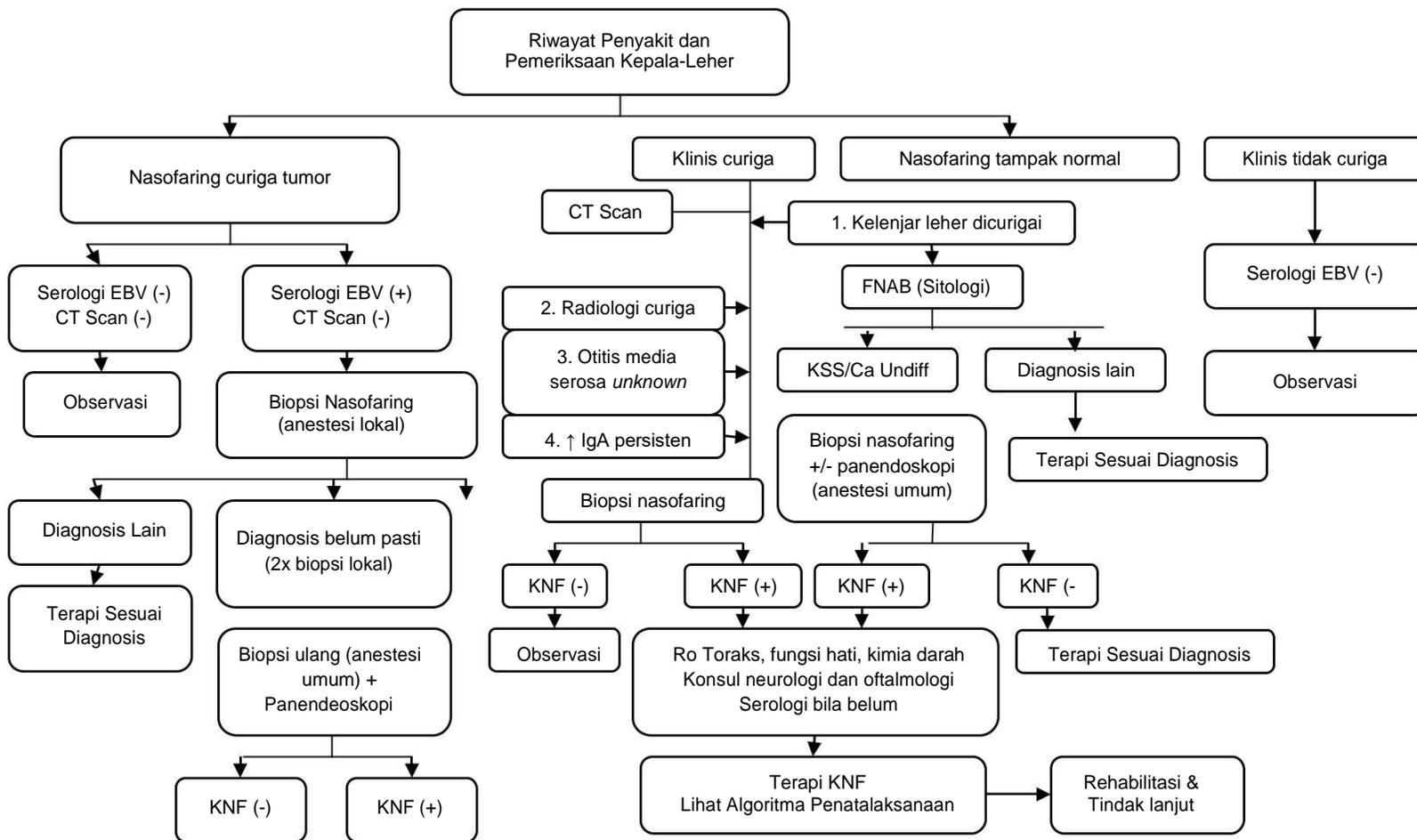
PROGNOSIS DAN KESINTASAN

Prognosis pasien dengan KNF dapat sangat berbeda antara subkelompok yang satu dengan subkelompok yang lain. Penelitian tentang faktor-faktor yang dapat memengaruhi prognosis masih terus berlangsung hingga saat ini. Kebanyakan faktor-faktor prognosis bersifat genetik ataupun molekuler. klinik (pemeriksaan fisik maupun penunjang).

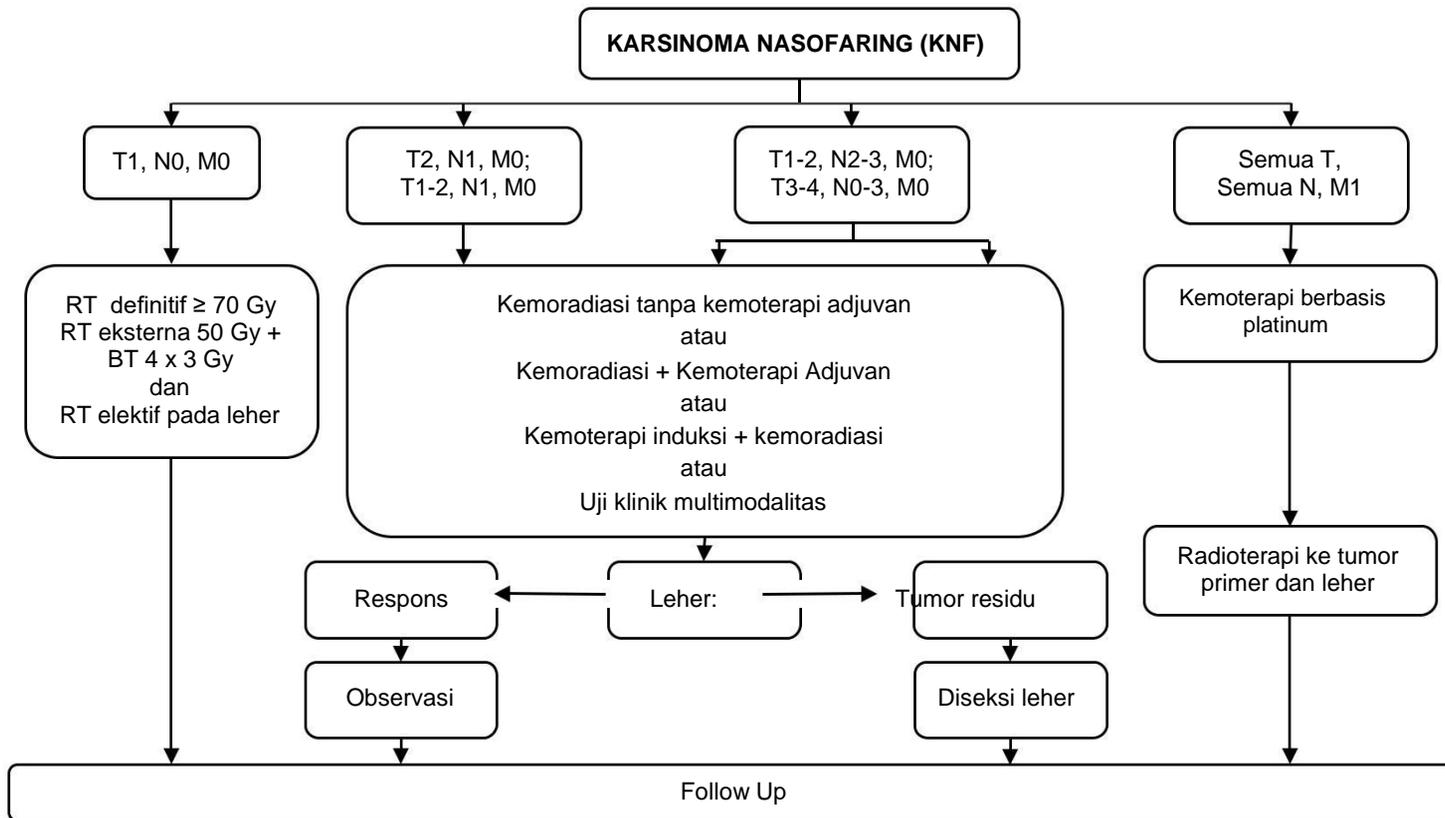
Sampai saat ini belum ada uji meta analisis yang menggabungkan angka kesintasan dari berbagai studi yang telah ada.

Prognosis pada pasien keganasan paling sering dinyatakan sebagai kesintasan 5 tahun. Menurut AJCC tahun 2010, kesintasan relatif 5-tahun pada pasien dengan KNF Stadium I hingga IV secara berturut-turut sebesar 72%, 64%, 62%, dan 38%.²¹

Lampiran 1. Algoritma Diagnosis KNF ⁵



Lampiran 2. Algoritma Penatalaksanaan KNF



LAMPIRAN 3. PRINSIP RADIOTERAPI

Radiasi Eksterna

Radiasi konvensional 2D

Radiasi dapat diberikan dengan lapangan radiasi plan parallel laterolateral dan supraklavikula. Batas-batas lapangan penyinaran meliputi daerah tumor primer dan sekitarnya/ potensi penjaralan per kontinuitatum, serta kelenjar getah bening regional (kelenjar leher sepanjang jugular serta sternokleidomastoideus dan supraklavikula). Dosis radiasi total 66-70 Gy, 2 Gy/fraksi, dengan blok medulla spinalis setelah 40 Gy. Untuk kelenjar getah bening leher positif dilanjutkan dengan booster elektron hingga mencapai total dosis target.

Radiasi Konformal 3 Dimensi dan IMRT

Target radiasi

Pendefinisian target radiasi 3 dimensi harus berdasarkan terminologi *International Commission on Radiation Units and Measurements - 50* (ICRU-50); yaitu *gross tumor volume* (GTV), *clinical target volume* (CTV) dan *planning target volume* (PTV).

Proses simulator dengan CT-Scan, pasien diposisikan dalam posisi supine, dengan fiksasi masker termoplastik untuk imobilisasi kepala dan leher, termasuk bahu. Pemberian kontras intravena sangat membantu dalam mendelineasi GTV, terutama pada kelenjar getah bening. Fusi dengan modalitas pencitraan lain seperti MRI dapat dilakukan, lebih baik dengan yang ketebalan *slice*-nya minimal 3 mm. Basis kranii (clivus dan nervus intrakranial) sangat baik bila dilihat dengan MRI. *Marrow infiltration* paling baik dilihat pada sekuens MRI T1- non kontras.

Target volume mencakup GTV dan CTV. Pada teknik IMRT, CTV dapat dibedakan menjadi 2 atau lebih, terkait *gross disease*, *high risk*, atau *low risk*.

CTV 70 yang mencakup gross disease dan CTV 59,4 yang mencakup *high risk region*), serta PTV sebagai berikut :

1. Volume Target pada daerah *Gross Disease*

a. GTV70 (70 Gy):

GTV: Seluruh gross disease berdasarkan CT, MRI, informasi klinis, dan temuan endoskopik. Kelenjar getah bening positif tumor didefinisikan sebagai KGB berukuran > 1 cm atau KGB dengan sentral nekrosis. Untuk membedakan, GTV pada lokasi primer dinamai GTV P dan GTV pada KGB disebut GTV N.

b. CTV70 (70 Gy): biasanya sama dengan GTV70 (tidak perlu menambahkan margin). Jika margin dibutuhkan akibat ketidakpastian *gross disease*, dapat ditambahkan 5 mm sehingga $GTV70 + 5 \text{ mm} = CTV70$. Pada daerah sekitar batang otak dan medulla spinalis, batas 1 mm dianggap cukup, disebabkan perlu untuk melindungi struktur jaringan normal kritis. Jika tumor melibatkan satu sisi, yang mana pasien dapat terancam mengalami kebutaan sebagai akibat dari terapi, maka perlu dilakukan *informed consent* dan lakukan pembatasan dosis pada kiasma optikum, untuk melindungi

struktur optik kontralateral. *Gross disease* pada KGB retrofaring harus mendapatkan dosis 70 Gy.

- c. PTV70 (70 Gy): CTV70 + 3-5 mm, bergantung kepada tingkat kenyamanan pengaturan posisi pasien sehari-hari. Untuk daerah sekitar batang otak dan medulla spinalis, batas 1 mm masih diperbolehkan.
2. Volume target pada daerah subklinis risiko tinggi (*High Risk*).
 - a. CTV59,4 (59,4 Gy) : CTV59,4 harus mencakup seluruh daerah GTV70.
Primer: seluruh nasofaring (termasuk seluruh palatum molle), clivus, basis kranii (termasuk foramen ovale, tempat nervus V.3 berada), fossa pterygoid, spasium parafaring, sinus sphenoid, 1/3 posterior sinus maksilaris (mencakup fossa pterigopalatina, tempat nervus V.2 berada), sinus ethmoid posterior, sinus kavernosus pada kasus T3-4.
Leher: KGB retrofaring, level IB-V bilateral. Level IB dapat dikeluarkan apabila pasien N0.
 - b. PTV 59,4 (59,4 Gy): CTV 59,4 + 3-5 mm, bergantung kepada tingkat kenyamanan pengaturan posisi pasien sehari-hari, namun bisa sekecil 1 mm pada daerah dekat jaringan kritis normal.
 3. Volume target pada daerah subklinis risiko rendah (*Low Risk*).
 - a. PTV 54 (54 Gy): pada kasus N0 atau leher bawah (Level IV dan VB). Daerah leher anterior bawah dapat juga menggunakan teknik konvensional (AP atau AP=PA). Daerah ini berisiko rendah sehingga dosis dapat diturunkan menjadi 50 Gy.

Dosis radioterapi

Dosis radioterapi kuratif definitif tanpa kemoterapi adalah (NCCN, kategori 2A):

- PTV risiko tinggi (tumor primer dan KGB positif, termasuk kemungkinan infiltrasi subklinis pada tumor primer dan KGB risiko tinggi) : 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) sampai 70 Gy (1,8-2 Gy/fraksi)
- PTV risiko rendah hingga menengah (lokasi yang dicurigai terjadi penyebaran subklinis) : 44-50 Gy (2 Gy/fraksi) sampai 54-63 Gy (1.6-1,8 Gy/fraksi)

Dosis radioterapi konkuren kemoterapi (kemoradiasi) adalah (NCCN, kategori 2A) :

- PTV risiko tinggi : 70 Gy (1,8-2 Gy/fraksi)
- PTV risiko rendah hingga menengah: 44-50 Gy (2 Gy/fraksi) sampai 54-63 Gy (1.6-1,8 Gy/fraksi). Jika menggunakan teknik 3DCRT, dosis direkomendasikan 44-50 Gy, jika menggunakan IMRT dapat diberikan 54-53 Gy.

Selain persepsian dosis, yang perlu diperhatikan adalah dosis jaringan sehat sekitarnya. Deliniasi organ sehat harus mengacu kepada pedoman dari *Radiation Therapy Oncology Grup* (RTOG)1605

Prinsip Pemberian Radioterapi ¹¹

RT Definitif

PTV

- Risiko tinggi: tumor primer dan KGB terkait (mencakup infiltrasi lokal subklinik pada lokasi primer dan level KGB yang berisiko tinggi)
 - 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) hingga 70-70,2 Gy (1,8 – 2,0Gy/fraksi); setiap hari Senin-Jumat dalam 6-7 minggu

- 69,96 Gy (2,12 Gy/fraksi) setiap hari Senin-Jumat dalam 6-7 minggu
- Risiko rendah hingga sedang: lokasi yang dicurigai mengalami penyebaran subklinik
 - 44-50 Gy (2,0 Gy/fraksi) hingga 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraksi).

Kemoradiasi konkuren

PTV

- Risiko tinggi: biasanya 70-70,2 Gy (1,8-2,0 Gy/fraksi); setiap hari Senin-Jumat dalam 7 minggu
- Risiko rendah hingga sedang: 44-50 Gy (2,0 Gy/fraksi) hingga 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraksi)

IMRT lebih terpilih dibandingkan dengan 3D-CRT pada KNF untuk meminimalkan dosis pada struktur kritikal

Mandibula dan Temporo Mandibula Joint	70 Gy, jika tidak mungkin, pastikan dosis 75 Gy tidak lebih dari 1 cc	
Pleksus Brakialis	Dosis maksimal 66 Gy	
Kavum Oris (tak termasuk PTV)	Rerata (mean) dose kurang dari 40 Gy	
Tiap Koklea	Tidak lebih dari 5% mendapat 55 Gy atau lebih	
Mata	Dosis maksimal 50 Gy	
Lensa	Dosis maksimal 25 Gy	
Laring Glottis	Dosis maksimal 45 Gy	
Esofagus, faring pasca krikoid	Dosis maksimal 45 Gy	

Pedoman Dosis Radioterapi pada PRV

Organ	Batasan Dosis	Batasan Dosis di PRV*
Batang Otak	Dosis maksimal 54 Gy	Tidak lebih dari 1% melebihi 60 Gy
Medula Spinalis	Dosis maksimal 45 Gy	Tidak lebih dari 1% melebihi 50 Gy
Nervus Optik, Kiasma Optik	Dosis maksimal 50 Gy	Dosis maksimal 54 Gy

Ket (*) : PRV = *Planning Organ At Risk Volume*

Penggunaan teknik IMRT telah menunjukkan penurunan dari toksisitas kronis pada kasus karsinoma orofaring, sinus paranasal, dan nasofaring dengan adanya penurunan dosis pada kelenjar-kelenjar ludah, lobus temporal, struktur pendengaran (termasuk koklea), dan struktur optik.

3D *Conformal Radiotherapy*/IMRT juga dapat diindikasikan untuk tindakan radiasi:

- Sebagai *booster* tumor primer
- Kasus residif
- Sebagai pengganti tindakan brakhiterapi

Untuk IMRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Electronic Portal Image Devices* (EPID) untuk 5 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

Untuk 3D-CRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan EPID untuk 3 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

Brakhiterapi

- Cara brakhiterapi nasofaring adalah dengan menggunakan aplikator Levendag dengan menggunakan sumber radiasi Ir 192 HDR. Dilakukan tindakan anestesi lokal atau anestesi umum.

Rekomendasi A

Penggunaan teknik IMRT pada radiasi kanker nasofaring, bilamana memungkinkan, lebih direkomendasikan dibanding teknik 3D-CRT ataupun 2D konvensional mengingat teknik tersebut dapat meminimalisir toksisitas terhadap organ kritis yang terletak berdekatan.

- Dengan guide NGT 100 cm dengan penampang + 2 mm dimasukkan melalui hidung dan keluar dari mulut. Dengan guide ini dipasang aplikator lavendag lalu difiksasi.
- Pasang aplikator kedua, pasang *dummy*, buat foto AP dan Lateral. Dosis ditentukan pada daerah nasofaring, daerah organ kritis lainnya dihitung dan diusahakan dosis jangan melebihi dosis toleransi jaringan sehat

LAMPIRAN 4. PRINSIP RADIOTERAPI PALIATIF

Pemberian radiasi dengan tujuan paliatif dapat diberikan pada kasus stadium lanjut dimana tujuan kuratif sudah tidak dapat dipertimbangkan lagi.

Pada stadium lanjut (M1), radioterapi lokoregional dapat diberikan dengan setting kuratif pada pasien dengan metastasis pada daerah terbatas atau dengan beban tumor yang rendah, atau pada pasien dengan gejala pada daerah lokal primer dan KGB, dengan tujuan mengurangi gejala selama toksisitas radiasi masih dapat ditoleransi. Pada stadium lanjut ini, radioterapi dapat diberikan pasca pemberian kemoterapi berbasis platinum atau konkuren dengan kemoterapi (kemoradiasi) (NCCN Kategori 2A).

Radioterapi paliatif diberikan pada kanker nasofaring yang sudah bermetastases jauh, misalnya ke tulang, dan menimbulkan rasa nyeri. Tujuan paliatif diberikan untuk meredakan gejala sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien. Radioterapi pada tatalaksana metastases tulang merupakan salah satu modalitas terapi selain imobilisasi dengan korset atau tindakan bedah, bisfosfonat, terapi hormonal, terapi target Cetuximab dan Nimotuzumab, terapi radionuklir dan kemoterapi.

Radioterapi pada metastases tulang dapat diberikan atas indikasi:

- Nyeri.
- Ancaman fraktur kompresi yang sudah distabilisasi.
- Menghambat kekambuhan pasca operasi reseksi.

Target Radiasi

Target radiasi dapat dibagi menjadi 2 yaitu, radioterapi konvensional 2 dimensi yang menggunakan penanda tulang (bony landmark) dan radioterapi konformal 3 dimensi yang menggunakan terminologi International Commission on Radiation Units and Measurements - 50 (ICRU-50); yaitu gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) dan planning target volume (PTV).

Radioterapi konvensional mendefinisikan target radiasi dari lesi yang menyerap radiofarmaka disertai nyeri kemudian memberikan jarak 1 ruas vertebrae ke atas dan ke bawah. Untuk batas lateral, diberikan jarak 0.5 cm dari pedikel vertebrae.

Radioterapi 3D-CRT pada metastases tulang.

GTV: Lesi osteolitik atau osteoplastik dan juga massa jaringan lunak.
CTV: Korpus, pedikel, lamina dari vertebrae yang terlibat, disertai jaringan lunak yang terlibat dan diberi jarak 0.5 cm, tanpa memasukkan usus dan lemak.

PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

Dosis

Dosis yang diberikan pada radioterapi paliatif * adalah:

- 1 fraksi x 8 Gy
- 5 fraksi x 4 Gy
- 10 fraksi x 3 Gy
- 15 fraksi x 2.5 Gy

*Dosis ini dapat berubah menurut pertimbangan Dokter sesuai dengan kondisi masing-masing pasien.

Yang perlu diperhatikan dalam radioterapi paliatif pada vertebrae adalah batasan dosis untuk medulla spinalis dan organ sekitar. Organ sekitar yang perlu diperhatikan adalah ginjal, terutama bila diberikan pengaturan berkas sinar yang kompleks. Untuk dosis toleransi jaringan sehat dapat mengacu kepada pedoman *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC).

Teknik Radioterapi Eksterna

Teknik yang dapat digunakan adalah

- Radioterapi konvensional 2 dimensi
- Radioterapi konformal 3 dimensi
- Stereotactic body radiotherapy (SBRT)*

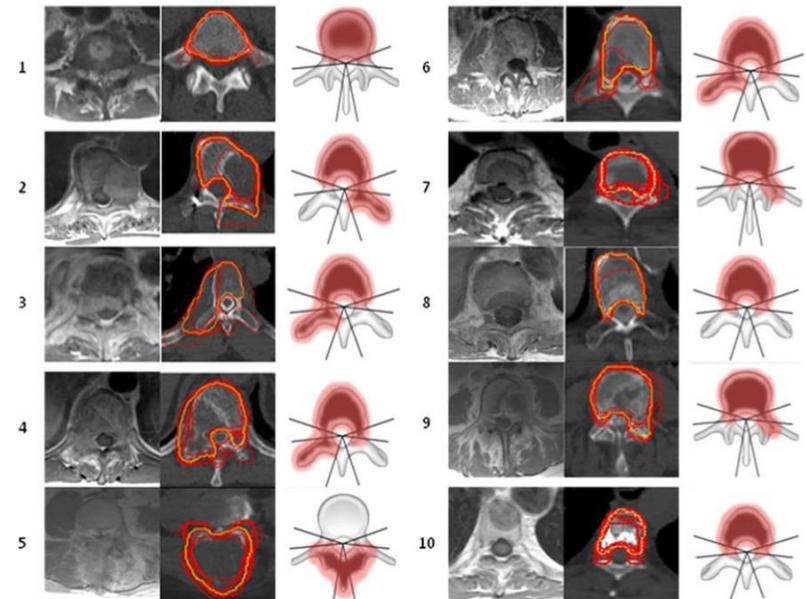
* SBRT biasanya diberikan pada kasus oligo metastases dengan lesi tunggal pada vertebrae atau maksimal 2 ruas. Dosis yang diberikan adalah 16 Gy dalam fraksi tunggal. Kriteria untuk dilakukan SBRT dapat dilihat di bawah ini.

Characteristic	Inclusion	Exclusion
Radiographic	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal or paraspinous metastasis by MRI (50, 51) 2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved (50–53) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal MRI cannot be completed for any reason (50, 51) 2) Epidural compression of spinal cord or cauda equina 3) Spinal canal compromise >25% (58) 4) Unstable spine requiring surgical stabilization (50, 51, 54, 57) 5) Tumor location within 5 mm of spinal cord or cauda equina (50, 51) (relative*)
Patient	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age ≥ 18 y (50, 54) 2) KPS of ≥ 40–50 (50, 51, 54, 55) 3) Medically inoperable (or patient refused surgery) (50, 51) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Active connective tissue disease (50) 2) Worsening or progressive neurologic deficit (50–52, 57) 3) Inability to lie flat on table for SBRT (50–52)
Tumor	<ol style="list-style-type: none"> 1) Histologic proof of malignancy (50, 51, 56) 2) Biopsy of spine lesion if first suspected metastasis (50, 51) 3) Oligometastatic or bone only metastatic disease (50) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Radiosensitive histology such as MM⁵⁰⁻⁵² 2) Extraspinal disease not eligible for further treatment⁵¹
Previous treatment	Any of the following: <ol style="list-style-type: none"> 1) Previous EBRT <45-Gy total dose 2) Failure of previous surgery to that spinal level (50–52) 3) Presence of gross residual disease after surgery 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Previous SBRT to same level 2) Systemic radionuclide delivery within 30 days before SBRT (50–52) 3) EBRT within 90 days before SBRT (50–52) 4) Chemotherapy within 30 days of SBRT (50–53)

Pedoman deliniasi pada SBRT adalah sebagai berikut:

Target volume	Guidelines
GTV	<ul style="list-style-type: none"> • Contour gross tumor using all available imaging • Include epidural and paraspinous components of tumor
CTV	<ul style="list-style-type: none"> • Include abnormal marrow signal suspicious for microscopic invasion • Include bony CTV expansion to account for subclinical spread • Should contain GTV • Circumferential CTVs encircling the cord should be avoided except in rare instances where the vertebral body, bilateral pedicles/lamina, and spinous process are all involved or when there is extensive metastatic disease along the circumference of the epidural space without spinal cord compression
PTV	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform expansion around CTV • CTV to PTV margin ≤ 3 mm • Modified at dural margin and adjacent critical structures to allow spacing at discretion of the treating physician unless GTV compromised • Never overlaps with cord • Should contain entire GTV and CTV

Abbreviations: CTV = clinical target volume; GTV = gross tumor volume; PTV = planning target volume.



LAMPIRAN 5. PRINSIP KEMOTERAPI

Prinsip Kemoterapi (1)

Adapun regimen kemoterapi yang dapat diberikan adalah

1. Cisplatin Mingguan-Radioterapi
2. Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil
3. 5-Fluorouracil-Cisplatin
4. Methotrexate
6. Paclitaxel-Cisplatin
7. Capecitabine
8. Cisplatin-Radioterapi + Ajuvan Cisplatin-Fluorouracil
9. Gemcitabine-Cisplatin

Obat-obatan Simptomatik

1. Keluhan yang biasa timbul saat sedang diradiasi terutama adalah akibat reaksi akut pada mukosa mulut, berupa nyeri untuk mengunyah dan menelan.
2. Keluhan ini dapat dikurangi dengan obat kumur yang mengandung tanda septik dan adstringent, (diberikan 3 – 4 sehari). Bila ada tandatanda moniliasis, dapat diberikan antimikotik.
3. Pemberian obat-obat yang mengandung anestesi lokal dapat mengurangi keluhan nyeri menelan.
4. Sedangkan untuk keluhan umum, misalnya nausea, anoreksia dan sebagainya dapat diberikan terapi simptomatik.
5. Radioterapi juga diberikan pada kasus metastasis untuk tulang, paru, hati, dan otak.

Prinsip Kemoterapi (2)

A. Nama regimen	CISPLATIN mingguan-RADIOTERAPI	
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lokal lanjut	Tujuan kuratif
<p>Regimen Kemoterapi <u>Regimen cisplatin mingguan + radioterapi</u> – salah satu regimen kanker kepala dan leher yang efektif dengan efek samping yang relatif rendah.</p> <p>Penggunaan Rasional Untuk kanker kepala dan leher, stadium lokal lanjut yang tidak dapat direseksi.</p>		
B. Efek samping		
<u>Efek samping yang paling sering terjadi :</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Mual muntah • Nefrotoksiksisitas • Neurotoksiksisitas dan ototoksiksisitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Myelosupresi dan infeksi • Stomatitis • Fatigue 	
C. Hal-hal yang harus diperhatikan		
<p>Koordinasi dengan bagian radioterapi merupakan hal penting yang harus dikerjakan sebelum memulai program terapi dengan regimen ini. Selain itu, selama terapi sangat penting untuk mengedukasi penderita agar mempertahankan asupan makanan dan cairan cukup untuk mengurangi risiko terjadinya mukositis yang berat. Pemasangan selang nasogastrik sejak awal perlu dipertimbangkan untuk mempertahankan asupan makanan dan minuman. Guna menghindari infeksi fokal dari gigi dan mulut, perlu dilakukan konsultasi perawatan kesehatan gigi mulut sebelum dimulai terapi kemoradiasi. Selain itu selama menjalani kemoradiasi, higiene oral perlu dijaga dengan cara menggunakan obat kumur secara teratur. Jenis obat kumur yang dapat digunakan adalah obat kumur yang mengandung salin, fluoride, dan larutan analgetik. Sukralfat topikal, dan nystatin topikal juga dapat dipakai untuk mengurangi derajat mukositis. Penderita disarankan untuk banyak mengunyah permen karet tanpa gula guna mengurangi beratnya xerostomia kronik pasca radiasi.</p>		
D. Catatan		
<p>Meskipun regimen ini relatif aman digunakan, efek samping yang berat tetap mungkin terjadi terutama pada penderita dengan status performa yang kurang baik (ECOG 2, lihat Lampiran 1). Penderita dengan status performa kurang baik atau penderita yang status performanya menurun selama pengobatan, sebaiknya disarankan rawat inap agar dapat dilakukan monitor ketat untuk mencegah timbulnya efek samping yang berat. Penggunaan masker pelindung khusus selama radiasi sangat diperlukan untuk mengurangi beratnya efek samping. Selain efek samping akut juga sering dijumpai efek samping kronik terutama berupa xerostomia yang sering dikeluhkan penderita karena akan berpengaruh terhadap nafsu makan dan pada akhirnya akan menyebabkan penurunan kualitas hidup. Efek samping kronik lain yang sering terjadi adalah osteoradikulonekrosis yang menyebabkan tanggalnya gigi. Pemeriksaan gigi dan mulut sebelum pengobatan akan menurunkan risiko timbulnya efek samping ini.</p>		

Prinsip Kemoterapi (3)

A. Nama regimen	DOCETAXEL-CISPLATIN-5-FLUOROURACIL	
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lokal lanjut	Induksi / neoajuvan Tujuan kuratif
<p>Regimen Kemoterapi <u>Regimen docetaxel-cisplatin-5FU</u>: sering disebut dengan regimen TPF, merupakan regimen standar baru yang mulai banyak digunakan di beberapa pusat onkologi di dunia.</p> <p>Penggunaan Rasional Terapi induksi/neoajuvan kanker kepala dan leher, stadium lokal lanjut yang tidak dapat direseksi.</p>		
<p>B. Efek samping</p>		
<p>Regimen 5FU bolus memiliki efek myelosupresi dan gastrointestinal lebih besar namun lebih sedikit <i>hand-foot syndrome</i>, dibanding infus kontinyu. <u>Efek samping yang paling sering terjadi</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myelosupresi • Mual muntah • Demam, reaksi hipersensitivitas • Retensi cairan • Neuropati (ototoksisitas) • Stomatitis • Nefrotoksisitas • <i>Hand-foot syndrome</i> 		
<p>C. Catatan</p>		
<p>Regimen TPF sekarang ini banyak digunakan sebagai terapi induksi/neoajuvan standar kanker kepala dan leher stadium lokal lanjut yang tidak dapat direseksi menggantikan regimen klasik PF (cisplatin-5FU), karena efikasinya yang lebih baik serta profil efek sampingnya yang lebih ditoleransi oleh penderita. Regimen TPF diberikan sebanyak 4 siklus dan dalam 4-7 minggu sesudah kemoterapi selesai, terapi dilanjutkan dengan radioterapi atau kemoradioterapi konkuren. Median OS kombinasi TPF + radioterapi adalah 18,8 bulan, sedangkan median OS untuk kombinasi TPF + konkuren kemoradioterapi adalah 71 bulan.</p>		

Prinsip Kemoterapi (4)

A. Nama regimen	5-FLUOROURACIL-CISPLATIN	
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lanjut (metastasis atau rekuren)	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi <u>Regimen 5-FU-cisplatin:</u> sering disebut regimen klasik karena paling lama dan paling luas digunakan sebagai terapi standar kanker kepala dan leher stadium lanjut.		
Penggunaan Rasional Terapi induksi untuk penderita kanker kepala dan leher rekuren dan/atau metastasis.		
B. Efek samping Regimen bolus 5FU memiliki efek myelosupresi dan gastrointestinal lebih besar namun lebih sedikit <i>handfoot syndrome</i> , dibanding infus kontinyu 5FU. <u>Efek samping yang paling sering terjadi :</u> <ul style="list-style-type: none">• Mual muntah• Nefrotoksiksisitas• Neuropati (ototoksiksisitas)• Myelosupresi• Stomatitis• <i>Hand-foot syndrome</i>		
C. Pemberian obat dan hal-hal yang perlu diperhatikan <u>Cisplatin</u> Efek samping utama cisplatin adalah nefrotoksik yang sangat berkaitan dengan fungsi ginjal sebelum terapi, sehingga penting untuk selalu memonitor fungsi ginjal sebelum, selama dan sesudah terapi. Hidrasi yang adekuat adalah kunci utama untuk mereduksi kemungkinan terjadinya gagal ginjal. <u>5FU</u> 5FU dapat dilarutkan dalam NaCl 0,9% ataupun D5%. 5FU yang sudah dilarutkan dalam NS atau D5% stabil dalam 96 jam pada suhu kamar.		
D. Catatan Regimen 5FU-cisplatin sering menyebabkan efek samping grade 3/4 berupa trombositopenia, nausea, vomitus, stomatitis dan penurunan pendengaran. Mortalitas yang berhubungan dengan toksisitas obat terjadi pada kurang lebih 5% penderita. Beratnya efek samping dari regimen ini merupakan salah satu faktor yang menyebabkan penderita putus berobat. Beberapa cara dilakukan untuk menurunkan toksisitas regimen ini antara lain yaitu: mengurangi dosis cisplatin maupun dosis 5FU atau memberikan cisplatin dalam dosis terbagi selama beberapa hari. Di beberapa pusat onkologi, kedudukan regimen 5FU-cisplatin sebagai terapi standar telah diganti dengan regimen TPF.		

Prinsip Kemoterapi (5)

A. Nama regimen	METHOTREXATE	
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lanjut (metastasis atau rekuren)	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi		
Regimen methotrexate: merupakan salah satu regimen klasik yang digunakan di banyak pusat onkologi.		
Penggunaan Rasional		
Terapi untuk penderita kanker kepala dan leher rekuren dan/atau metastasis, biasanya digunakan sebagai terapi lini kedua bagi mereka yang gagal dengan dengan regimen berbasis platinum atau terapi lini pertama pada penderita yang tidak dapat mentoleransi terapi kombinasi cisplatin-5FU.		
B. Efek samping		
Efek samping yang paling sering terjadi:		
<ul style="list-style-type: none"> • Mual muntah • Myelosupresi • Stomatitis • Diare 	<ul style="list-style-type: none"> • Toksisitas paru (jarang) • Radiation recall reaction (jarang) • Nefrotoksisitas (jarang) • Hepatotoksisitas (jarang) 	
C. Pemberian obat dan hal yang perlu diperhatikan		
Beberapa efek samping methotrexate yang jarang terjadi (frekuensi 1%-10%) tetapi dapat bersifat berat adalah toksisitas hepar, renal dan paru. Toksisitas hepar berhubungan dengan dosis kumulatif dan penggunaan jangka panjang. Bentuk toksisitas dapat berupa fibrosis atau sirosis hati. Toksisitas ginjal berat yang menyebabkan gagal ginjal akut, terutama terjadi pada pemberian methotrexate dosis tinggi. Pneumonitis yang berpotensi fatal dapat terjadi kapan saja dan tidak berhubungan dengan tingginya dosis. Bila terjadi gejala-gejala toksisitas, berikan leucovorin dengan dosis 10-15 mg/m ² tiap 6 jam untuk 8 atau 10 kali pemberian. Regimen methotrexate < 100 mg/m ² jarang membutuhkan leucovorin.		
D. Catatan		
Regimen methotrexate monoterapi mempunyai risiko toksisitas rendah dan tingkat respon 10-15%. Tidak ada perbedaan <i>survival</i> dengan regimen 5FU dan cisplatin.		

Prinsip Kemoterapi (6)

A. Nama regimen	PACLITAXEL-CISPLATIN	
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lanjut (metastasis atau rekuren)	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi Regimen paclitaxel-cisplatin: merupakan alternatif regimencisplatin/5FU.		
Penggunaan Rasional Sebagai terapi lini pertama atau kedua kanker kepala dan leher rekuren atau metastasis.		
B. Catatan		
Regimen paclitaxel-cisplatin merupakan alternatif dari regimen cisplatin-5FU. Efikasi kedua regimen ini dalam hal survival adalah sama. Dibandingkan dengan regimen cisplatin-5FU, regimen paclitaxel-cisplatin lebih praktis karena hanya diberikan 1 hari.		

Prinsip Kemoterapi (7)

A. Nama regimen	CAPECITABINE	
Jenis kanker	Kanker nasofaring metastasis/rekuren	Tujuan paliatif
<p>Regimen Kemoterapi Regimen capecitabine tunggal/monoterapi merupakan salah satu agen kemoterapi yang aktif pada kanker nasofaring stadium metastasis atau rekuren.</p> <p>Penggunaan Rasional Terapi lini pertama/dua kanker nasofaring stadium metastasis/rekuren.</p>		
B. Efek samping		
<p><u>Efek samping yang paling sering terjadi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hand-foot syndrome</i> • Stomatitis • Diare • Hiperbilirubinemia 		
C. Pemberian obat dan hal yang perlu diperhatikan		
<p>Capecitabine diberikan oral, sesudah atau pada waktu makan, ditelan utuh tidak boleh dibelah atau digerus. Pada penderita dengan kesulitan menelan, capecitabine dapat diberikan dengan cara dibiarkan larut dalam aqua 100-200 cc dan kemudian larutan yang mengandung capecitabine diminum. Efek samping utama capecitabine adalah <i>hand-foot syndrome</i> (HFS), sehingga penting untuk memberitahu penderita sebelum pengobatan dimulai untuk menggunakan sabun yang lembut, menghindari kontak langsung dengan deterjen serta selalu menggunakan krim, terutama yang mengandung urea, pada telapak tangan dan kaki.</p>		
D. Catatan		
<p>Capecitabine monoterapi merupakan salah satu pilihan terapi kanker nasofaring stadium metastasis/rekuren, terutama untuk penderita usia lanjut (70 tahun atau lebih) atau penderita dengan status performa yang kurang baik. Suatu uji klinis fase II pada 17 penderita kanker nasofaring stadium metastasis atau rekuren yang pernah diterapi dengan regimen berbasis platinum menunjukkan capecitabine monoterapi menghasilkan <i>response rate</i> sebesar 23,5%, <i>median time to progression</i> 4,9 bulan dan <i>1-year survival rate</i> 35%. Pada penderita kanker nasofaring yang belum pernah mendapat kemoterapi, kombinasi terapi cisplatin 100 mg/m² hari 1 + capecitabine 2500 mg/m² hari 1-14, siklus 21 hari menghasilkan <i>overall response rate</i> 54%, dengan <i>median time to progression</i> 7, 2 bulan dan <i>1-years survival rate</i> 73%.</p>		

Prinsip Kemoterapi (8)

A. Nama regimen	CISPLATIN-RADIOTERAPI + ajuvan CISPLATIN-FLUOROURACIL	
Jenis kanker	Kanker nasofaring stadium lokal lanjut	Tujuan kuratif
Regimen Kemoterapi Regimen cisplatin-5FU + radioterapi: regimen ini sering disebut juga regimen Al-Sarraf, berdasarkan nama peneliti utama dari studi intergrup 0099, yang pertama kali mempublikasikan hasil pengobatan dengan metode ini.		
Penggunaan Rasional Kanker nasofaring stadium lokal lanjut.		
B. Efek samping		
Efek samping yang paling sering terjadi		
<ul style="list-style-type: none"> • Mual muntah • Nefrotoksisitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoksisitas dan ototoksisitas • Myelosupresi dan infeksi 	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatitis • Fatigue
C. Pemberian obat dan hal yang perlu diperhatikan		
Koordinasi dengan bagian radioterapi merupakan hal penting yang harus dikerjakan sebelum memulai program terapi dengan regimen ini. Penggunaan masker wajah khusus sangat diperlukan untuk menghindari/mengurangi efek samping radioterapi yang berat. Selain itu, selama terapi sangat penting untuk mengedukasi penderita agar mempertahankan asupan makanan dan cairan dalam jumlah yang cukup untuk mengurangi risiko terjadinya mukositis yang berat. Pemasangan selang nasogastrik sejak awal perlu dipertimbangkan untuk mempertahankan asupan makanan dan minuman. Guna menghindari infeksi fokal dari gigi dan mulut, perlu dilakukan konsultasi perawatan kesehatan gigi dan mulut sebelum terapi kemoradiasi dimulai. Selama menjalani kemoradiasi, higiene oral perlu dijaga dengan cara menggunakan obat kumur secara teratur. Jenis obat kumur yang dapat digunakan adalah obat kumur yang mengandung salin, fluoride, dan larutan analgetik. Sukralfat topikal, dan nystatin topikal juga dapat dipakai untuk mengurangi derajat mukositis. Penderita disarankan untuk banyak mengunyah permen karet tanpa gula guna mengurangi beratnya xerostomia kronik pasca radiasi.		
D. Catatan		
Skema regimen menurut Al-Saaraf et al ini merupakan terapi pertama pada kanker nasofaring stadium lokal lanjut yang terbukti memperbaiki <i>survival</i> dibandingkan dengan radioterapi melalui uji klinis fase III. Pada uji klinis fase III (Intergroup study 0099) tersebut, 147 penderita kanker nasofaring stadium lokal lanjut dirandomisasi menjadi 2 kelompok: salah satu kelompok mendapat regimen ini + radioterapi dan kelompok lain hanya mendapat radioterapi. Hasil penelitian menunjukkan kelompok penderita dengan kemo-radioterapi mempunyai <i>3-year progression-free survival rate</i> (69% vs 24%, $P < 0,001$) dan <i>3-year overall survival rate</i> (76% vs 46%; $P < 0,001$) yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang mendapat radioterapi saja. Meskipun regimen ini sangat efektif, umumnya regimen ini dianggap tidak <i>feasible</i> untuk dilakukan dalam praktik klinik sehari-hari, khususnya di negara-negara Asia yang merupakan daerah endemik untuk kanker nasofaring, karena efek sampingnya yang terlalu berat. Di negara-negara Asia, pengobatan pada penderita kanker nasofaring stadium lokal lanjut dilakukan dengan memodifikasi regimen ini, misalnya dengan memberikan cisplatin dalam dosis terbagi dengan jumlah dosis total sama atau dengan mereduksi dosis cisplatin. Di RSUP Dr Sardjito, kami menggunakan regimen cisplatin 40 mg/m ² mingguan bersamaan dengan radioterapi. Hasil studi metaanalisis menunjukkan pengobatan kemoradioterapi konkuren mempunyai efikasi yang lebih baik dari pada radioterapi saja, sehingga saat ini teknik pengobatan ini direkomendasikan sebagai terapi standar kanker nasofaring stadium lokal lanjut.		

Prinsip Kemoterapi (9)

A. Nama regimen		GEMCITABINE-CISPLATIN	
Jenis kanker		Kanker nasofaring stadium metastasis/rekuren	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi			
Regimen gemcitabine-cisplatin: merupakan alternatif regimen klasik cisplatin-5FU, terutama untuk kasus metastasis atau rekuren.			
Penggunaan Rasional			
Terapi lini pertama atau kedua kanker nasofaring stadium metastasis/rekuren.			
B. Efek samping			
<u>Efek samping yang paling sering terjadi:</u>		<u>Efek samping yang jarang terjadi namun dapat menjadi berat:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Myelosupresi, terutama trombositopenia • Rum • Edema dan/atau proteinuria • Mual muntah 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotoksisitas (ototoksisitas) • Nefrotoksisitas • Fatigue/asthenia/<i>flu-like syndrome</i> • Peningkatan transaminase 	<ul style="list-style-type: none"> • Keganasan sekunder • Pneumonitis • Sindrom hemolitik uremik 	
C. Pemberian obat dan hal yang perlu diperhatikan			
<u>Cisplatin</u>			
Efek samping utama cisplatin adalah nefrotoksik yang sangat berkaitan dengan fungsi ginjal sebelum terapi, sehingga penting untuk selalu memonitor fungsi ginjal sebelum, selama dan sesudah terapi. Hidrasi yang adekuat adalah kunci utama untuk mereduksi kemungkinan terjadinya gagal ginjal			
<u>Gemcitabine</u>			
Gemcitabine sebaiknya diberikan dengan infus cepat (habis dalam 30 menit), infus yang lebih lama akan meningkatkan risiko toksisitas, khususnya toksisitas hematologi			
D. Catatan			
Regimen gemcitabine-cisplatin digunakan sebagai terapi lini pertama/kedua kanker nasofaring stadium metastasis/rekuren di beberapa pusat onkologi dunia berdasarkan konsistensi hasil beberapa studi fase II yang menunjukkan regimen ini mempunyai efikasi yang baik dengan toksisitas yang relatif ringan. Pada uji klinis fase II kami dengan regimen ini pada kasus kanker nasofaring stadium lanjut diperoleh <i>overall response rate</i> 81% dengan <i>median progression-free survival</i> 15 bulan dan frekuensi toksisitas hematologi derajat 3/4 untuk anemia, leukopenia dan trombositopenia masing-masing adalah 1,7%, 9% dan 1,1%.			

LAMPIRAN 6. Penapisan Malnutrisi dan Kaheksia

Penapisan Gizi

Masalah nutrisi perlu mendapat perhatian serius dalam tatalaksana pasien kanker, sehingga harus dilakukan skrining dan diagnosis lebih lanjut.²² 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 adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien kanker dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Pada semua pasien kanker lanjut, disarankan untuk dilakukan skrining rutin untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat serta penilaian BB dan IMT, yang apabila berisiko, perlu dilakukan diagnosis lebih lanjut.¹⁷ Pada pasien anak, penting melakukan skrining risiko malnutrisi sejak awal diagnosis.

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tatalaksana nutrisi:

- Skrining gizi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin
- Skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien

- Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Rekomendasi tingkat A

- Direkomendasikan bahwa selama radioterapi pada kanker kepala-leher, saluran cerna bagian atas dan bawah, serta thoraks, harus dipastikan asupan nutrisi adekuat, melalui edukasi dan terapi gizi individual dan/atau dengan menggunakan ONS, untuk mencegah gangguan nutrisi, mempertahankan asupan adekuat, dan menghindari interupsi RT.

Rekomendasi tingkat A

- Disarankan untuk melakukan skrining rutin pada semua pasien kanker lanjut, baik yang menerima maupun tidak menerima terapi antikanker, untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat, penurunan BB dan IMT yang rendah, dan apabila berisiko, maka dilanjutkan dengan assessmen gizi

Diagnosis Malnutrisi dan Sindrom Kaheksia

Malnutrisi ditegakkan berdasarkan kriteria IMT WHO atau ESPEN 2015 (lihat lampiran).²³

Selain diagnosis malnutrisi, dapat ditegakkan diagnosis kaheksia apabila tersedia sarana dan prasarana yang memungkinkan. Kaheksia adalah suatu sindrom kehilangan massa otot, dengan ataupun tanpa lipolisis, yang tidak dapat dipulihkan dengan dukungan nutrisi konvensional, serta dapat menyebabkan gangguan fungsional progresif. Diagnosis kaheksia ditegakkan sesuai kriteria (lihat lampiran).²⁴

Sindrom kaheksia membutuhkan tatalaksana multidimensi yang melibatkan pemberian nutrisi optimal, farmakologi, dan aktivitas fisik. Pemberian nutrisi optimal pada pasien kaheksia perlu dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi pasien (lihat lampiran).²⁵

Kriteria Malnutrisi

Pilihan 1:

IMT < 18,5 kg/m²

atau

Pilihan 2:

Penurunan BB yang tidak direncanakan >10% dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan >5% dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu dari pilihan berikut:

1. IMT <20 kg/m² pada usia <70 tahun atau IMT <22 kg/m² pada usia ≥70 tahun
2. Fat free mass index (FFMI) <15 kg/m² untuk perempuan atau FFMI <17 kg/m² untuk laki-laki

Kriteria Sindrom Kaheksia²⁴

Adanya penurunan BB 5% dalam 12 bulan atau kurang
(atau IMT < 20 kg/m²)

Ditambah 3 dari 5 gejala berikut ini:

1. Berkurangnya kekuatan otot
2. *Fatigue*
3. Anoreksia
4. Indeks massa bebas lemak rendah
5. Laboratorium abnormal:
 - Peningkatan petanda inflamasi (IL-6 >4pg/dL, CRP >5 mg/L)
 - Anemia (Hb < 12g/dL)
 - Hipoalbuminemia (<3,2g/dL)

Berdasarkan kriteria diagnosis tersebut, dapat dijelaskan beberapa hal berikut ini:²⁴

1. *Fatigue* diartikan sebagai kelelahan fisik ataupun mental dan ketidakmampuan melakukan aktivitas fisik dengan intensitas dan performa sebaik sebelumnya.
2. Anoreksia diartikan sebagai asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang dari 20 kkal/kg BB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien.
3. Indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, diketahui dari:
 - Hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin, atau
 - Bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), diperoleh hasil pada laki-laki <7,25 kg/m² dan perempuan <5,45 kg/m².

LAMPIRAN 7. TATALAKSANA NUTRISI UMUM

1. Kebutuhan nutrisi umum ²⁶

a. Kebutuhan energi

Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek. ²⁷ Namun, apabila tidak tersedia, penentuan kebutuhan energi pada pasien kanker dapat dilakukan dengan formula standar, misalnya rumus Harris

Benedict yang ditambahkan dengan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu.

Penghitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus rule of thumb:

- Pasien ambulatory : 30-35 kkal/kg BB/hari
- Pasien bedridden : 20-25 kkal/kg BB/hari
- Pasien obesitas : menggunakan berat badan ideal

Pada pasien anak, penentuan kebutuhan, perhitungan dilakukan dengan rumus sebagai berikut:

- a. Pada kondisi sakit kritis, kalori yang harus dipenuhi dihitung berdasarkan rumus:

Resting energy expenditure (REE) x faktor stres x faktor aktivitas

- b. Pada kondisi tidak sakit kritis, perhitungan kebutuhan kalori dilakukan berdasarkan rumus:

Berat badan ideal x *Recommended daily allowance* (RDA) menurut usia tinggi

Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

Rekomendasi tingkat A

- Direkomendasikan, untuk tujuan praktis, bahwa kebutuhan energi total pasien kanker, jika tidak diukur secara individual, diasumsikan menjadi agak mirip dengan subyek sehat dan berkisar antara 25–30 kkal/ kg BB/hari
- Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat

b. Makronutrien

- Kebutuhan protein: 1,2-2,0 g/kg BB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.
- Kebutuhan lemak: 25-30% dari energi total
- 35-50% dari energi total untuk pasien kanker stadium lanjut dengan penurunan BB (rekomendasi tingkat A). ¹⁷
- Kebutuhan karbohidrat (KH) : sisa dari perhitungan protein dan lemak

c. Mikronutrien

Sampai saat ini, pemenuhan mikronutrien untuk pasien kanker hanya berdasarkan empiris saja, karena belum diketahui jumlah pasti kebutuhan mikronutrien untuk pasien kanker. ESPEN

menyatakan bahwa suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan sesuai dengan angka kecukupan gizi (AKG).

Rekomendasi tingkat A

- Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi

d. Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar: ^{28,29}

- Usia kurang dari 55 tahun : 30-40 mL/kgBB/hari
- Usia 55–65 tahun : 30 mL/kgBB/hari
- Usia lebih dari 65 tahun : 25 mL/kgBB/hari

Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien kanker yang menjalani radio- dan/atau kemo-terapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. ^{28,29}

Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

e. Nutrien spesifik

1. Branched-chain amino acids (BCAA)

- Dapat memperbaiki selera makan ³⁰
- Menurunkan insidens anoreksia ³¹
- Dijumpai pada putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, dan polong-polongan. ³²

2. Asam lemak omega-3

- Mempertahankan dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien.

- Anjuran asupan harian 2 gram asam eikosapentaenoat atau eicosapentaenoic acid (EPA). ³²
- Jika tidak memungkinkan untuk diberikan, pasien dapat dianjurkan untuk meningkatkan asupan bahan makanan sumber asam lemak omega-3, yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel, ikan teri, dan ikan lele. ³²

FARMAKOTERAPI PADA PASIEN ANOREKSIA

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal, yang meliputi pemberian obat-obatan sesuai dengan kondisi pasien di lapangan:

a. Progestin

- Dosis optimal MA sebesar 480–800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap apabila selama dua minggu tidak memberikan efek optimal. ³³

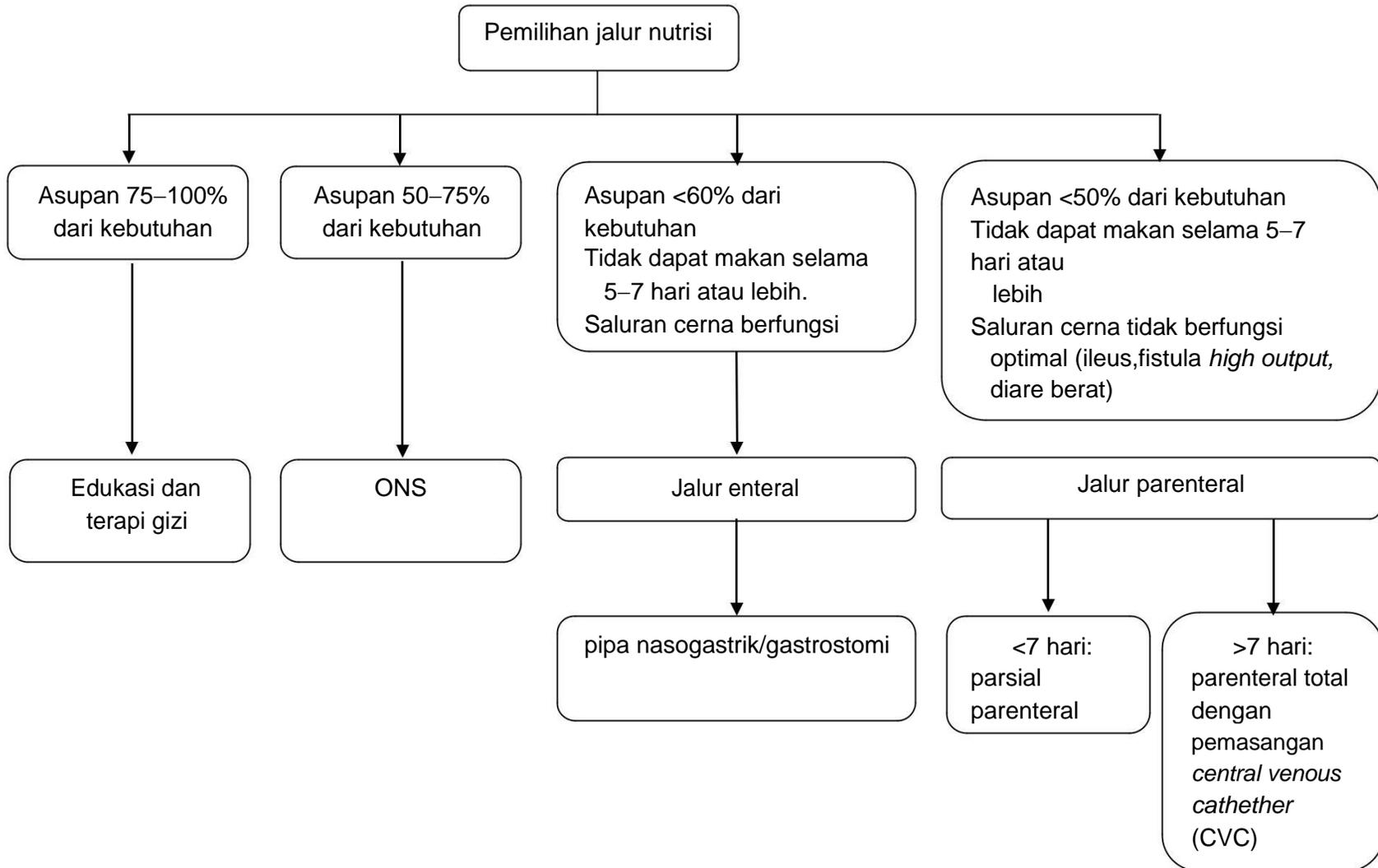
b. Kortikosteroid

- 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. ^{34,35,36}

c. Siproheptadin

Digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa (Rekomendasi tingkat E). ³³

Jalur pemberian nutrisi ²⁶



LAMPIRAN 8. TATALAKSANA NUTRISI KHUSUS

1. Mukositis oral³⁷
 - Antinyeri topical
 - Analgesik
 - Pembersih mulut
 - Obat kumur dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri pada mulut, seperti chlorhexidine 0,2%
 - Pemasangan pipa makanan

2. Nausea dan vomitus

- a. Edukasi dan terapi gizi
- b. Medikamentosa (antiemetik)

Antiemetik 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.³⁸

Berikan anti emetik 5-HT₃ antagonis (ondansetron) 8 mg atau 0,15 mg/kg BB (i.v) atau 16 mg (p.o). Jika keluhan menetap dapat ditambahkan deksametason. Pertimbangkan pemberian antiemetik IV secara kontinyu jika keluhan masih berlanjut.¹¹ Penanganan antiemetik dilakukan berdasarkan penyebabnya, yaitu:¹¹

Tabel 1. Pemberian antiemetik berdasarkan penyebab

Penyebab	Tatalaksana
Gastroparesis	Metokloperamid 4 x 5–10 mg (p.o), diberikan 30 menit sebelum makan
Obstruksi usus	Pembedahan, pemasangan NGT

atau PEG, nutrisi parenteral total

Obstruksi tumor abdomen, metastasis hati	karena intra – Dekompresi – <i>Endoscopic stenting</i> – Pemberian kortikosteroid, metokloperamid, penghambat pompa proton
Gastritis	– Penghambat pompa proton – H ₂ antagonis

3. Diare

- Hidrasi melalui oral dan intravena (IV) dilakukan untuk mengganti kehilangan cairan dan elektrolit
- Obat antidiare
- Suplementasi serat

4. Xerostomia

- *Moisturising spray/moisturizing gel*, untuk membantu keseimbangan cairan oral dan memberikan sensasi basah pada mukosa mulut.

5. Kembung

6. Konstipasi

- Suplemen serat
- Laksatif, terdiri atas golongan surfaktan (*stool softener*), lubrikan, salin, stimulan, hiperosmotik, prokinetik, dan antagonis reseptor opioid.

7. Disgeusia → edukasi dan terapi gizi

8. *Fatigue* → edukasi dan terapi gizi

LAMPIRAN 9. PRINSIP TATALAKSANA REHABILITASI MEDIK

Disabilitas pada Pasien Kanker Nasofaring

Kedokteran fisik dan rehabilitasi memerlukan konsep fungsi dan keterbatasan dalam penanganan pasien. Pada kanker nasofaring, penyakit dan penanganannya dapat menimbulkan gangguan fungsi pada manusia sebagai makhluk hidup seperti gangguan fisiologis, psikologis ataupun perilaku yang berpotensi mengakibatkan terjadinya keterbatasan dalam melakukan aktivitas (disabilitas) dan partisipasi sosial dalam kehidupan sehari-hari.

Nyeri, kelemahan umum, fatigue dan disabilitas seperti gangguan proses makan: menelan, komunikasi, dan mobilisasi umum terjadi, yang dapat disebabkan oleh kanker itu sendiri dan atau efek penanganannya: radiasi atau kemoterapi.³⁹ 25% gangguan nervus kranial sering ditemukan pada kanker nasofaring.⁴⁰

Disabilitas pascaradiasi umumnya berupa gangguan fungsi oral seperti nyeri; gangguan mobilitas organ oral, leher dan trismus; gangguan menelan dan bicara akibat dari adanya nyeri, gangguan produksi saliva, kebersihan organ oral, dan fibrosis jaringan, serta kelemahan otot.⁵ Nekrosis tulang juga dapat terjadi pada kasus lanjut radiasi. Pada kemoterapi gangguan menelan terjadi akibat dari terganggunya fungsi oral pada stomatitis dan xerostomia.⁴⁰

Keterbatasan Aktifitas

1. Nyeri akibat: massa tumor & progresivitas; pasca radiasi dan atau kemoterapi; pada metastasis tulang dan jaringan.⁴¹
2. Gangguan mobilitas / keterbatasan gerak sendi^{18,19,20,39,40,41,42.}

- Keterbatasan gerak sendi leher, bahu dan temporomandibular (trismus) pada fibrosis pasca radiasi (*late onset*)^{39,42}
 - Limfedema / bengkak wajah dan leher pada disfungsi drainase limfatik pasca radiasi⁷
3. Gangguan menelan / kesulitan makan akibat massa tumor dan progresivitas penyakit, efek tindakan / penanganan, dan efek lanjut dari tindakan / *late onset*). Gangguan dapat berupa:^{42,43,44}
 - Nyeri menelan / odinofagia : ulserasi, mukositis, hiposaliva, xerostomia, esofagitis
 - Gangguan kebersihan mulut akan mengganggu fungsi pengecap
 - Disfagi mekanik akibat hendaya organ oral dan sekitarnya termasuk trismus pada sendi temporomandibular, hiposaliva, serta fibrosis jaringan lainnya.
 - Disfagi neurogenik dan campuran pada progresivitas penyakit.
 4. Gangguan komunikasi akibat massa tumor dan progresivitas penyakit, tindakan / penanganan, dan efek lanjut tindakan / *late onset*, berupa disartria dan disfoni:^{40,43}
 5. Gangguan mobilisasi pada kasus: nyeri, pascatindakan & penanganan, metastasis tulang, dan cedera medula spinalis dan hendaya otak serta efek tirah baring lama dan kelemahan umum.
 6. Gangguan fungsi kardiorespirasi akibat metastasis paru, infeksi dan tirah baring lama serta efek penanganan
 7. Impending / sindrom dekondisi akibat tirah baring lama

8. Gangguan pemrosesan sensoris : polineuropati akibat kemoterapi / CIPN, hendaya otak, dan cedera medula spinalis
9. Gangguan fungsi otak akibat metastasis dan hendaya otak
10. Gangguan fungsi berkemih akibat cedera medula spinalis dan hendaya otak
11. Gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual ⁴⁵

Gangguan Hambatan Partisipasi

- 1) Gangguan aktivitas sehari-hari
- 2) Gangguan prevokasional dan okupasi
- 3) Gangguan *leisure*
- 4) Gangguan seksual pada disabilitas ^{18,19,20}

PEMERIKSAAN

1. Asesmen
 - Uji fleksibilitas dan lingkup gerak sendi termasuk sendi temporomandibular
 - Uji fungsi menelan
 - Uji kemampuan fungsional dan perawatan (Barthel Index, Karnofsky Performance Scale)
 - Asesmen psikososial dan spiritual
 - Evaluasi ortosis dan alat bantu jalan ⁴⁰
 - Pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprehensif
2. Pemeriksaan penunjang
 - Pemeriksaan darah
 - Rontgen toraks

- Bone scan, Spot foto
- CT scan / MRI (sesuai indikasi)
- Esofagografi

Tujuan Tatalaksana Rehabilitasi Medik

- Pengontrolan nyeri
- Pengembalian dan pemeliharaan gerak leher, bahu, dan sendi temporomandibular
- Pemeliharaan kebersihan mulut
- Optimalisasi produksi saliva
- Pengembalian fungsi menelan
- Pengembalian fungsi komunikasi
- Meningkatkan dan memelihara kebugaran kardiorespirasi
- Mengembalikan kemampuan mobilisasi
- Minimalisasi limfedema wajah
- Mengembalikan, memelihara dan atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual
- Proteksi fraktur yang mengancam (impending fracture) dan cedera medula spinalis
- Memperbaiki fungsi pemrosesan sensoris
- Memaksimalkan pengembalian fungsi otak pada hendaya otak (sesuai kondisi)
- Meningkatkan kualitas hidup dengan memperbaiki kemampuan aktivitas fungsional ^{18,19,20,39,40,41}

PENATALAKSANAAN

A. Sebelum Tindakan (radioterapi, dan atau kemoterapi)

1. Promotif: peningkatan fungsi fisik, psikososial, spiritual dan kualitas hidup
2. Preventif terhadap keterbatasan fungsi, aktifitas dan hambatan partisipasi yang dapat timbul ¹⁸
3. Penanganan terhadap keterbatasan / gangguan fungsi dan aktifitas. Pasien sebaiknya diberikan pendekatan multidisiplin (LEVEL 1) ⁴⁶

B. Pascatindakan (kemoterapi dan atau radioterapi)

1. Penanggulangan keluhan nyeri ^{18,47,48,49}
 - Nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar akan berdampak disabilitas.
 - Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi
 - Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri pasien (LEVEL 1). ⁴⁸

Rekomendasi

Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri ⁴⁸

(REKOMENDASI B)

- Terapi medikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri *World Health Organization* (WHO) (LEVEL4) & WHO *analgesic ladder* (LEVEL2). ⁴⁸

- Terapi Non Medikamentosa Modalitas Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
 - o Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS) (LEVEL 1) ^{18,48}
 - o Mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktifitas aman dan nyaman, dengan atau tanpa alat bantu jalan dan atau dengan alat fiksasi eksternal serta dengan pendekatan psikososial-spiritual ^{18,48}

Rekomendasi

- Prinsip program pengontrolan nyeri WHO sebaiknya digunakan ketika mengobati pasien kanker (REKOMENDASI D)
- Pengobatan pasien nyeri kanker sebaiknya dimulai pada tangga WHO sesuai dengan tingkat nyeri pasien (REKOMENDASI B)
- Asesmen nyeri kronis secara komprehensif termasuk skirining rutin psikologis (REKOMENDASI B) ⁴⁸
- √ Rekomendasi terbaik : penanganan optimal pasien nyeri kanker memerlukan pendekatan multidisiplin ⁴⁸

2. Pemeliharaan kebersihan mulut
3. Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi (*early and late onset*) :
 - Pascaradioterapi : nyeri termasuk nyeri menelan, gangguan produksi saliva, gangguan menelan; gangguan mobilitas leher, bahu, dan rahang; limfedema wajah dan jaringan sekitar
 - Pascakemoterapi : nyeri menelan, gangguan menelan; gangguan kardiorespirasi, gangguan mobilisasi, dan

gangguan sensasi / *Chemotherapy Induced Polyneuropathy*/
CIPN

- Sindrom dekondisi pada tirah baring lama

4. Penanganan gangguan fungsi/disabilitas yang ada (lihat butir C)

18,19,20,39,40,41,42,43,44,45

C. Tatalaksana Gangguan Fungsi / Disabilitas

1. Gangguan Mobilitas / Keterbatasan Gerak

Tatalaksana sesuai gangguan fungsi yang ada:

- 1.1 Keterbatasan gerak sendi leher, bahu pada fibrosis pasca radiasi (*late onset*). Tatalaksana: latihan gerak sendi leher dan bahu
- 1.2 Keterbatasan gerak sendi temporomandibular / trismus. Tatalaksana: latihan gerak dan peregangan sendi temporomandibular³⁹
- 1.3 Gangguan drainase limfatik / limfedema wajah dan jaringan sekitar.^{50,51}
 - Edukasi pencegahan edema : hal yang boleh/ tidak boleh dilakukan
 - Reduksi edema dengan terapi gerak/ aktivitas motorik dan masase *Manual Lymphatic Drainage* (MLD)
 - Atasi komplikasi / penyulit : *Deep Vein Thrombosis* (DVT), gangguan makan, pernapasan, nyeri, infeksi, limforrhoea, gangguan psiko-sosial-spiritual.

2. Impending / Gangguan Menelan

Tatalaksana sesuai gangguan fungsi yang ada:

- Tatalaksana nyeri mulut dan menelan → lihat butir B.1 Nyeri

- Tatalaksana kebersihan mulut⁵²
- Latihan organ oral:⁴⁰
 - o Stimulasi sensoris
 - o Latihan gerak dan fleksibilitas serta penguatan organ oromotor^{40,53}
- Tatalaksana trismus, berupa latihan gerak dan peregangan sendi temporomandibular, serta menggunakan *jaw stretcher*.^{39,54}
- Latihan produksi saliva dengan latihan gerak sendi temporomandibular, dan tatalaksana gangguan sensasi somatosensoris
- Latihan menelan / disfagia mekanik dan atau neurogenik: fase 1 & 2 sesuai hendaya⁴²

Program latihan pencegahan dan edukasi manuver posisi menelan dapat mengurangi hendaya, menjaga fungsi, dan mempercepat pemulihan. (REKOMENDASI D)⁶⁶

Pasien kanker kepala dan leher dengan disfagia sebaiknya mendapatkan terapi bicara dan bahasa yang tepat untuk mengoptimalkan fungsi menelan yang masih ada dan mengurangi risiko aspirasi. (REKOMENDASI C)⁴⁶

Semua pasien dengan kemoradiasi sebaiknya mendapatkan akses terapi bicara dan bahasa baik sebelum, selama, dan sesudah kemoradiasi. (REKOMENDASI C)⁴⁶

3. Tatalaksana Gangguan Komunikasi

- Gangguan fonasi atau suara: disfoni, *nasal speech* dan gangguan artikulasi⁵⁴

Semua pasien dengan gangguan komunikasi sebaiknya mendapatkan akses terapi bicara dan bahasa segera setelah diagnosis ditegakkan dan sebelum penanganan diberikan. (REKOMENDASI C) ¹¹

4. Gangguan Fungsi Kardiorespirasi pada metastasis paru, obstruksi jalan napas, infeksi, tirah baring lama, dan efek penanganan. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi yang terjadi pada hendaya paru dan jantung: retensi sputum, gangguan pengeluaran riak, kesulitan bernafas dan gangguan penurunan kebugaran. Modifikasi dan adaptasi aktifitas diperlukan untuk dapat beraktivitas dengan aman ^{18,19,20,55}

5. Gangguan Fungsi Mobilisasi

Tatalaksana sesuai gangguan fungsi dan hendaya yang berpotensi menyebabkan terjadinya gangguan mobilisasi: ^{20,39,40,41}

5.1. Nyeri, tatalaksana lihat butir B.1. di atas

5.2. Metastasis tulang dengan fraktur mengancam (*impending fracture*) dan atau dengan fraktur patologis serta cedera medula spinalis. Tatalaksana:

b. Edukasi pencegahan fraktur patologis

c. Mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal dan atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.

5.3 Tirah baring lama dengan sindrom dekondisi, kelemahan umum dan *fatigue*.

Tatalaksana lihat butir 6 di bawah

5.4 Gangguan kekuatan otot pada gangguan fungsi otak. Tatalaksana lihat butir 8

6. Kelemahan umum, *fatigue* dan tirah baring lama dengan *impending/* sindrom dekondisi. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi & hendaya yang ada / terjadi:

- Pencegahan sindrom dekondisi dengan latihan: pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan

Otot dan stimulasi listrik fungsional dan latihan ketahanan kardiopulmonar serta ambulasi. ^{18,19,20,39,40,41}

- Pelihara kemampuan fisik dengan latihan aerobik bertahap sesuai kemampuan yang ada. ⁵⁶

- Pelihara kestabilan emosi antara lain dengan *cognitive behavioral therapy* (CBT) ⁵⁶
Pelihara kemampuan beraktivitas dengan modifikasi aktivitas hidup²²

7. Tatalaksana gangguan sensasi somatosensoris polineuropati pascakemoterapi (CIPN)

8. Gangguan fungsi otak dan saraf kranial pada metastasis dan hendaya otak dan saraf kranial. Tatalaksana sesuai gangguan yang terjadi

9. Evaluasi dan Tatalaksana Kondisi Sosial dan Perilaku Rawat

10. Mengatasi dan Menyelesaikan Masalah Psikospiritual yang ada Tatalaksana pasien dengan disfigurement & support group (LEVEL 2) ⁵⁰

11. Adaptasi Aktivitas Kehidupan Sehari-hari

12. Rehabilitasi Prevokasional dan Rehabilitasi Okupasi

13. Rehabilitasi Medik Paliatif

LAMPIRAN 10. MANIFESTASI PSIKIATRIK

Gejala dan keluhan psikiatrik yang sering ditemukan pada pasien kanker nasofaring dapat berupa iritabilitas (87,5%), gangguan cemas (72,5%), dan depresi (62,5%). Sedangkan perilaku gaduh gelisah juga sering ditemukan pada satu dari tiga pasien kanker nasofaring.⁵⁷ Pasien kanker nasofaring yang mengalami radionekrosis (CRN) post radioterapi juga dapat menampilkan gejala psikotik organik yang berupa halusinasi maupun waham.^{57,58} Kanker nasofaring yang bermetastasis ke otak juga dapat menyebabkan perubahan kesadaran dan atensi yang bermanifestasi sebagai delirium.

1. Delirium

Merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan gangguan kesadaran dan kognisi yang terjadi secara akut dan berfluktuasi.⁵⁹

Manifestasi klinik:⁵⁹

- Gangguan kesadaran (berkurangnya kejernihan kewaspadaan terhadap lingkungan) yang ditandai dengan berkurangnya kemampuan memfokuskan, mempertahankan dan mengalihkan perhatian.
- Adanya perubahan dalam kognisi (defisit memori, disorientasi, gangguan berbahasa) atau

gangguan persepsi yang tidak dikaitkan dengan demensia.

- Gangguan berkembang dalam periode waktu yang pendek, cenderung berfluktuasi dalam sehari.
- Ada bukti dari riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, laboratorium bahwa gangguan disebabkan oleh konsekuensi fisiologik langsung dari suatu penyakit atau kondisi medis umum.

Tatalaksana:^{59,60}

- Mencari dan mengobati penyebab delirium (diperlukan pemeriksaan fisik yang cermat dan pemeriksaan penunjang yang adekuat. Pemeriksaan darah lengkap, elektrolit, analisis gas darah, fungsi hati, dan fungsi ginjal, serta EEG atau pencitraan otak bila terdapat indikasi disfungsi otak).
- Memastikan keamanan pasien.
- Mengobati gangguan perilaku terkait dengan delirium, misalnya agitasi psikomotor.

Strategi non-farmakologik:^{59,60}

- Modifikasi lingkungan

- Persuasi
- Pendampingan keluarga setiap saat

Pemberian obat psikiatrik: ⁶⁰

Pemberian obat psikiatrik bukan merupakan rekomendasi utama pada tatalaksana delirium. Pemberian obat psikiatrik dapat dipertimbangkan apabila didapati adanya tanda dan gejala psikosis maupun kondisi gaduh gelisah yang membahayakan pasien maupun orang lain.

Pemberian obat oral: ⁶⁰

- Pasien dewasa: Haloperidol 0,5 mg setiap 4-6 jam, dosis maksimal 10 mg/ hari.
- Pasien geriatrik: Haloperidol 0,5 mg setiap 4-6 jam, dosis maksimal 3 mg/ hari.

Pemberian obat injeksi: ⁶⁰

Pada pasien dewasa dengan kondisi gaduh gelisah berat yang membahayakan dirinya sendiri maupun orang lain dapat diberikan Haloperidol injeksi 5 mg (1 ampul) I.M, dapat diulang setelah 30 menit, dengan dosis maksimal 10 mg/ hari.

Pada pasien geriatrik dengan kondisi gaduh gelisah berat yang membahayakan dirinya sendiri maupun

orang lain dapat diberikan Haloperidol injeksi 2,5 mg (1/2 ampul) I.M, dapat diulang setelah 30 menit, dengan dosis maksimal 5 mg/ hari.

2. Iritabilitas dan Gaduh Gelisah

Manajemen tatalaksana iritabilitas dan gaduh gelisah: ⁶¹

- Identifikasi penyebab iritabilitas dan perilaku gaduh gelisah.
- Lakukan persuasi untuk menenangkan pasien, maksimal 15 menit.
- Apabila langkah persuasi tidak berhasil, pertimbangkan pemberian obat injeksi: Haloperidol 5 mg (1 ampul), intramuscular, dapat diulang setiap 30 menit, dosis maksimal 30 mg/ hari.

3. Psikotik Organik

Manifestasi klinik: ⁶²

- Adanya halusinasi auditorik maupun visual (suara atau bayangan tanpa sumber, tanpa stimulus) atau waham (keyakinan yang salah, menetap, tidak sesuai dengan fakta dan tidak bisa dikoreksi).
- Tidak didapatkan adanya gangguan tingkat kesadaran.

- Adanya bukti objektif dari pemeriksaan fisik/ pemeriksaan neurologis/ pemeriksaan penunjang lainnya dan atau adanya riwayat penyakit medis.
- Diasumsikan ada hubungan antara kondisi medis umum dengan munculnya gejala psikotik.
- Ditemukan adanya perbaikan pada gejala psikotik yang mengikuti perbaikan kondisi medis umum penyebabnya.

Tatalaksana: ⁶³

- Tatalaksana kondisi medis umum yang mendasari timbulnya gejala psikotik organik.
- Manajemen lingkungan
- Pemberian antipsikotik (jenis obat dan dosis disesuaikan dengan kondisi medis umum yang mendasari)

4. Depresi

Gangguan suasana perasaan depresi yang merupakan akibat langsung dari stroke.

Gejala klinis utama: ⁵⁹

- Suasana perasaan depresi

- Kehilangan minat dan kegembiraan
- Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan yang mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktivitas

Gejala klinis penyerta: ⁵⁹

- Konsentrasi dan perhatian berkurang
- Harga diri dan kepercayaan diri berkurang
- Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna
- Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis
- Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri
- Tidur terganggu
- Nafsu makan berkurang

Tatalaksana: ⁵⁹

Kombinasi psikoterapi dan obat antidepresan memberikan hasil yang baik. Pilihan obat antidepresan yang dapat diberikan yaitu:

- Fluoksetin, rentang dosis anjuran 10-40 mg/ hari

- Sertralin, rentang dosis anjuran 50-150 mg/hari
- Escitalopram, rentang dosis anjuran 20-60 mg/hari

KEPUSTAKAAN

1. Chan J, Pilch B, Kuo T, Wenig B, Lee A. Tumours of the nasopharynx. In Barnes L EJRPSD, editor. WHO classification of tumours: head & neck tumours. Lyon: IARC Press.; 2005. p. 81 - 106.
2. Adham M KAMAea. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chin J Cancer. 2012; 31(4).
3. Ferlay J Slea. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015; 136.
4. Chang TE AH. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2006 Oktober; 15(10).
5. Adham M, Gondhowiardjo S, Soediro R, Jack Z, Lisnawati , Witjaksono F, et al. Pelayanan nasional pelayanan kedokteran: kanker nasofaring: Kementerian Kesehatan RI.
6. Ji XM ea. Nasopharyngeal carcinoma risk by histologic type in central China: impact of smoking, alcohol and family history. Int. J. Cancer. 2010; 129.
7. Murthy AK KVSK. Meta-analysis of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and risk of nasopharyngeal cancer. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013; 14.
8. Xue WQ ea. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. [Online].; 2013 [cited 2016 Agustus 8. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/>.
9. Jin J OZWZ. Association of fruit and vegetables with the risk of nasopharyngeal cancer: evidence from a meta-analysis. Springer Nature. 2014 Juli.
10. Chan ATC ea. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. of Oncol. 2012; 23(Supplement 7).
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version I.2016..
12. Irungu C, Obura H, Ochola B. Prevalence and predictor of malnutrition in nasopharyngeal carcinoma. Clin Med Insights Ear Nose Throat. 2015; 8:19-12.
13. Bozzeti F, V B. Principles and management of nutritional support in cancer. In Walsh D, Caraceni A, Fainsinger R, Foley K,

- Glare P, Goh C, editors. Palliative medicine. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 602-7.
14. Ledesma N. Prostate cancer. In Marian M, Robert S, editors. Clinical nutrition for oncology.: Jones and Bartlett Publishers; 2010. p. 245-259.
 15. National Cancer Institute. [Online]. [cited 2016 April 15]. Available from: <http://www.cancer.gov>.
 16. American Cancer Society. [Online]. [cited 2015 April 25. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003124-pdf.prd>.
 17. Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in cancer. 2014. ESPEN Congress Geneva.
 18. Tulaar A, Wahyuni L, Nuhoni S, al e. Pedoman pelayanan kedokteran fisik dan rehabilitasi pada disabilitas Jakarta: Pedosri.
 19. Wahyuni L, Tulaar A. Pedoman standar pengelolaan disabilitas berdasarkan kewenangan pemberi pelayanan kesehatan Jakarta: Pedosri; 2014.
 20. Nuhoni S, Indriani , al e. Panduan pelayanan klinis kedokteran fisik dan rehabilitasi: disabilitas pada kanker Jakarta: Perdosri; 2014.
 21. American Cancer Society. [Online]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/nasopharyngealcancer/detailedguide/nasopharyngeal-cancer-survival-rates>.
 22. August D, Huhmann M. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. J Parent Ent Nutr. 2009; 33(5).
 23. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - an ESPEN consensus statement. Clin Nutr. 2015 Maret; 34.
 24. Evan W, Morley J, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr. 2008; 27.
 25. Fearon K, Strasser F, Anker S, al e. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011.; 12:489-95\.
 26. Arends J, Bodoky G, Bozzeti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non surgical oncology. Clin Nutr. 2006; 25:245-49.

27. Bozzeti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Rev in Onc/Hematol*. 2013; 87:172-200.
28. Cohen D, Sucher K. Neoplastic disease. In Nelms M, Sucher K, Lacey K, Roth S, editors. *Nutrition therapy and pathophysiology*, edisi 12. Belmont: Wadsworth; 2011. p. 702-74.
29. Grant B, Hamilton K. Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery. In Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J, editors. *Krause's food & nutrition therapy*, ed 13. Missouri: Saunders Elsevier; 2013. p. 832-56.
30. Cangiano C, Laviano A, Meguid MMM, Conversano L, Preziosa L. Effects of administration of oral brached-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88:550-2.
31. Le Bricon T. Effects of administration of oral brached-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 1996; 15:337.
32. Agricultural Research Service (ARS). [Online]. [cited 2016 Februari 24. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov>.
33. Arends J. [Online Course]. Available from: http://lllnutrition.com/mod_III/TOPI26/m_264.pdf.
34. Tazi E, Errihani H. Treatment of cahcexia in oncology. *Indian j Palliat Care*. 2010; 16:129-37.
35. Argiles J, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano F. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Canc Manag Res*. 2010; 2:27-38.
36. 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 Medicine/European Palliative Care Research Collaborative. 2010.
37. Peterson D, Bensadoun R, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis ESMO clinical practice guideline. .
38. Wisner W, Berger A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. In Ettinger D, Klothe DNK, editors. *NCCN clinical practice guideline in oncology: antiemesis*. Version 2.2006.; 2005.
39. Guru K, Manoor U, Supe S. A comprehensive review of head and neck cancer rehabilitation: physical therapy perspectives. *Indian J Palliat Care*. 2012; 18(2): p. 87-97.
40. Vargo M, Smith R, Stubblefield M. Rehabilitation of the cancer patient. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles

- & practice of oncology, ed 8. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 2873-5.
41. Vargo M, Riuta J, Franklin D. Rehabilitation for patients with cancer diagnosis. In Frontera W, DeLisa J, Gans B, Walsh N, Robinson L, editors. Delisa's physical medicine and rehabilitation: principal & practice, ed 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1168-70.
 42. Murphy B, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19(1): p. 35-42.
 43. Menderhall W, Werning J, Pfister D. Principles & practice of oncology, ed 9. In DeVita, Hellman, and Rosenberg't Cancer: principles & practice of oncology, ed 9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.
 44. Tschiesner U. Preservation of organ function in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2912; 11: p. 865-1011.
 45. Howren M, Christensen A, Karnell LH FG. Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *Consult Clin Psychol*. 2013; 81(2): p. 299-317.
 46. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Diagnosis and management of head and neck cancer: a national clinical guideline. 2006: p. 47-52.
 47. Society TBP. Cancer pain management. 2010.
 48. Control of pain in adult with cancer: a national clinical guideline. 2008: p. 479-83.
 49. Silver J. Nonpharmacologic pain management in the patient with cancer. In Stubblefield D, O'dell M. Cancer rehabilitation principles and practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 479-83.
 50. National Cancer Institute. [Online].; 2014 [cited 2014 Juli 11. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/healthprofessional/page2>.
 51. Best practice for the management of lymphoedema: international consensus London: Medical Education Partnership; 2006.
 52. Alikashi M, Kazemi M, Nokar S, Khojasteh A, Sheikhzadeh S. Step-by-step full mouth rehabilitation of a nasopharyngeal carcinoma patient with tooth and implant-supported

- protheses: a clinical report. *Contemporary Clin Dentistry*. 2011; 2(3): p. 256-60.
53. Pauloski B. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19(4): p. 889-928.
54. Ho M. Communication and swallowing dysfunction in the cancer patient. In Stubblefield D, O'dell M. *Cancer rehabilitation: principles and practice*. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 941-57.
55. Capozzi L, Lau H, Reimer R, McNeely M, Giese-Davis J, Culos-Reed S. Exercise and nutrition for head and neck cancer patients: a patient-oriented, clinic-supported randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2012; 12.
56. National Health Service. [Online].; 2013 [cited 2015 Januari 7]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Chronic-fatigue-syndrome/Pages/Treatmen.aspx>.
57. Wu X, Gu M, Zhou G, Xu X, Wu M, Huang H. Cognitive and neuropsychiatric impairment in cerebral radionecrosis patients after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Neurol*. 2014; 14(1): p. 1-6.
58. Lam L, Leung S, Chow L. Functional experiential hallucinosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Feb; 64(2): p. 259-61.
59. Amir N, Wirasto R, Juniar , Mustapa , Desmiarti , Khamelia. *Panduan Nasional Pelayanan Keokteran Jiwa*; 2012.
60. Departemen Psikiatri RSCM. *Standar Prosedur Operasional Penanganan Delirium*. 2014..
61. Departemen Psikiatri RSCM. *Standar Prosedur Operasional Penanganan Gaduh Gelisah*. 2014..
62. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI. *Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia*. Edisi 3. 1993..
63. Cummings J. Organic psychosis. *Psychosomatics*. 1988 Jan; 29(1): p. 16-26.