



PANDUAN PENATALAKSANAAN KANKER PROSTAT

KOMITE PENANGGULANGAN KANKER NASIONAL





KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
PANDUAN PENATALAKSANAAN
KANKER PROSTAT

Disetujui oleh:

- Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)
Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (PERHOMPEDIN)
Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)
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

Prof. dr. Rainy Umbas, SpU(K), PhD Prof.

Dr.dr.Sunaryo Hardjowijoto, SpU (K) dr.

Chaidir Arif Mochtar,SpU(K), PhD

dr. Ferry Safriadi, Sp.U(K) dr..Wahjoe

Djati Soesanto,SpU(K) Prof. Dr. dr.

Moh Adi Soedarsp, SpU(K) dr. Danarto,

SpU(K)

dr. Aaron Tigor Sihombing, SpU(K)

dr. Agus Rizal Hamid, SpU(K)

Prof. DR. Dr. Soehartati Gondhowiardjo, SpRad(K)OnkRad dr.

Arie Munandar, Sp.OnkRad

dr. Henry Kodrat, SpOnkRad

Prof. DR. Dr. Aru Wisaksono Sudoyo, Sp.PD-KHOM, FINASIM, FACP

DR. Dr. Hilman Tadjoeidin, Sp.PD-KHOM

dr. Syafrizal Syafei, SpPD KHOM

dr. Siti Annisa Nuhonni, SpKFR(K)

dr. Indriani, SpKFR(K)

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

dr. Fenny Lovitha Dewi, SpKFR

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

dr. Nurul Ratna Mutu Manikam, MGizi, SpGK dr.

Lily Indriani Octovia, MT, MGizi, SpGK

dr. Nur Ainun Rani, M.Kes, SpGK

KATA PENGANTAR

PENYANGKALAN

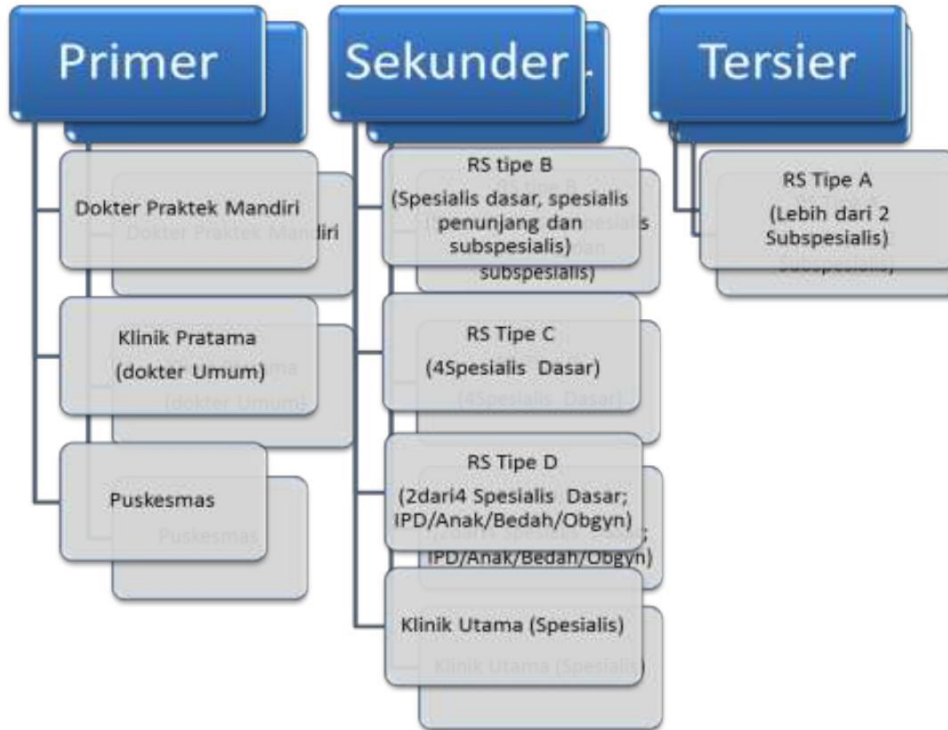
Panduan Penatalaksanaan ini merupakan panduan yang dibuat berdasarkan data dan konsensus para kontributor terhadap tata laksana saat ini yang dapat diterima. Panduan ini secara spesifik dapat digunakan sebagai panduan pada pasien dengan keadaan pada umumnya, dengan asumsi penyakit tunggal (tanpa disertai 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



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

Daftar Kontributor	iv	Lampiran 5. Efek samping obat-obatan	32
Wewanti	v	KEPUSTAKAAN.....	33
Daftar Isi	vi		
PENGERTIAN	1		
EPIDEMIOLOGI	1		
FAKTOR RISIKO.....	2		
DIAGNOSIS			
Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	2		
<i>Transrectal ultrasonography</i> dan biopsi prostat	2		
Pemeriksaan <i>prostate-specific antigen</i>	2		
Diagnosis Banding	4		
STADIUM	4		
FAKTOR PROGNOSTIK.....	6		
TATALAKSANA.....	6		
Radioterapi.....	8		
Terapi Sistemik	15		
Dukungan Nutrisi	16		
Prinsip Rehabilitasi Medik	21		
Edukasi	22		
PROGNOSIS	22		
ALGORITMA PENGELOLAAN	23		
LAMPIRAN			
Lampiran 1. Prinsip Radioterapi	27		
Lampiran 2. Klasifikasi CRPC	29		
Lampiran 3. Pilihan Terapi berdasar Indeks Pasien	30		
Lampiran 4. CRPC yang sudah bermetastasis	31		

PENGERTIAN

Bentuk keganasan prostat yang tersering adalah Adenokarsinoma prostat, bentuk lain yang jarang adalah: sarkoma (0,1-0,2%), karsinoma urotelial (1-4%), limfoma dan leukemia¹. Oleh karena itu, terminologi Kanker prostat mengacu pada Adenokarsinoma prostat.

EPIDEMIOLOGI

Kanker prostat adalah keganasan tersering dan penyebab kematian karena kanker paling utama pada pria di negara Barat, menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008² dan lebih dari 28.000 kematian di Amerika Serikat pada 2012. Data di AS menunjukkan bahwa lebih dari 90% Kanker prostat ditemukan pada stadium dini dan regional, dengan angka kesintasan (*Survival rate*) 5 tahun mendekati 100%. Angka ini jauh lebih baik dibandingkan dengan 25 tahun lalu, yang hanya mencapai 69%.³ Barnes pada tahun 1969 menemukan angka kesintasan 10 tahun dan 15 tahun untuk Kanker prostat stadium dini hanya sebesar 50% dan 30%.⁴ Rasio insidensi terhadap mortalitas sebesar 5.3 pada tahun 2000. Angka mortalitas juga berbeda pada tiap negara, yang tertinggi di Swedia (23 per 100.000 penduduk) dan terendah di Asia (<5 per 100.000 penduduk).⁵

Di Asia, insiden kanker prostat rata-rata adalah 7,2 per 100.000 pria per-tahun. Di Indonesia, jumlah penderita kanker prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya dan Bandung) selama 8 tahun terakhir adalah 1.102 pasien dengan rerata usia 67,18 tahun. Stadium penyakit tersering saat datang berobat adalah stadium lanjut sebesar 59,3% kasus, dan terapi primer yang terbanyak dipilih adalah orkhiektomi sebesar 31,1 %, obat hormonal 182 (18%), prostatektomi radikal 89 (9%), radioterapi 63 (6%), sisanya adalah pemantauan aktif, kemoterapi dan kombinasi. Modalitas diagnostik yang digunakan terutama biopsi 57.9%.⁶

Di RSCM dan RS Kanker Dharmais terdapat peningkatan jumlah penderita tahun 2001-2006 sebanyak dua kali dibandingkan tahun 1995 – 2000, dengan jumlah penderita rata-rata pertahun adalah 70-80 kasus baru/tahun. Insidens tersering ditemukan pada usia lebih dari 60 tahun dan jarang ditemukan pada usia kurang dari 40 tahun.⁷ Selama periode Januari 1995 sampai dengan Desember 2007 terdapat 610 penderita kanker prostat di kedua rumah sakit tersebut, 110 penderita mendapat pengobatan dengan tujuan kuratif. Prostatektomi radikal dilakukan terhadap 43 penderita dengan median usia 63 tahun, dan 67 penderita lainnya dengan median usia 70 tahun menerima pengobatan *External Beam Radical Therapy* (EBRT). Median survival adalah 101 bulan dan 85 bulan masing-masing untuk penderita yang mendapat tindakan Prostatektomi Radikal dan EBRT. Angka survival 5 tahun adalah 68,4% dan 69,2%, masing-masing untuk penderita dengan pengobatan Prostatektomi Radikal dan EBRT.⁸

Di RS. Hasan Sadikin Bandung, selama periode 2004-2010 didapatkan penderita Kanker prostat sebanyak 318. Seratus sembilan puluh tiga kasus (60,7%) adalah *organ confined/locally advanced*, 125 (39,3%) kasus yang telah bermetastasis. 72 penderita menjalani terapi prostatektomi radikal.⁹ Di RSUD Moewardi Solo, periode 2000-2006 didapatkan 30 kasus, 23 kasus masih terlokalisir sedangkan sisanya (7) kasus telah bermetastasis. Sebanyak 12 kasus dilakukan *Transurethral resection of the Prostate* (TURP), 11 kasus TURP diikuti obat hormonal, 7 kasus TURP dengan orkidektomi dan obat hormonal.¹⁰

Berbagai laporan menunjukkan hingga 50% pasien kanker prostat dapat berkembang menjadi CRPC dalam 5 tahun pengobatan ADT. Data di Indonesia mencapai 10% pasien dapat berkembang menjadi CRPC. Untuk kasus CRPC, dibutuhkan suatu penanganan

yang khusus.

FAKTOR RISIKO

Para peneliti telah mengidentifikasi beberapa faktor yang tampaknya meningkatkan resiko terkena karsinoma prostat, termasuk:

1. Usia¹¹
Jarang terjadi pada usia di bawah 40 tahun, namun insidensi meningkat dengan cepat pada usia di atasnya.
2. Ras¹¹
Kanker jenis ini lebih sering mempengaruhi orang-orang di Afrika Amerika di Amerika dan laki-laki Karibia . Di Amerika Serikat, ras Afrika memiliki risiko lebih tinggi dari jenis kanker, dibandingkan orang Asia maupun Hispanik.
3. Diet dan gaya hidup¹²
Diet tinggi lemak jenuh,¹³ daging merah,¹³ sedikit buah dan sedikit sayuran, rendah tomat, rendah ikan dan atau rendah kedelai meningkatkan resiko terkena kanker prostat. Diet tinggi kalsium¹⁴ juga berhubungan dengan peningkatan resiko kanker prostat. Hubungan kanker prostat dengan obesitas masih kontroversial, namun obesitas berhubungan dengan tingginya grading kanker prostat.
4. Riwayat keluarga¹¹
Memiliki anggota keluarga dengan karsinoma prostat meningkatkan risiko penyakit. Seorang laki-laki yang memiliki ayah atau saudara laki laki yang terdiagnosa kanker pada usia 50 tahun memiliki resiko 2 kali lipat lebih tinggi terkena karsinoma prostat. Resiko meningkat menjadi tujuh samapi delapan kali lipat lebih tinggi pada laki laki yang memiliki dua atau lebih keluarga yang menderita kanker prostat.
5. Mutasi Genetik
Berhubungan dengan mutasi BRCA1^{15,16} atau BRCA2¹⁵ dan sindrom Lynch.

6. Merokok^{17,18}

Hubungan merokok dengan karsinoma prostat belum jelas.

DIAGNOSIS

Kanker prostat stadium awal hampir selalu tanpa gejala. Kecurigaan akan meningkat dengan adanya gejala lain seperti: nyeri tulang, fraktur patologis ataupun penekanan sumsum tulang. Untuk itu dianjurkan pemeriksaan PSA usia 50 tahun, sedangkan yang mempunyai riwayat keluarga dianjurkan untuk pemeriksaan PSA lebih awal yaitu 40 tahun.

Pemeriksaan utama dalam menegakkan Kanker prostat adalah **anamnesis** perjalanan penyakit, pemeriksaan **colok dubur**, **PSA serum** serta **ultrasonografi transrektal/ transabdominal**.

Diagnosis pasti didapatkan dari hasil biopsi prostat atau spesimen operasi berupa adenokarsinoma. Selain itu pemeriksaan histopatologis akan menentukan derajat dan penyebaran tumor.

Pemeriksaan colok dubur

Kebanyakan Kanker prostat terletak di **zona perifer prostat** dan dapat dideteksi dengan colok dubur jika volumenya sudah ≥ 0.2 ml. Jika terdapat **kecurigaan** dari colok dubur berupa: **nodul keras, asimetrik, berbenjol-benjol**, maka kecurigaan tersebut dapat menjadi **indikasi biopsi prostat**. Delapan belas persen dari seluruh penderita Kanker prostat terdeteksi hanya dari colok dubur saja, dibandingkan dengan kadar PSA. Penderita dengan kecurigaan pada colok dubur dengan disertai kadar PSA $> 2\text{ng/ml}$ mempunyai nilai prediksi 5-30%.^{19,20}

Prostate-specific antigen (PSA)

Pemeriksaan kadar PSA telah mengubah kriteria diagnosis dari

Kanker prostat.²¹ PSA adalah serine-kalikrein protease yang hampir seluruhnya diproduksi oleh sel epitel prostat. Pada prakteknya **PSA** adalah **organ spesifik namun bukan kanker spesifik**. Maka itu peningkatan kadar PSA juga dijumpai pada BPH, prostatitis, dan keadaan non-maligna lainnya. **Kadar PSA** secara tunggal adalah **variabel yang paling bermakna** dibandingkan **colok dubur atau TRUS**.²²

Sampai saat ini belum ada persetujuan mengenai nilai standar secara internasional. Kadar PSA adalah parameter berkelanjutan semakin tinggi kadarnya, semakin tinggi pula kecurigaan adanya Kanker prostat. Nilai baku PSA **di Indonesia** saat ini yang dipakai adalah **4ng/ml**.

Transrectal ultrasonography (TRUS) dan biopsi prostat

Gambaran klasik hipoekhoik adanya zona peripheral prostat tidak akan selalu terlihat.²³ *Gray-scale* dari TRUS tidak dapat mendeteksi area Kanker prostat secara adekuat. Maka itu biopsi sistematis tidak perlu digantikan dengan biopsi area yang dicurigai. Namun biopsi daerah yang dicurigai sebagai tambahan dapat menjadi informasi yang berguna.

1. Indikasi biopsi

Tindakan biopsi prostat sebaiknya ditentukan berdasarkan kadar PSA, kecurigaan pada pemeriksaan colok dubur atau temuan metastasis yang diduga dari kanker prostat. **Sangat dianjurkan** bila biopsi prostat dengan **guided TRUS**,^{24,25} bila tidak mempunyai TRUS dapat dilakukan biopsi transrektal menggunakan jarum *trucut* dengan bimbingan jari. Untuk melakukan biopsi, lokasi untuk mengambil sampel harus diarahkan ke lateral. Jumlah *Core* dianjurkan sebanyak 10-12.²⁶⁻²⁸ *Core* tambahan dapat diambil dari daerah yang dicurigai pada colok dubur atau TRUS. Tingkat

komplikasi biopsi prostat rendah. Komplikasi minor termasuk makrohemaemia dan hematospermia. Infeksi berat setelah prosedur dilaporkan <1 % kasus.²⁹

2. Biopsi Ulang

Indikasi Biopsi Ulang :

- PSA yang meningkat dan atau menetap pada pemeriksaan ulang setelah 6 bulan³⁰
- Kecurigaan dari colok dubur
- Proliferasi sel asinar kecil yang atipik (ASAP)
- *High Grade Prostatic intraepithelial (PIN)* lebih dari satu *core*³¹
- Penentuan waktu yang optimal untuk biopsi ulang adalah 3-6 bulan³²

3. TURP Diagnostik

Penggunaan TURP diagnostik untuk biopsi adalah **tidak dianjurkan**. Tingkat deteksinya tidak lebih baik dari 8% dan merupakan prosedur yang tidak adekuat untuk mendeteksi kanker.³³

4. Antibiotik

Penggunaan antibiotik oral atau intravena **pra-biopsi** merupakan keharusan dengan menggunakan golongan **Kuinolon atau Sefalosporin**.^{34,35}

5. Anestesi

Pemberian anestesi sangat dianjurkan. Pemilihan jenis anestesi berupa obat oral, suppositoria, anestesi umum ataupun anestesi blok peri-prostatik dengan *guided* TRUS tergantung dari pilihan operator, fasilitas dan pilihan/kondisi penderita.³⁶⁻³⁹ Pemberian gel Lidokain 2% sebelum dimasukkannya *probe* akan menurunkan

rasa nyeri di daerah sfingter ani penderita.⁴⁰

Diagnosis banding⁴¹

1. Benign Prostat Hiperplasia
2. Acute Bacterial Prostatitis dan Abses prostat
3. Bacterial Prostatitis
4. Non bacterial Prostatitis
5. TB sistem genitourinaria

Simpulan diagnostik kanker prostat

- a. Temuan colok dubur yang tidak normal atau peningkatan serum PSA dapat mengindikasikan Kanker prostat.
- b. Diagnosis dari Kanker prostat bergantung pada konfirmasi histopatologi.
- c. Biopsi *guided* Ultrasonografi transrektal (TRUS) adalah metode yang direkomendasikan, minimal 10-12 *core*, diarahkan ke lateral.
- d. Biopsi ulang dikerjakan pada kasus yang tetap dicurigai Kanker prostat (colok dubur tidak normal, peningkatan PSA atau penemuan histopatologi yang diduga keganasan pada biopsi awal).
- e. Anastesi dalam berbagai cara sangat dianjurkan.

KLASIFIKASI HISTOLOGIK DAN STADIUM

Penentuan diagnosis utama dari Kanker prostat dengan colok dubur, pengukuran PSA, biopsi prostat dan sidik tulang, ditambah dengan CT atau MRI dan foto foto thorak.

Derajat keganasan

Derajat Adenokarsinoma prostat dengan sistem skor Gleason

(modifikasi). Pengelompokan skor Gleason terdiri dari Diferensiasi baik ≤ 6 , sedang/moderat 7 dan buruk (8-10).^{29,42}

Stadium

Sistem *staging* yang digunakan untuk Kanker prostat adalah menurut AJCC(American Joint Committee on Cancer) 2010.⁴³

Stadium T

Penentuan stadium klinis cT dapat ditentukan dengan colok dubur.⁴⁴ Bila diperlukan dapat dilakukan pemeriksaan CT/MRI.^{45,46}

Stadium N

Penentuan stadium N hanya dikerjakan bila akan berpengaruh terhadap keputusan terapi.⁴⁷ Cara terbaik untuk menentukan stadium N adalah **dengan limfadenektomi**, dengan operasi terbuka ataupun laparoskopik.⁴⁸

Stadium M

Metode **sidik tulang paling sensitif** untuk mendiagnosis metastasis tulang, bila tidak ada fasilitas pemerikaaan tsb dapat dicari dengan penilaian klinis, CT Scan, alkali fosfatase serum dan *bone survey*.^{49,50} Pengukuran **alkali fosfatase dan PSA** secara bersamaan akan meningkatkan efektivitas penilaian klinis sebesar 98%.^{49,50}

Selain ke tulang, Kanker prostat **dapat bernetastasis** ke organ lain umumnya ke KGB jauh, paru-paru, hepar, otak dan kulit.

Pemeriksaan fisik, foto thoraks, ultrasonografi, CT dan MRI adalah metode yang digunakan, terutama bila gejala menunjukkan adanya kemungkinan metastasis ke jaringan lunak.^{51,52}

Pemeriksaan sidik tulang **tidak perlu** pada penderita **asimtomatik, PSA kurang dari 20 ng/mL dan berdiferensiasi baik atau moderat.**^{51,52}

Simpulan penentuan stadium

- Stadium lokal (stadium T) dari Kanker prostat didasarkan pada penemuan colok dubur dan mungkin CT/MRI. Informasi selanjutnya didapatkan dari jumlah dan lokasi positif pada biopsi prostat, derajat tumor dan kadar PSA.
- MRI menunjukkan tingkat akurasi yang lebih baik.
- Stadium N hanya penting diketahui bila akan direncanakan terapi kuratif.
- Limfadenektomi merupakan baku emas untuk penentuan stadium-N.
- Penentuan metastasis ke tulang (stadium M) paling baik dengan sidik tulang. Hal ini tidak diindikasikan pada penderita yang asimtomatik dengan PSA < 20 ng/mL pada tumor yang berdiferensiasi baik atau moderat dengan asumsi penderita tidak ada metastasis tulang.

Stadium berdasarkan AJCC 2010

Tumor primer (T)

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai T0
T0	Tumor primer tak dapat ditemukan
T1	Tumor yang tak dapat dipalpasi atau dilihat pada pemeriksaan pencitraan (tidak terdeteksi secara klinis)
T1a	Tumor ditemukan secara kebetulan (PA), < 5 % dari jaringan yang direseksi
T1b	Tumor ditemukan secara kebetulan (PA), > 5 % dari jaringan yang direseksi
T1c	Tumor diidentifikasi dengan pemeriksaan biopsi jarum
T2	Tumor terbatas di prostat *
T2a	Tumor mengenai setengah atau kurang dari satu lobus
T2b	Tumor mengenai lebih setengah dari satu lobus, tetapi tidak mengenai kedua lobus
T2c	Tumor mengenai kedua lobus
T3	Tumor menembus kapsul **
T3a	Ekstensi ekstrakapsuler (unilateral atau bilateral)
T3b	Tumor mengenai vesicula seminalis
T4	Tumor terfiksasi atau mengenai struktur yang berdekatan, selain vesicula seminalis, seperti: kandung kemih, mm. levator dan/atau dinding pelvis

Kelenjar getah bening (N)

Klinis	
Nx	KGB regional tak dapat dinilai
N0	Tak ada penyebaran KGB regional
N1	Terdapat penyebaran KGB regional
Patologik	
pNx	KGB regional tidak dapat dinilai
pN0	Tidak ada penyebaran KGB negatif
pN1	Terdapat penyebaran KGB negatif

Metastasis jauh (M)***

Mx	Metastasis jauh tak dapat dinilai
M0	Tak ada metastasis jauh
M1	Terdapat Metastasis jauh
M1a	Metastasis KGB Non Regional
M1b	Metastasis ke tulang
M1c	Metastasis ke organ lain dengan/atau tanpa keterlibatan tulang

G – Histopathologic grading

GX Grade cannot be assessed

G1 Well differentiated (Gleason ≤ 6)

G2 Moderately differentiated (Gleason 7)

G3-4 Poorly differentiated/undifferentiated (Gleason 8-10)

Stage Grouping

Stage I T1a-T2a N0 M0

Stage II T2b-c N0 M0

Stage III T3 N0 M0

Stage IV T4 N0 M0

Any T N1 M0

Any T Any N M1

Pengelompokan group berdasarkan prognosis ****

Group I	T1a-T2a	N0	M0	PSA < 10	Skor Gleason ≤ 6
Group IIA	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Skor Gleason 7
	T1a-T2a	N0	M0	PSA ≥ 10, < 20	Skor Gleason ≤ 6
Group IIB	T2a	N0	M0	PSA < 20	Skor Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Skor Gleason ≤ 7
	T2c	N0	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
Group III	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Semua Skor Gleason
	T1-2	N0	M0	Semua PSA	Skor Gleason ≥ 8
Group III	T3a-b	N0	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
Group IV	T4	N0	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
	Any T	N1	M0	Semua PSA	Semua Skor Gleason
	Any T	Any N	M1	Semua PSA	Semua Skor Gleason

FAKTOR PROGNOSTIK

Faktor prognostik dan prediksi pada Kanker prostat dapat dinilai dari aspek:

- Stadium TNM, kadar PSA dan skor Gleason. Tabel Partin (John Hopkins University: <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>)
- Prediksi bebas progresi, harapan hidup. Tabel Kattan (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: <http://nomograms.mskcc.org/prostate/index.aspx>)
- Prediksi rekuren sebelum dan sesudah operasi. Tabel Han (John Hopkins University: <http://urology.jhu.edu/prostate/hanTables.php>)

PENATALAKSANAAN

Pengobatan Kanker prostat ditentukan berdasarkan beberapa faktor yaitu *grading* tumor, *staging*, ko-morbiditas, preferensi penderita, usia harapan hidup saat diagnosis. Mengingat

data untuk menentukan usia harapan hidup saat diagnosis belum ada di Indonesia, maka digunakan batasan usia sebagai salah satu parameter untuk menentukan pilihan terapi.

Penatalaksanaan kanker terlokalisir atau *locally advanced*.⁴

Risiko	Usia		
	>80 tahun	71-80 tahun	≤ 70 tahun
Rendah: T: 1a atau 1c dan Gleason: 2-5 dan PSA: <10 dan Temuan biopsi: Unilateral <50%	1. Monitoring aktif	1. Monitoring aktif 2. EBRT atau Brakhiterapi permanen 3. Terapi investigasional	1. Prostatektomi radikal 2. EBRT atau Brakhiterapi permanen 3. Monitoring aktif 4. Terapi investigasional
Sedang: T: 1b, 2a atau Gleason: 6,	1. Monitoring aktif 2. EBRT, Brakhiterapi permanen	1. EBRT, Brakhiterapi permanen atau kombinasi	1. Prostatektomi radikal 2. EBRT, Brakhiterapi permanen atau

atau 3+4 atau PSA: < 10 atau Temuan biopsi: Bilateral, <50%	atau kombinasi 3. Terapi investigasional	2. Prostatektomi radikal 3. Terapi investigasional	kombinasi 3. Terapi investigasional
Tinggi: T: 2b, 3a, 3b atau Gleason: ≥ 4+3 atau PSA: 10-20 atau Temuan biopsi: > 50% perineural, duktal	1. Terapi hormonal 2. EBRT+terapi hormonal 3. Terapi investigasional	1. EBRT+terapi hormonal (2-3 thn) 2. Terapi hormonal 3. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis 4. Terapi investigasional	1. EBRT+ terapi hormonal (2-3 thn) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis 3. Terapi investigasional 4. Terapi hormonal
Sangat tinggi:	1. Terapi hormonal 2. EBRT+ terapi	1. Terapi hormonal 2. EBRT+ terapi	1. EBRT+ terapi hormonal 2. Terapi

□

T: 4 atau Gleason: ≥ 8 , atau PSA: > 20 , atau Temuan biopsi: limfovaskuler, neuroendokrin	hormonal 3. Terapi investigasional	hormonal 3. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis 4. Sistemik terapi non hormonal (kemoterapi)	hormonal 3. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis 4. Terapi sistemik+terap i hormonal 5. Terapi multimodal investigasional
---	--	--	---

- Monitoring aktif dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki gejala. Juga tidak direkomendasikan pada pasien dengan risiko sedang dan tinggi dengan usia ≤ 70 tahun.
- Diseksi KGB pelvis tidak dilakukan bila probabilitas adanya keterlibatan kelenjar (*staging nomogram*) $< 3\%$
- Terdapat perubahan untuk rekomendasi radikal prostatektomi untuk pasien risiko tinggi dan sangat tinggi sebagai bagian program terapi multimodalitas termasuk terapi hormonal, radioterapi pasca operasi dan bila memungkinkan kemoterapi

Penatalaksanaan menurut NCCN 2015:⁵³

Kelompok risiko tinggi adalah T3a atau Score Gleason 8 s/d 10, atau PSA > 20 mg/mL. Diberikan terapi inisial dengan:

1. External Beam Radiotherapy (EBRT) + Androgen Deprived Therapy (ADT) selama 2-3 tahun (Kategori 1) atau
2. EBRT + Brakhiterapi \pm ADT (2-3 tahun) dengan monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun. Atau
3. Radical Prostatectomy (RP) + Pelvic Lymph Node Dissection (PLND)
 - a) Jika ditemukan margin positif, invasi ke vesikula seminalis, ekstensi extra kapsular, atau PSA terdeteksi maka ditambahkan EBRT atau dilakukan observasi. Dengan monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun
 - b) Jika didapatkan metastasis ke nodus limpatik, ditambahkan ADT dengan atau tanpa EBRT atau observasi. Dengan monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun

Kelompok risiko sangat tinggi adalah T3b sampai T4, score Gleason primer 5 atau Score Gleason 8 s/d 10, dengan inti lebih dari 4 diberikan terapi inisial dengan:

1. EBRT + ADT 2-3 tahun (kategori 1) Dengan monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun atau
2. EBRT + Brachytherapi \pm ADT (2-3 tahun) Dengan monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun atau
3. RP + PLND
 - a) Jika ditemukan margin positif, invasi ke vesikula seminalis, ekstensi extra kapsular, atau PSA terdeteksi maka ditambahkan EBRT atau dilakukan observasi. Monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun
 - b) Jika didapatkan metastasis ke nodus limpatik, ditambahkan ADT dengan atau tanpa EBRT atau observasi. Dengan monitoring PSA setiap 6-12 bulan selama 5 tahun

Penatalaksanaan Kanker yang Telah Metastasis

Androgen Deprivation Therapy(ADT) merupakan **baku emas** terapi Terapi ini dapat berupa kastrasi dengan obat atau pembedahan (orkhidektomi).⁵⁴ Tingkat kastrasi yang diinginkan adalah kadar testosteron < 20ng/dL.

Pemberian *Lutenising Hormone Releasing-Hormone*(LHRH) agonis seharusnya **disertai** pemberian anti-androgen untuk mencegah *flare-up* sedikitnya 14 hari.

Berbagai macam strategi yang digunakan dalam penggunaan ADT ini, menurut **jenis blokadanya** dapat **komplit** (*Complete Androgen Blokade/CAB*) LHRH agonis ditambah anti-androgen ataupun **tunggal** (hanya LHRH agonis saja). Menurut **lama waktu** pemberian terbagi atas: **kontinyu dan intermiten**. Menurut **awal waktu** pemberian: segera (*immediate*) atau ditunda (*deferred*).

Berdasarkan hasil studi review maupun meta-analisis **keuntungan** blokade **komplit** (CAB) terhadap terapi **tunggal** hanya < 5%.⁵⁵⁻⁵⁹ Pemberian CAB jangka panjang akan menginduksi terjadinya sel independen androgen, dalam jangka waktu rata-rata 2 tahun.⁶⁰ Oleh karena itu disarankan penghentian pemberian obat secara **berkala** (intermiten) yang dibuktikan dari beberapa penelitian penting bahwa hasilnya tidak berbeda.⁶¹⁻⁶⁴

Pemberian ADT **segera** akan menurunkan progresi penyakit dan komplikasi secara bermakna dibandingkan **ditunda**. Tetapi hal ini tidak meningkatkan *cancer-specific survival*.⁶⁵⁻⁶⁹

Penatalaksanaan Radioterapi pada Kanker Prostat⁷⁰

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker prostat. Radioterapi dalam tatalaksana kanker

prostat dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif, kuratif ajuvan, *salvage* dan paliatif.

1. Radioterapi Definitif

Indikasi/Tujuan

Radioterapi definitif pada kanker prostat, dapat diberikan pada kanker prostat dengan stratifikasi rendah (*NCCN kategori 2A*), intermedia (*NCCN kategori 2A*) dan tinggi dan stadium lokal lanjut (*NCCN kategori 1*). Radioterapi pada kelompok stratifikasi rendah, merupakan salah pilihan pengobatan selain observasi dan prostatektomi radikal.

Target radiasi

Radiasi eksterna definitif pada kanker prostat dapat diberikan dengan radioterapi lokal prostat dan vesika seminalis pada stratifikasi resiko ringan dan intermedia; dan radioterapi seluruh pelvis dan di *booster* prostat dan vesika seminalis pada kanker prostat stratifikasi resiko tinggi dan stadium lokal lanjut yang tidak dilakukan limfadenektomi pelvis. Untuk menilai kemungkinan keterlibatan kelenjar getah benik (KGB) pelvis dapat dilakukan dengan formula Roach atau normogram Partin.

Proses simulator dengan CT-Scan, pasien diposisikan dalam posisi supine, kontras uretrogram dapat digunakan untuk membantu deliniasi apeks prostat dan diafragma pelvis. Pasien sebaiknya di simulasi dalam posisi buli penuh dan rektum kosong. Apabila rektum berisi, sebaiknya dilakukan simulasi dengan CT-Scan ulang.

- 1) Radioterapi prostat (**untuk stratifikasi resiko rendah dan intermedia**)

- a) Fase 1: prostat dan vesika seminalis (46 Gy dengan radioterapi konformal 3 dimensi (3 *dimentional conformal radiotherapy/3D-CRT*) atau IMRT)
 - i) GTV: Seluruh prostat dan atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.
 - ii) CTV: Seluruh prostat dan vesika seminalis
 - iii) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.
- b) Fase 2: prostat dan proksimal vesika seminalis (32 Gy harus dengan IMRT)
 - i) GTV: Seluruh prostat dan atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.
 - ii) CTV: Seluruh prostat dan vesika seminalis proksimal (1 cm dari pangkal vesika seminalis)
 - iii) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

2) Radioterapi prostat dan KGB pelvik. (untuk stratifikasi resiko tinggi dan stadium lokal lanjut tanpa dilakukan limfadenektomi pelvis)

- a) Fase 1: prostat, vesika seminalis dan KGB pelvik (46 Gy dengan 3D-CRT atau IMRT)
 - i) GTV: Seluruh prostat dan atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.
 - ii) CTV: Seluruh prostat, vesika seminalis dan KGB pelvik, Untuk KGB pelvik, bisa dilihat di (Pelvic Lymph Node

Volumes for Prostate Cancer Atlas:

<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/ProstatePelvicLymphNodes.aspx>.⁷¹

- iii) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.
- b) Fase 2: prostat dan proksimal vesika seminalis (32 Gy harus dengan IMRT)
 - i) GTV: Seluruh prostat dan atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.
 - ii) CTV: Seluruh prostat dan vesika seminalis proksimal (1 cm dari pangkal vesika seminalis)
 - iii) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

Panduan Deliniasi KGB pelvis berdasarkan konsensus *Radiation Therapy Oncology Grup (RTOG)* adalah

- 1) Deliniasi dari KGB pelvik dimulai dari perbatasan L5-S1 (setinggi dari KGB iliaka komunis distal dan KGB pre-sakral proksimal)
- 2) Berikan margin 7 mm di sekeliling pembuluh darah iliaka yang menghubungkan iliaka eksterna dan iliaka interna, tanpa memasukkan usus, buli dan tulang.
- 3) Deliniasi KGB pre-sakral setinggi S1-S3, batas posterior adalah tulang sakrum, batas anterior 10 mm dari tulang sakrum tanpa memasukkan usus, buli dan tulang.
- 4) Deliniasi KGB iliaka eksterna sampai setinggi tepi atas kaput femoris (penanda tulang dari ligamentum inguinal)
- 5) Deliniasi KGB obturator sampai setinggi dari pinggir atas simfisis pubis.

Dosis radioterapi

Dosis radioterapi pada resiko rendah adalah 74-78 Gy dalam 37 - 39 fraksi dengan 2 Gy per fraksi (*EAU grade A, level 1a*).⁷⁰

Dosis radioterapi pada resiko intermedia dan tinggi adalah 78 Gy dalam 39 fraksi dengan 2 Gy per fraksi. Dosis maksimal yang dapat diberikan adalah 81 Gy. (*EAU grade A, level 1b*).⁷⁰

Tidak dianjurkan untuk memberikan hipofraksinasi atau dosis per fraksi > 2 Gy.

Selain peresepan dosis, yang perlu diperhatikan adalah dosis jaringan sehat sekitarnya, dengan toleransi dosis sebagai berikut:

Organ	Batasan Dosis
Rektum	V75 <15%, V70 <20–25%, V65 <17%, V60 <40%, V50 <50%, V40 <35–40%.
Buli	V75 <25%, V70 <35%, V65 <25–50%, V55 <50%, V40 <50%.
Kaput Femur	V50 <5%
Bulbus Penis	Mean dose <52.5 Gy

Teknik radiasi eksterna

Teknik yang diperbolehkan adalah minimal radioterapi konformal 3 dimensi atau sebaiknya *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) (*EAU grade A, level 2a*).

*Dosis 78 Gy hanya dapat diberikan apabila menggunakan teknik IMRT, apabila menggunakan teknik 3D-CRT maka dosis maksimal yang disarankan dapat diberikan adalah 70 Gy. Hal ini disebabkan dengan kemungkinan toksisitas saluran cerna bawah yang tinggi. Untuk IMRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Elektronik Portal Image Devices* (EPID) untuk 5 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi Untuk 3D-CRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Elektronik Portal Image Devices* (EPID) untuk 3 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

Catatan:

- ❖ *Androgen deprivation therapy* (ADT) neojuvant dan *concurrent* diberikan selama 4-6 bulan (*EAU grade A, level 1b*).
- ❖ ADT ajuvan diberikan selama 2-3 tahun, direkomendasikan diberikan pada pasien kanker prostat resiko tinggi (*NCCN kategori 1, EAU grade A, level 1b*)

2. Radioterapi Ajuvan dan Radioterapi *Salvage*

Indikasi/Tujuan

Berdasarkan tujuan, radioterapi pasca prostatektomi radikal dapat diberikan sebagai radioterapi ajuvan dengan indikasi tertentu atau radioterapi *salvage* bila dinyatakan kambuh.

Radioterapi ajuvan pasca prostatektomi radikal (*NCCN kategori 2A, EAU grade A, level 1b*) diberikan pada salah satu dari indikasi berikut:

1. Ekstensi ekstra prostat (pT3a)
2. Keterlibatan vesika seminalis (pT3b)

3. Batas sayatan positif

Radioterapi *salvage* diberikan pada indikasi berikut:

1. PSA > 0.2 ng/mL dengan pengukuran konfirmasi ke-2.

Target radiasi

1. GTV: pada kasus pasca prostatektomi radikal sudah tidak kelihatan.
2. CTV: berdasarkan pencitraan pre-operatif (sebaiknya MRI), yang mencakup ekstensi tumor, data batas sayatan dari hasil patologi pasca operasi dan laporan operasi. Pada saat simulasi CT sebaiknya buli dan uretra diberikan kontras sehingga buli penuh untuk memudahkan deliniasi.
 - ❖ Batas bawah: pinggir atas dari bulbus penis atau 1.5 cm dibawah urethral beak atau 8 mm di bawah anastomosis vesiko uretral.
 - ❖ Batas anterior: pinggir posterior dari simfisis pubis termasuk seluruh bladder neck sampai di atas simfisis kemudian buli tidak dimasukkan lagi dalam CTV.
 - ❖ Batas posterior: bagian anterior dari rektum dan fascia mesorektal.
 - ❖ Batas lateral: Pinggir medial dari otot obturator internus.
 - ❖ Batas atas: di sisi anterior: di atas simfisis pubis dan termasuk klip bedah atau 5 mm di atas batas inferior dari vas deferens.
3. PTV: 0.5 – 1 cm tergantung metode imobilisasi yang digunakan.

Dosis

Dosis yang diberikan pada radioterapi ajuvan atau radioterapi *salvage* adalah **66 Gy dengan 2 Gy dalam 33 fraksi**, dapat

diberikan dosis lebih tinggi apabila masih terdapat GTV (harus menggunakan MRI).

Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa hipofraksinasi dapat memberikan keuntungan pada radioterapi pasca prostatektomi radikal.

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

Teknik Radioterapi Eksterna

Teknik yang diperbolehkan adalah minimal radioterapi konformal 3 dimensi atau sebaiknya *Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Untuk IMRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Elektronik Portal Image Devices (EPID)* untuk 5 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi. Untuk 3D-CRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Elektronik Portal Image Devices (EPID)* untuk 3 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

3. Radioterapi paliatif

Radioterapi paliatif diberikan pada kanker prostat yang sudah bermetastases 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 donosumumab, terapi radionuklir dan kemoterapi.

Indikasi/Tujuan

Radioterapi pada metastases tulang dapat diberikan atas indikasi:

- 1) Nyeri.
- 2) Ancaman fraktur kompresi yang sudah distabilisasi.
- 3) Menghambat kekambuhan pasca operasi reseksi.

Target radiasi

Target radiasi dapat dibagi menjadi 2 yaitu, radioterapi konvensional 2 dan radioterapi konformal 3 dimensi

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.

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

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 diperbolehkan adalah

- 1) Radioterapi konvensional 2 dimensi
- 2) Radioterapi konformal 3 dimensi
- 3) *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 pada tabel di bawah.

Characteristic	Inclusion	Exclusion
Radiographic	1) Spinal or paraspinous metastasis by MRI (50, 51) 2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved (50-53)	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% (54) 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	1) Age ≥ 18 y (50, 54) 2) KPS of ≥ 40 -50 (50, 51, 54, 55) 3) Medically inoperable (or patient refused surgery) (50, 51)	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) 4) Patient in hospice or with <3-month life expectancy
Tumor	1) Histologic proof of malignancy (50, 51, 56) 2) Biopsy of spine lesion if first suspected metastasis 3) Oligometastatic or bone only metastatic disease (50)	1) Radiosensitive histology such as MM ⁵⁰⁻⁵² 2) Extraspinal disease not eligible for further treatment ⁵¹
Previous treatment	Any of the following: 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	1) Previous SBRT to same level 2) Systemic radiopharmaceutical delivery within 30 days before SBRT (50-52) 3) EBRT within 90 days before SBRT (50-52) 4) Chemotherapy within 30 days of SBRT (50-55)

PEMANTAUAN

Secara umum, pemantauan penderita Kanker prostat dapat dibagi menjadi:

1. Pemantauan setelah terapi kuratif
2. Pemantauan setelah terapi hormonal

Pemantauan setelah terapi kuratif

Pemeriksaan yang secara rutin digunakan untuk mendeteksi progresi atau residual Kanker prostat adalah pemeriksaan fisik (termasuk colok dubur) dan **kadar PSA**. Anamnesis spesifik juga perlu dilakukan, meliputi aspek psikologis, tanda-tanda progresi penyakit, dan komplikasi terkait terapi.

Pemantauan pasca prostatektomi radikal

Progresi PSA didefinisikan sebagai **peningkatan kadar PSA lebih dari 0.2 ng/ml pada dua kali pengukuran berturut-turut**.^{72,73}

Pemantauan PSA direkomendasikan pada bulan ke 3, 6, dan 12 pasca terapi, setiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan selanjutnya sekali setahun. Pemantauan yang dilakukan selain PSA adalah atas indikasi seperti: colok dubur, TRUS-biopsi, sidik tulang, CT/MRI.

Pemantauan pasca EBRT

Progresi PSA didefinisikan sebagai **peningkatan kadar PSA sebesar 2 ng/ml di atas kadar PSA nadir pasca terapi**.²⁴

Pemantauan PSA direkomendasikan pada bulan ke 3, 6, dan 12 pasca terapi, setiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan selanjutnya sekali setahun.

Pemantauan setelah terapi hormonal

Waktu pemantauan minimal 3-6 bulan sekali. Hal-hal yang perlu dipantau selama terapi hormonal adalah:

- **Pemantauan kadar kreatinin, hemoglobin, dan fungsi**

hati²³

- **Kadar testosteron serum**⁷⁴⁻⁷⁶
- **Pemantauan komplikasi metabolik**^{77,78,79}
- **Sidik tulang, ultrasonografi, dan foto thoraks**
- **Bone Mass Density**⁸⁰

KANKER PROSAT DENGAN KASTRASI DAN HORMON REFRAKTER (Castration and Hormone Refractory Prostate Cancer / CRPC- HRPC)

Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) didefinisikan sebagai tahap lanjut kanker prostat yang tetap progresif dalam terapi penekanan androgen (*androgen deprivation therapy/ADT*), dengan manifestasi berupa kombinasi dari peningkatan kadar serum (*Prostate Specific Antigen/PSA*), bertambahnya keluhan klinis atau munculnya metastasis baru. **CRPC masih responsif terhadap terapi hormon lini kedua, termasuk penghentian anti-androgen, estrogen dan kortikosteroid**. sedangkan **HRPC adalah resisten terhadap semua tindakan hormonal**⁸¹

Kriteria CRPC

Kadar kastrasi serum testostosterone < 50 ng/dL atau <1.7 nmol/L, ditambah salah satu di bawah ini:

- Progresi biokimia: Tiga kali peningkatan berturut-turut kadar PSA serum dengan minimal interval 1 minggu, dimana dua peningkatan 50% di atas nadir, dengan PSA > 2 ng/dl atau
- Progresi radiologis: penampakan dua atau lebih lesi tulang pada *bone scan* atau lesi jaringan lunak menggunakan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)

Terapi *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) pada CRPC

Terapi ADT sebaiknya tetap dilanjutkan pada pasien CRPC sampai terdapat bukti baru yang bertentangan.

Terapi sistemik pada CRPC

Saat ini obat-obatan yang sudah teregistrasi untuk diberikan kepada pasien CRPC di Indonesia adalah Docetaxel, Cabazitaxel, dan Abiraterone acetate. Selain itu juga ada obat-obat seperti Mitoxantrone, Estramustine Phosphate, Ketoconazole namun perlu diperhatikan risiko toksisitas dan efek sampingnya. Obat-obatan pilihan terbaru lainnya yang saat ini juga diindikasikan pada CRPC oleh US FDA namun belum terigrasi di Indonesia, seperti: sipuleucel-T, radium-223, dan enzalutamide. Selain itu masih ada beberapa obat yang dalam uji klinis.

Penatalaksanaan metastasis tulang pada CRPC

1. Pencegahan Metastasis Tulang pada CRPC

- Pemantauan dengan pemeriksaan *Bone Mineral Density* (BMD) tiap 2 tahun bagi yang tanpa risiko dan tiap 1 tahun bagi pasien yang memiliki risiko (kurangnya asupan kalsium, alkohol dan merokok).

2. Pengobatan Metastasis Tulang pada CRPC

- Sekali timbul kecurigaan awal, perlu diperiksa segera dengan MRI dan diterapi kortikosteroid dosis tinggi.
- Terapi *bone cement* tulang belakang
- Konsultasikan dengan bedah saraf terhadap kemungkinan terjadi dekompresi tulang belakang yang dilanjutkan
- Terapi radiasi eksterna
- Terapi radiasi interna, strontium-89 dan samarium-153
Terapi sistemik

- zoledronic acid atau denosumab 4 mg setiap 3-4 minggu diberikan pada penderita CRPC
- Satu-satunya obat yang spesifik dan dapat memberikan keuntungan survival adalah Alpharadin, yaitu suatu radium 223 α -emitter.

Pemantauan pasien CRPC

Pemantauan pada pasien CRPC secara umum adalah pemantauan PSA setiap 3 bulan pada semua kondisi. Sesuai literatur, PSA saja tidak bisa dijadikan dasar untuk melihat progresifitas penyakit dan efektivitas terapi pada pasien CRPC. Jadi untuk pemantauan pasien CRPC yang disarankan adalah klinis, PSA, dan pencitraan metastasis. Khusus untuk efektivitas terapi pada CRPC, evaluasinya berdasarkan pada perubahan PSA setelah 12 minggu. Hasil pengukuran PSA dalam 12 minggu awal terapi tidak bisa dijadikan dasar untuk menghentikan atau mengubah terapi.

Bagi pasien dengan kondisi khusus, sebagai berikut:
CRPC dengan metastasis tulang

- Dengan lesi tulang baru: pengulangan pencitraan tulang ≥ 6 minggu
- Tanpa lesi tulang baru: terapi dilanjutkan. Pencitraan terbaik adalah dengan *bone scan* dan/atau MRI

Pemantauan klinis dilakukan jika timbul nyeri dan/ atau defisit neurologi, maka segera perlu dilakukan pencitraan segera (MRI atau *bone scan*). CRPC dengan metastasi non-tulang, digunakan kriteria RECIST

Dalam hal pemantauan efek samping terapi, jenis pemeriksaan yang dilakukan dan frekuensi pemantauan disesuaikan dengan terapi yang diberikan

TERAPI PALIATIF

Terapi paliatif merupakan terapi aktif terhadap penderita stadium lanjut yang sudah tidak memberi respon terhadap terapi kuratif.

Terapi ini bersifat holistik, mengontrol gejala yang timbul baik itu secara fisik, psikologis, sosial, spiritual dan melibatkan keluarga terdekat penderita.

- **Kontrol nyeri:** bifosfonat (asam Zoledronat), analgetik (parasetamol sampai opioid) dan radiasi lokal.
- **Obstruksi saluran kemih bawah dan atas:** pemasangan kateter, sistostomi maupun stent uretra, pemasangan nefrostomi perkutan
- **Kompresi medulla spinalis:** stabilisasi tulang belakang baik bedah maupun non bedah, pemberian kortikosteroid dan radiasi.
- **Limfedema:** drainase manual (tungkai ditinggikan), pemasangan balutan elastik.

DUKUNGAN NUTRSI

Skrining

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.⁷⁸

Diagnosis

World Health Organization (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT $<18,5 \text{ kg/m}^2$, namun menurut ESPEN 2015 diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan kriteria:⁸²

- Pilihan 1: IMT $<18,5 \text{ kg/m}^2$
- 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 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

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 apabila terdapat penurunan BB $\geq 5\%$ dalam waktu ≤ 12 bulan atau IMT $<20 \text{ kg/m}^2$ disertai dengan 3 dari 5 kriteria: (1) penurunan kekuatan otot, (2) *fatigue* atau kelelahan, (3) anoreksia, (4) massa lemak tubuh rendah, dan (5) abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (*C Reactive Protein* (CRP) $>5 \text{ mg/L}$ atau IL-6 $>4 \text{ pg/dL}$), anemia (Hb $<12 \text{ g/dL}$), penurunan albumin serum ($<3,2 \text{ g/dL}$).⁸³

Tatalaksana Nutrisi Umum pada Kanker⁸⁴

1. Kebutuhan nutrisi umum pada pasien kanker⁸⁵
 - a. Kebutuhan energi
Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek⁸⁶, 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. Perhitungan 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

Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien

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 kalori total
35–50% dari energi total (pada pasien kanker stadium lanjut yang mengalami penurunan BB)⁷⁸
- Kebutuhan karbohidrat : Sisa dari perhitungan protein dan lemak

c. Mikronutrien

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

d. Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar:^{87,88}

- 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/har.

e. Nutrien spesifik

- 1) *Branched-chain amino acids* (BCAA)^{89–91}
BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia.

- 2) Asam lemak *omega-3*^{92,93}
Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien.

2. Jalur pemberian nutrisi⁸³
Algoritma jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan pemilihan jalur nutrisi bagan (bagan 1)

3. Terapi nutrisi opearatif

- Pra pembedahan

- Makanan padat dapat diberikan hingga 6 jam dan makanan cair hingga 2 jam sebelum induksi anestesi.
- Jika klinis dan fasilitas memungkinkan, pasien dapat diberikan karbohidrat oral prapembedahan pada pasien non-diabetes, sedangkan pada pasien diabetes, karbohidrat oral diberikan bersama dengan obat diabetes (Rekomendasi tingkat A)

- Pasca pembedahan

- Pasien dapat diberikan nutrisi secara dini berupa makanan biasa, sedangkan ONS diberikan untuk mendukung pencapaian nutrisi total (Rekomendasi tingkat A).
- Pemasangan NGT tidak rutin dilakukan pascapembedahan (Rekomendasi tingkat A).

4. Farmakoterapi

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal

a. Progestin

Menurut studi meta-analisis MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada

kanker kaheksia.^{93,94} Dosis optimal penggunaan MA adalah sebesar 480–800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap.⁸⁸

b. Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksi dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien.^{95–97}

c. Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan berat badan pasien dengan tumor karsinoid. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa.⁸⁷

5. Aktivitas fisik

Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada pasien kanker selama dan setelah pengobatan (Rekomendasi tingkat A).^{76,78}

Tatalaksana Nutrisi Khusus

1. Diare⁹⁸

a. Edukasi dan terapi gizi

b. Medikamentosa

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

2. Osteoporosis²⁹

Pencegahan dan tatalaksana osteoporosis perlu dilakukan pada pasien kanker prostat yang mendapat terapi hormon perlu dilakukan:

a. Edukasi dan terapi gizi

- Pemenuhan kebutuhan kalsium dan vitamin D sebesar satu kali AKG
- Vitamin D dapat diperoleh dari bahan makanan sumber, berupa susu, produk susu, dan pajanan sinar matahari, pada jam 10.00–13.00, selama 10–15 menit.

b. Medikamentosa

Bila diperlukan:

- Suplementasi kalsium 1200 mg/hari.
- Suplementasi vitamin D₃ sebesar 800–1000 IU/hari apabila pasien tidak memungkinkan untuk mendapatkan sinar matahari.

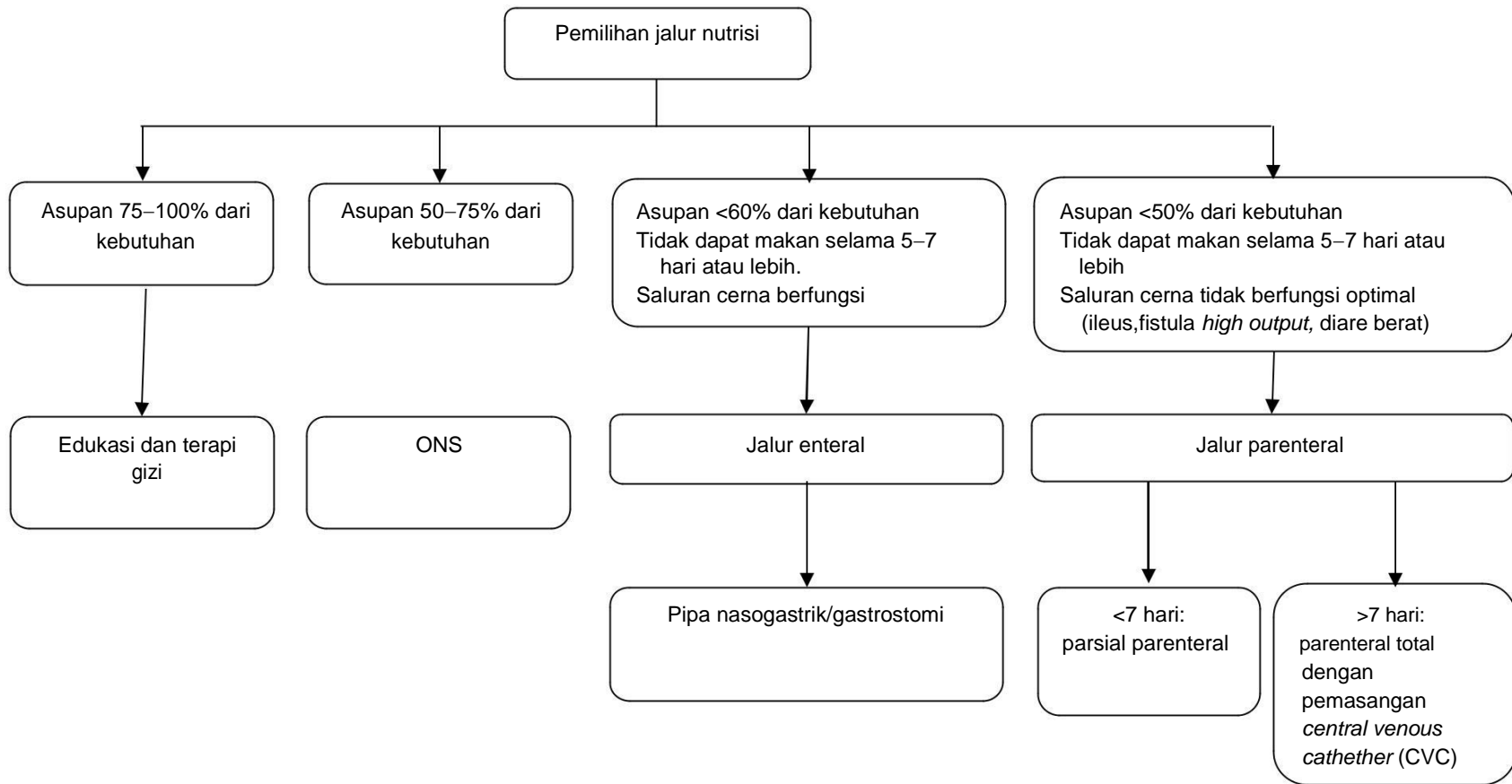
3. Obesitas^{29,99}

Tatalaksana obesitas pada pasien kanker dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi klinis dan terapi yang dijalani oleh pasien, bertujuan untuk menurunkan BB atau mencegah peningkatan BB lebih lanjut, sehingga dapat meningkatkan respons terapi. Tatalaksana dilakukan dengan modifikasi gaya hidup, yang meliputi pengaturan diet dan peningkatan aktivitas fisik.

Nutrisi bagi Penyintas Kanker Prostat

Secara umum, para penyintas kanker, termasuk kanker prostat sebaiknya memiliki BB yang sehat (ideal) dan menerapkan pola makan sehat (terutama berbasis tanaman), tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Para penyintas perlu diberikan edukasi dan terapi gizi secara berkala, sesuai dengan kondisi masing-masing pasien. Para penyintas kanker juga dianjurkan untuk melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan masing-masing.

Bagan 1. Pemilihan jalur nutrisi



REHABILITASI MEDIK

Rehabilitasi medik memiliki tujuan untuk pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai dengan kemampuan yang ada. Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tingkat tahapan dan pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker, yaitu preventif, restorasi, suportif, paliatif.^{100–102}

Tatalaksana Kedokteran Fisik Dan Rehabilitasi Pasien Kanker Prostat

A. Sebelum Tindakan (operasi, kemoterapi, dan radioterapi)

1. Promotif: peningkatan fungsi fisik, psikososial & kualitas hidup
2. Preventif terhadap keterbatasan / gangguan partisipasi yang dapat timbul
3. Penanganan terhadap keterbatasan / gangguan fungsi yang sudah ada^{100–102,103}

B. Pascatindakan (operasi, kemoterapi dan radioterapi)

1. Penanggulangan keluhan nyeri.^{101,104–106}

Nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar dapat menimbulkan disabilitas.

 - Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi^{101,104–106}
 - Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri (LEVEL 1).¹⁰⁵
 - Terapi medikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri *World Health Organization (WHO)* (LEVEL4) & *WHO analgesic ladder* (LEVEL2).¹⁰⁵
 - Terapi Non Medikamentosa Modalitas Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi.

- *Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS)* (LEVEL 1)^{101,105}

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^{101,105}

1. Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi : gangguan mobilitas, berkemih, defekasi, dan sindrom dekondisi pada tirah baring lama
2. Penanganan gangguan fungsi atau disabilitas yang ada (lihat butir C)^{100–103,107–109}

C. Tata Laksana Gangguan Fungsi / Disabilitas

1. Tatalaksana Gangguan Berkemih

- Terapi edukasi sesuai hendaya yang ada
- Latihan penguatan otot dasar panggul (*Pelvic Floor Exercise / PFE*) dengan bimbingan secara bermakna mengurangi inkontinensia urin bila dibandingkan dengan tanpa bimbingan (LEVEL 1)¹¹⁰
- Latihan penguatan otot dasar panggul (*Pelvic Floor Exercise / PFE*) dengan atau tanpa *biofeedback* mungkin menguntungkan, tetapi belum didukung dengan bukti yang cukup. (LEVEL 1)^{110,111}
- PFE segera pasca prostatektomi secara signifikan mempercepat masa pemulihan inkontinensia urin^{112,113} (LEVEL 2)¹¹⁴
- Modifikasi gaya hidup untuk meningkatkan frekuensi miksi^{103,115}
- *Bladder retraining* :
 - Pengaturan pola berkemih
 - Program kateterisasi intermiten mandiri, juga pada cedera medula spinalis
- Stimulasi listrik fungsional^{111,113}

Tindakan stimulasi listrik fungsional segera (7 hari pasca tindakan) terbukti memberi pengaruh positif pada pengembalian segera fungsi berkemih (LEVEL 1)¹¹⁶

- Medikamentosa, sesuai hendaya yang terjadi¹¹⁴
- 2. Tatalaksana Gangguan Fungsi Seksual¹¹²**
- 3. Tatalaksana Gangguan Mobilisasi, akibat^{100–102}**
- 3.1 Nyeri pada kasus dengan, metastasis tulang dan cedera medula spinalis. tatalaksana medikamentosa & non-medikamentosa (lihat butir B.1 diatas)
- 3.2 Gangguan defek anggota tubuh / muskuloskeletal, pada kasus :
 - a. Metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur patologis dan cedera medula spinalis yang diperberat oleh osteopenia. Tatalaksana: edukasi pencegahan fraktur patologis, mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal dan atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.^{103,108}
 - b. Osteoporosis : terapi latihan^{103,108}
 - c. Gangguan kekuatan otot pada cedera medula spinalis. Tatalaksana sesuai hendaya yang ada: latihan penguatan otot, latihan kebugaran kardiorespirasi dan latihan fungsi mobilisasi serta adaptasi aktivitas hidup
- 3.3 Kelemahan umum, fatigue & tirah baring lama dengan sindrom dekondisi → tatalaksana sesuai gangguan fungsi & hendaya yang terjadi. Pencegahan sindrom dekondisi dengan latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardiopulmonar, ambulasi dan keseimbangan, dan *Electrical Stimulation* (ES / NMES).^{102,103}
- 3.4 Pembengkakan / limfedema ekstremitas bawah pada disfungsi drainase limfatik. Penanganan ditujukan untuk pengontrolan tungkai bengkak dan komplikasi/keluhan serta pengembalian fungsi tungkai terkena, dengan:^{102,103,117–119}
 - Edukasi pencegahan timbulnya edema dan atau peningkatan edema: hal yang boleh dan tidak boleh dilakukan pada pasien gangguan drainase limfatik
 - Reduksi edema dengan *manual lymphatic drainage* (MLD) dan kompresi eksternal, serta kompresi garmen dengan balutan / *stocking*
 - Terapi gerak/ aktivitas motorik dan latihan pernafasan
 - Penanganan edema dilakukan setelah *Deep Vein Thrombosis* / DVT tungkai terkontrol kecuali pembalutan.
 - Atasi komplikasi / penyulit : DVT, nyeri, infeksi, *limforrhoea*, psiko-sosial-spiritual
- 4. Gangguan Fungsi Kardiorespirasi pada metastasis paru, infeksi dan efek tindakan serta tirah baring lama.**
Tatalaksana sesuai gangguan fungsi yang terjadi pada hendaya paru dan jantung: masalah retensi sputum, gangguan pengeluaran riak, dan gangguan penurunan kebugaran
- 5. Gangguan sensasi somatosensoris pada gangguan sensoris pasca tindakan (operasi) dan cedera medula spinalis.**
Tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya yang ada.
- 6. Evaluasi dan Tatalaksana Kondisi Sosial dan Perilaku Rawat**
- 7. Mengatasi dan Menyelesaikan Masalah Psikospiritual yang Ada**
- 8. Adaptasi Aktivitas Kehidupan Sehari-hari**
- 9. Rehabilitasi Prevokasional dan Rehabilitasi Okupasi**
- 10. Rehabilitasi Medik Paliatif^{100–103}**

EDUKASI

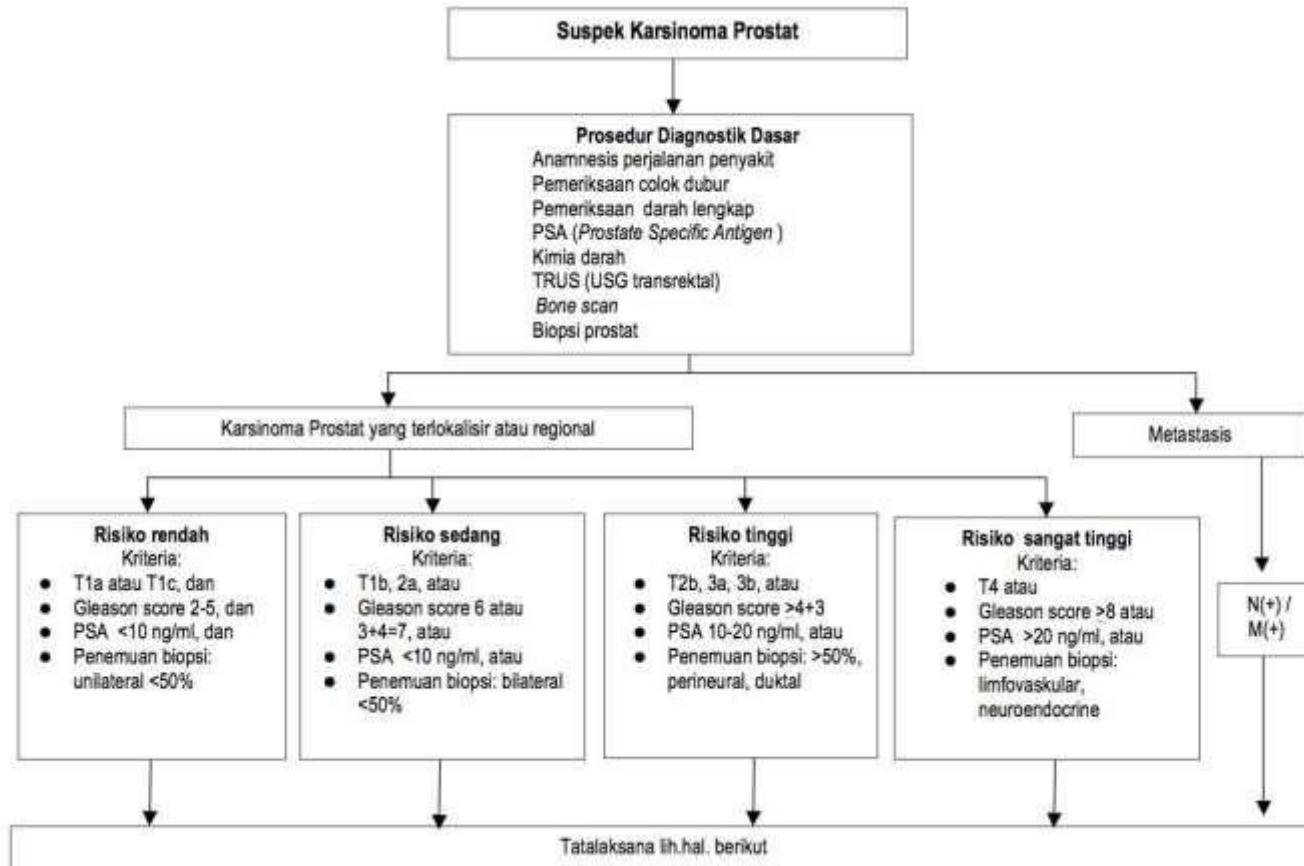
Topik Edukasi kepada Pasien	
Kondisi	Informasi dan Anjuran saat Edukasi
1. Radioterapi	<ul style="list-style-type: none">Efek samping radiasi akut yang dapat muncul (gangguan pada kulit tempat radiasi eksterna diberikan)
2. Kemoterapi	<ul style="list-style-type: none">Efek samping kemoterapi yang mungkin 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.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 pengobatanAnjuran untuk menjaga pola hidup yang sehat

PROGNOSIS

Kanker prostat memiliki angka kesintasan yang baik. Angka kesintasan keseluruhan 5-tahun , 10 tahun, dan 15 tahun secara berturut adalah 100%, 98%, dan 95%.

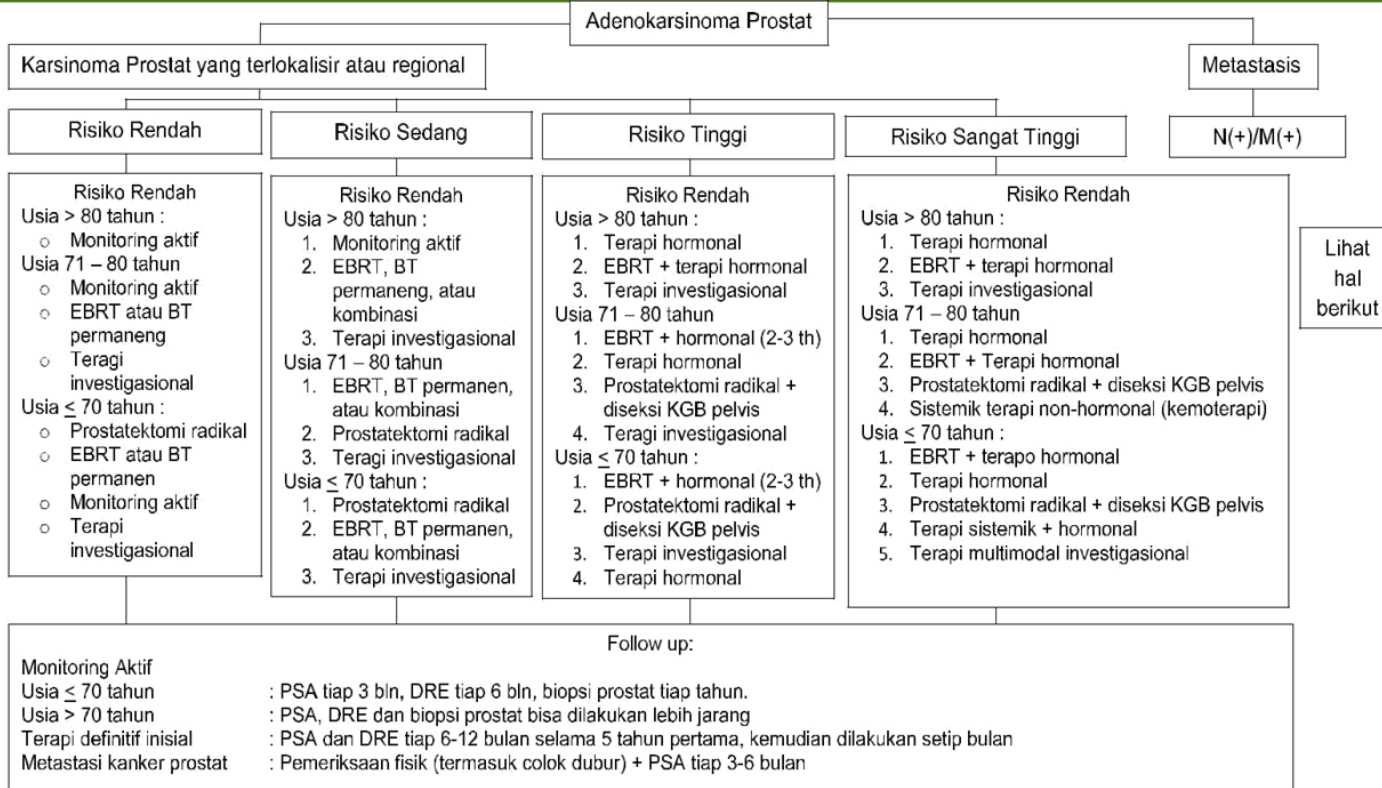


Adenokarsinoma Prostat





Adenokarsinoma Prostat

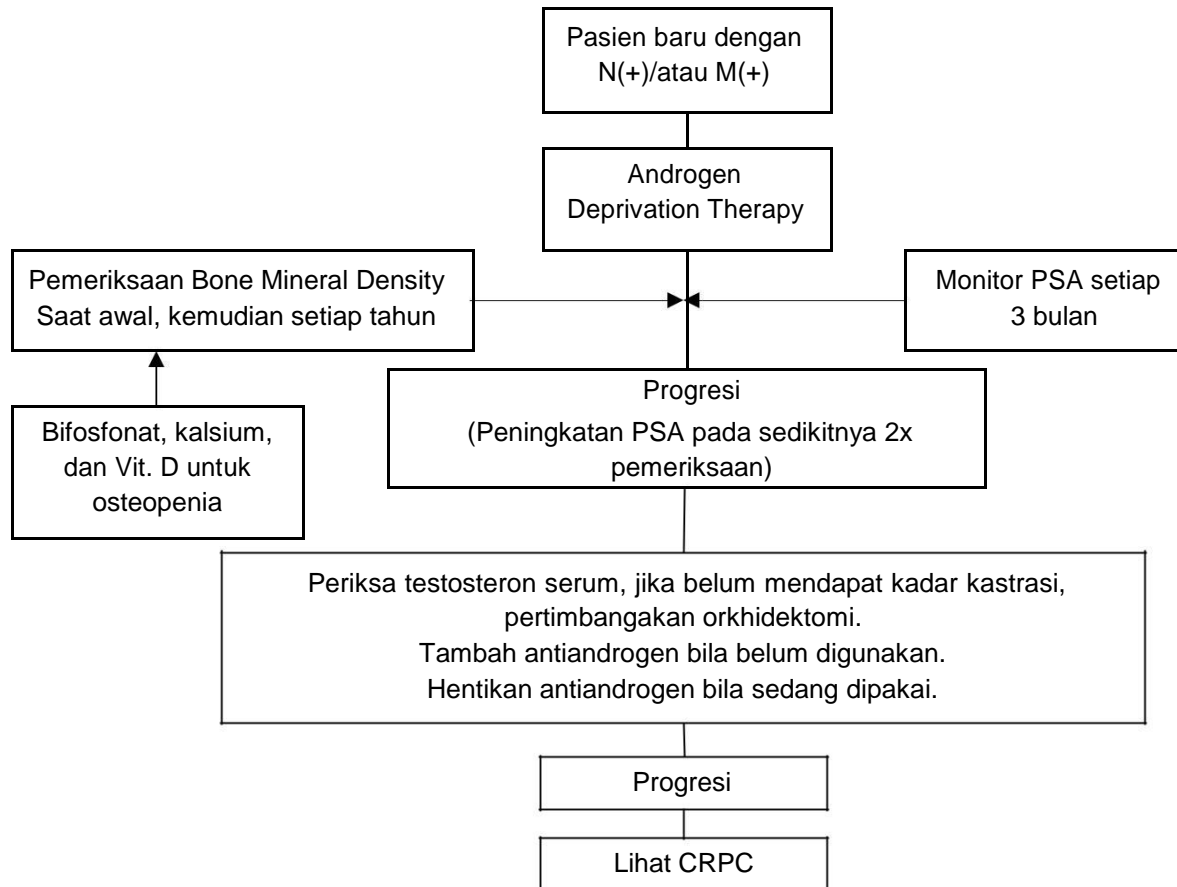


Eterangan

1. Monitoring aktif kontraindikasi pada pasien yang memiliki gejala. Ini tidak direkomendasikan pada pasien dengan risiko sedang dan tinggi dengan angka harapan hidup > 10 tahun
2. Diseksi kelenjar pelvis tidak dilakukan bila probabilitas adanya keterlibatan kelenjar (*staging nomogram*) kurang dari 3%
3. Terdapat perubahan untuk rekomendasi radikal prostatektomi untuk pasien risiko tinggi dan sangat tinggi sebagai bagian program terapi multimodalitas termasuk terapi hormonal, radioterapi pasca operasi dan bila memungkinkan kemoterapi



Adenokarsinoma Prostat



Lampiran 1.

Prinsip Radioterapi pada Kanker Prostat

Prinsip umum

- Radioterapi pada kanker prostat berperan sebagai terapi definitif, ajuvan, paliatif, dan terapi *salvage* pada kasus kekambuhan.
- Radioterapi dapat diberikan sebagai radiasi eksterna maupun brakhiterapi.

Radioterapi definitif (radiasi eksterna)

- Pilihan radiasi eksterna harus ditawarkan untuk semua kelompok risiko kanker prostat non metastatik.¹²⁰
- Pasien yang memenuhi syarat operasi prostatektomi radikal maupun radiasi definitif harus diberikan penjelasan mengenai keduanya dalam menentukan pilihan terapi.¹²⁰
- Teknik radiasi yang digunakan adalah teknik *highly conformal*. IMRT merupakan teknik yang direkomendasikan.¹²⁰
- Dengan teknik yang lebih canggih (IGRT), dapat dipertimbangkan eskalasi dosis sampai dengan 81 Gy.²⁹
- Dosis yang direkomendasikan pada kelompok resiko rendah adalah ≥ 74 Gy.¹²⁰
- Radiasi dapat dikombinasikan dengan ADT^{29,120-122}
- Pasien dengan risiko rendah tidak memerlukan radiasi KGB pelvik maupun ADT²⁹, total dosis radiasi pada prostat 74 Gy¹²⁰.
- Pasien dengan risiko menengah, tidak memerlukan radiasi KGB pelvik²⁹, dan ADT jangka pendek 4-6 bulan^{29,120}, total dosis pada prostat 78 Gy¹²⁰.
- Pasien dengan risiko tinggi dan stadium lokal lanjut harus mendapatkan ADT jangka panjang 2-3 tahun^{29,120} dan dipertimbangkan untuk pemberian radiasi KGB pelvik pada kasus yang tidak dilakukan limfadenektomi pelvik, total dosis pada prostat 78 Gy^{29,120}.

Radioterapi ajuvan pasca operasi

- Indikasi ajuvan pasca operasi: pT3, batas sayatan positif, dan keterlibatan vesika seminalis.¹²²
- Volum target adalah *prostate bed* saja.¹²² Dosis yang direkomendasikan adalah 66 Gy.¹²²
- Radiasi diberikan setelah efek samping operasi sudah perbaikan, dalam jangka waktu 1 tahun.²⁹

Brakhiterapi

- Brakhiterapi dapat sebagai monoterapi, atau dikombinasi dengan radiasi eksterna
- Brakhiterapi *low dose rate* (LDR) direkomendasi sebagai monoterapi pada pasien risiko rendah dan/atau risiko menengah volum kecil.¹²⁰
- Kriteria untuk brakhiterapi LDR: (1) stadium cT1b-T2aN0M0; (2) Skor Gleason tidak lebih dari 6; (3) PSA tidak lebih dari 10; (4) Penemuan kanker dari pemeriksaan biopsi, tidak melibatkan lebih dari 50%; (5) volum prostat kurang dari 50 cm³; (6) IPSS tidak lebih dari 12.¹²⁰
- Dosis yang direkomendasikan untuk brakhiterapi LDR sebagai monoterapi adalah 145 Gy untuk Iodine-125, 125 Gy untuk Palladium-103. Sementara dosis sebagai booster pasca radiasi eksterna 40 dan 45 Gy, berturut-turut adalah 110 Gy dan 90-100 Gy.²⁹
- Brakhiterapi *high dose rate* (HDR) sebagai terapi kombinasi dengan radiasi eksterna. Brakhiterapi HDR memungkinkan untuk dilakukannya eskalasi dosis.
- Kriteria: stadium T1b-T3b, tanpa melihat skor Gleason maupun level PSA. Brakhiterapi HDR tidak direkomendasikan pada: TURP dalam 3-6 bulan terakhir, *Maximum urinary flow rate* <10ml/detik, IPSS>20, tidak memungkinkan litotomi atau anastesi, fistul rektal.¹²¹
- HDR sebagai monoterapi memberikan hasil yang menjanjikan dengan toksistas yang masih dapat ditoleransi, namun masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk menjadikan sebagai terapi standar. Begitu juga dengan brakhiterapi HDR sebagai terapi *salvage*.¹²¹

Radioterapi *salvage* pada kekambuhan pasca operasi

- Indikasi: PSA yang terdeteksi dengan sebelumnya tidak terdeteksi, dan meningkat dalam dua kali pengukuran.¹²⁰
- Tatalaksana radiasi akan lebih efektif pada kasus dengan PSA pre terapi rendah.¹²⁰
- Dosis yang direkomendasikan adalah 66 Gy, namun untuk rekurensi makroskopik yang terbukti dengan biopsi, dibutuhkan dosis yang lebih tinggi. Volum target adalah *prostate bed* saja dan atau KGB pelvik (pada subset pasien tertentu).¹²⁰

Lampiran 2. Klasifikasi CRPC berdasarkan gejala, metastasis, status performa (ECOG), dan terapi sebelumnya

Indeks & pasien	Gejala	Metastatik	Kemoterapi	Status & performa
1	-	-	-	Baik
2	- /minimal	+	-	Baik
3	+	+	-	Baik
4	+	+	-	Buruk
5	+	+	+	Baik
6	+	+	+	Buruk

□

Lampiran 3. Pilihan terapi pada CRPC berdsarkan kelompok indeks pasien

Kelompok& Indeks& Pasien&	Standard&	Rekomendasi&	Pilihan&	Pendapat&Ahli&
			<ul style="list-style-type: none"> flutamide, bicalutamide, dan nilutamide atau ketoconazole + steroid 	
2	<ul style="list-style-type: none"> (A) Abiraterone + prednisone, (B) docetaxel, atau (B) Sipuleucel-T. 		<ul style="list-style-type: none"> Ketoconazole + steroid 	
3	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel 	<ul style="list-style-type: none"> Abiraterone + prednisone 	<ul style="list-style-type: none"> (C) Ketoconazole + steroid, (B) mitoxantrone atau (C) terapi Risiko Rendah 	
4			<ul style="list-style-type: none"> Abiraterone + prednisone Ketoconazole + steroid atau terapi radionuclide 	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel atau kemoterapi mitoxantrone radium-223
5	<ul style="list-style-type: none"> abiraterone acetate + prednisone, cabazitaxel atau enzalutamide Radium-223 		<ul style="list-style-type: none"> Ketoconazole + steroid docetaxel 	
6				<ul style="list-style-type: none"> abiraterone + prednisone, enzalutamide, ketoconazole + steroid atau terapi radionuclide

Keterangan:&

Standard: suatu pernyataan tentang suatu tindakan (keuntungan yang melampaui di bandingkan risiko / beban) atau sebaiknya tidak (bersiko/berbeban melampaui keuntungannya) diambil berdasarkan pada derajat bukti A atau B.

Rekomendasi: suatu pernyataan langsung bahwa suatu tindakan sebaiknya (keuntungannya melampaui dibanding risiko / beban) atau sebaiknya tidak (bersiko / berbeban melampaui keuntungannya) diambil berdasarkan derajat bukti C.

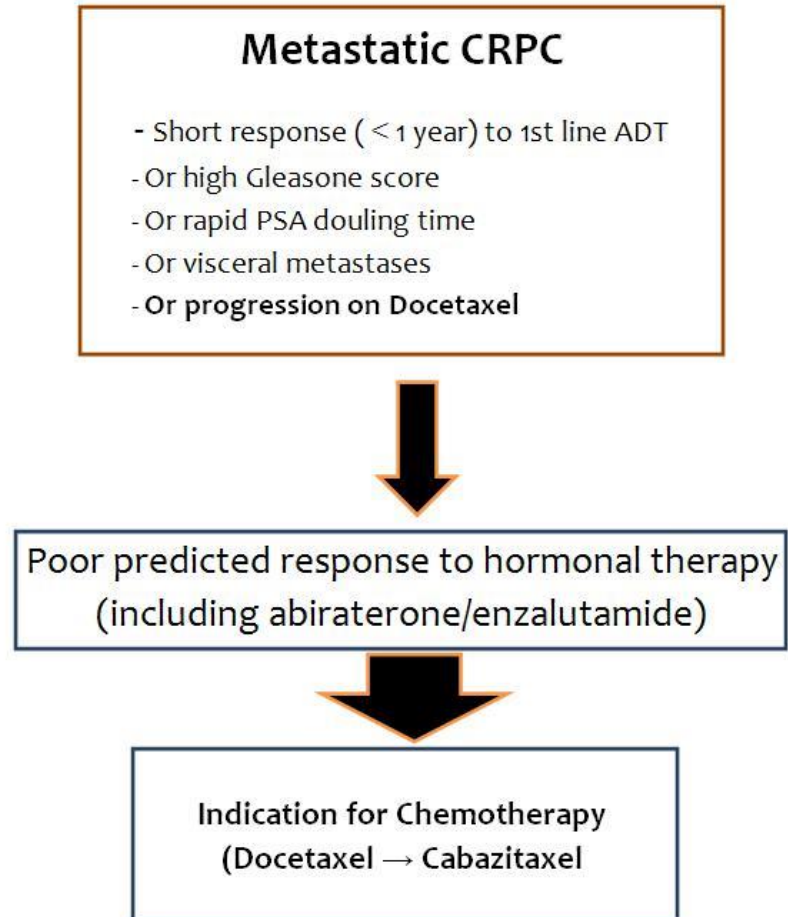
Pilihan: suatu pernyataan tidak langsung yang menghasilkan keputusan terkait tindakan klinis secara individual dan pasien karena keseimbangan antara keuntungan dan risiko/beban yang nampak seimbang atau nampaknya tidak pasti berdasarkan bukti derajat A, B atau C.

Prinsip&&klinis: suatu pernyataan tentang suatu komponen perawatan klinis yang secara luas disetujui oleh spesialis urologists atau klinisi lain yang mungkin atau mungkin tidak dibuktikan dalam literatur medis.

Pendapat&ahli: suatu pernyataan yang didasarkan pada informasi berdasarkan anggota-anggota, pelatihan (training), pengalaman, pengetahuan dan pertimbangan yang tidak ada buktinya.

&

Lampiran 4. CRPC yang sudah bermetastasis (*metastatic CRPC*)



Lampiran 5. Penjelasan efek samping masing-masing obat

Obat)	Efek&samping&spesifik)
Docetaxel!	Neutropenia) Febrile)neutropenia)
Cabazitaxel!	Neutropenia) Febrile)neutropenia) Leukopenia) Anaemia) Thrombocytopenia)
Abiraterone)acetate!	Retensi)cairan)atau)edema) Hipokalemia) Hipertensi) Abnormalitas)pada)tes)fungsi)hati) Gangguan)jantung*!
!	Retensi)cairan)atau)edema) Hipokalemia) Hipertensi) Abnormalitas)pada)tes)fungsi)hati) Gangguan)jantung*!

32"

KEPUSTAKAAN

1. Epstein J. Pathology of prostatic neoplasia. In: Wein A, Kovoussi L, Novick A, et al. (eds) *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, 2007, pp. 2874–82.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
3. Mottet N, Schalken J, Heidenreich A, et al. Highlights on Prostate Cancer from Urological and Oncological Congresses in 2007. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 460–73.
4. Murai M, Cheng C, Khauli R, et al. *Prostate cancer: 6th international consultation on new developments in prostate cancer and prostate diseases*. 2006. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.121.
5. Klein E, Platz E, Thompson I. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Wein A, Kovoussi L, Novick A, et al. (eds) *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, 2007, pp. 2854–73.
6. Indonesian Society of Urologic Oncology (ISUO). *ISUO Meeting 2011*. 2011.
7. Kelompok Kerja Kanker Urologi RS. Cipto Mangunkusumo - RS. Kanker Dharmais. *Panduan pengelolaan kanker prostat*. Interna Publishing, 2009.
8. Umbas R, Muchtar C, Hamid R. Terapi radikal pada penderita kanker prostat: tindak lanjut jangka panjang dan faktor prediksi survival. *Indones J Cancer* 2010; 4: 55–60.
9. Safriadi F. Karakteristik dan pola penanganan Kanker prostat di RS. Hasan Sadikin Bandung. *Indones J Cancer*.
10. Mahadi E, Widjanarko S. Penanganan karsinoma prostat di RSUD dr. Moewardi Surakarta selama Januari 2000-Desember 2006. *J Urol Indones* 2009; 16: 25–28.
11. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002; 4 Suppl 5: S3–S10.
12. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 277–81.
13. Kolonel L. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 72–81.
14. Giovannucci E, Rimm E, Wolk A. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442–7.
15. Ostrander EA, Udler MS. The role of the BRCA2 gene in susceptibility to prostate cancer revisited. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1843–1848.
16. Cavanagh H, Rogers KMA. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2015; 13: 16.
17. Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, et al. Cigarette Smoking and Risk of Prostate Cancer in Middle-Aged Men 1. 2003; 12: 604–609.
18. Huncharek M, Sue Haddock K, Reid R, et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010; 100: 693–701.
19. Richie J, Catalona W, Ahmann F, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42: 356–74.
20. Carvalhal G, Smith D, Mager D, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835–9.
21. Stamey T, Yang N, Hay A, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.
22. Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–90.
23. Lee F, Torp-Pedersen S, Siders D, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170: 609–15.
24. Takenaka A, Hara R, Ishimura T. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*; 11: 134–8.
25. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008; 71: 191–5.
26. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605–12.
27. Donovan J, Handy F, Neal D, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (Protect) feasibility study. *Heal Technol Assess* 2003; 7: 1–88.
28. Aziz A, Hakim L, Soebadi D. Comparison of sextant and 10-core biopsy for the detection of prostate cancer. *J Urol Indones*.
29. Monn MF, Flack CK, Koch MO. NCCN Guidelines: Prostate Cancer.

- Version 3.2. *Prostate Cancer* 2016; 551–562.
30. Shepherd D, Keetch D, Humprey P, et al. Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J Urol*; 156.
 31. Merrimen J, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009; 182: 485–90.
 32. Stewart C, Leibovich B, Weaver A, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86–92.
 33. Zigeuner R, Schips L, Lipsky R. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*; 62: 883–7.
 34. Aron M, Rajeev T, Gupta N. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*; 85: 682–5.
 35. Sipan G, Umbas R, Rahardjo D. Profilaksis ciprofloxacin oral dosis 1 hari versus 3 hari pada biopsi prostat transrektal dengan penuntun ultrasonografi. *JURI* 2004; 11: 25–30.
 36. Wendy R, Safriadi R. Periprostatic block and intraprostatic infiltration on TRUS-P guiden biopsy: Effectivity and Complication. *Indones J Cancer*.
 37. Haswir H, Umbas R. Comparison of Efficacy between oral morphine sulphate and diclofenac suppository for analgesia during Transrectal Ultrasound-guided Prostate biopsy. *Indones J Intern Med* 2008; 40: 124–127.
 38. Alvarino, Umbas R. Penggunaan anestesi lokal periprostat sebelum biopsi prostat transrektal. *Maj Kedokt Indon* 2005; 55: 397–401.
 39. Azis A, Djatisoesanto W, Soebadi D, et al. The difference of pain perception between ketoprofen suppository and 1% periprostatic licocain injection in transrectal ultrasonography guided prostate biopsy. *J Urol Indones*.
 40. Ariffin A, Safriadi F. Comparison efficacy Periprostatic Nerve Block (PNB) vs. PNB Combined with 2% Lidocaine Gel for Prostate biopsy. *J Urol Indones*.
 41. Prostate Cancer Differential Diagnoses <http://emedicine.medscape.com/article/1967731-differential>.
 42. Epstein J. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010; 183: 433–440.
 43. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. (eds). *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Springer, 2010.
 44. Spigelman S, McNeal J, Freiha F. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228–30.
 45. Lee N, Newhouse J, Olsson C, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999; 54: 490–4.
 46. Jager G, Severens J, Thornbury J. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000; 215: 445–51.
 47. Partin A, Mangold L, Lamm D. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–8.
 48. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681–6.
 49. McGregor B, Tulloch A, Quinlan M. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978; 50: 178–81.
 50. O'Donoghue E, Constable A, Sherwood T. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978; 50: 172–7.
 51. Wolff J, Zimny M, Borchers H. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998; 33: 376–81.
 52. Bruwer G, Heyns C, Allen F. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999; 35: 223–7.
 53. Monn MF, Flack CK, Koch MO. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. Version 2015.
 54. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002; 167: 948–51.
 55. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999; i–x, 1-246, 11-36, passim.
 56. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the

- randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)* 2000; 355: 1491–8.
57. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 2.
 58. Schmitt B, Wilt T, Schellhammer P. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57: 727–32.
 59. Samson D, Seidenfeld J, Schmitt B. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361–76.
 60. Bruchofsky N, Rennie P, Coldman A. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2275–82.
 61. Abrahamsson P. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57: 49–59.
 62. Hussain M, Tangen C, Higano C. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3984–90.
 63. Lane T, Ansell W, Farrugia D. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004; 73: 117–32.
 64. Mottlet N, Goussard M, Loulidi S. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2009; 8: 131, abstract 44.
 65. Byar D. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126–30.
 66. Jordan WJ, Blackard C, Byar D. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70: 1411–3.
 67. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79: 235–46.
 68. Messing E, Manola J, Sarosdy M. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–8.
 69. B N, Wilt T, MacDonald R. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003506.
 70. Heidenreich a, Bolla M, Joniau S, et al. *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.002.
 71. Prostate Pelvic Lymph Nodes <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/ProstatePelvicLymphNodes.aspx>.
 72. Trock B, Han M. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299: 2760–2769.
 73. Van der Kwast T, Bolla M, Van Poppel H. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 25AD; 27: 4178–4186.
 74. Lutz S, Berk L, Chang E. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2011; 79: 965–976.
 75. Ryu S, Pugh S. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Pr Radiat Oncol* 2014; 4: 76–81.
 76. Utech A, Tadros E, Hayes T, et al. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 245– 251.
 77. Ledesma N. Prostate cancer. In: Marian M, Robert S (eds) *Clinical nutrition for oncology patients*. Jones and Bartlett, 2010, pp. 245–259.
 78. Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in cancer.
 79. Cederholm T. Diagnostic criteria for malnutrition - an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015; 34: 335–340.
 80. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793–799.
 81. Isaacs J, Coffey D. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981; 41: 5070–5.
 82. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015; 34: 335–40.

83. Evan W, Morley J, Argiles J, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793–799.
84. Fearon K, Strasser F, Anker S. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–95.
85. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Non Surgical Oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–59.
86. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol* 2013; 87: 172–200.
87. Grant B, Hamilton K. Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery. In: Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J (eds) *Krause's food & nutrition therapy*. Missouri: Saunders-Elsevier, 2013, pp. 832–56.
88. Cohen D, Sucher K. Nutrition therapy and pathophysiology. In: Nelms M, Sucher K, Lacey K, et al. (eds) *Nutrition therapy and pathophysiology*. Belmont: Wadsworth, 2011, pp. 702–74.
89. NDL/FNIC Food Composition Database Home Page <https://ndb.nal.usda.gov/>.
90. Cangiano C, Laviano A, Meguid M, 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.
91. Le Bricon T. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 1996; 15: 337.
92. 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.
93. Ruiz G, Lopez-Briz E, Carbonell Sachis R, et al. Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review). *Cochrane Libr*.
94. Mechanisms and clinical features of nutritional patterns in cancer.
95. Argiles J, Olivan M, Busquets S, et al. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 27–38.
96. L R, F E, P T, et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. *Aachen, Dep Palliat Med Eur Palliat Care Res Collab* 2010; 1–38.
97. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care* 2010; 16: 129–137.
98. Bowel Dysfunction - Prostate Cancer Foundation (PCF) http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEPh/b.5836623/k.B486/BoweI_Dysfunction.htm.
99. Ligibe J, Alfano C, Courneya K, et al. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Obesity and Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3568–3574.
100. Nuhonni S, Indriani. *Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas pada Kanker*. Jakarta: Perdosri, 2014.
101. Tulaar A, Wahyuni L, Nuhonni S. *Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas*. Jakarta: Pedosri.
102. Wahyuni L, Tulaar A. *Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Pedosri, 2014.
103. Vargo M, Smith R, Stubblefield M. Rehabilitation of the cancer patient. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds) *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia, 2009, p. 2878.
104. The British Pain Society. Cancer Pain Management.
105. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Control of pain in adults with cancer.
106. Silver J. Nonpharmacologic pain management in the patient with cancer. In: Stubblefield M, O'dell M (eds) *Cancer rehabilitation: principles and practice*. New York: Demos Medical Publishing, 2009, pp. 479–83.
107. Bianco F, Scardino P, Eastham J. Radical prostatectomy: long term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). *Urology* 2005; 66: 83.
108. Vargo M, Riuta J, Franklin D. Rehabilitation for patients with cancer diagnosis. In: *Delisa's physical medicine and rehabilitation: principal & practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010, pp. 1168–70.
109. Cancer of the Prostate - SEER Stat Fact Sheets <http://seer.cancer.gov/staffacts/html/prost.html>.
110. Baumann F, Zopf E, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients: A systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2012; 20: 221–33.
111. Campbell S, Glazener C, Hunter K, et al. *Conservative management for post-prostatectomy urinary incontinence (Cochrane Review)*. John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
112. Filocamo M, Marzi V, Popolo G, et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2005; 48: 734–8.
113. Rajkwoska-Labon E, Bakula S, Kucharzewski M, et al. Efficacy of

- physiotherapy for urinary incontinence following prostate cancer surgery. *Biomed Res Int*.
114. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of urinary incontinence in primary care.
 115. Pannek J, Stöhrer M, Blok B, et al. Guidelines for catheterization. In: *Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction*. 2011, pp. 32–3.
 116. Mariotti G, Sciarra A, Gentilucci A, et al. Early recovery of urinary continence after radical prostatectomy using early pelvic floor electrical stimulation and biofeedback association treatment. *J Urol* 2009; 181: 788–93.
 117. Lacomba M, Sanchez M, Goni A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340: b5396.
 118. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. *Lymphedema (PDQ®): Health Professional Version* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389244> (2002, accessed 2 September 2016).
 119. Lymphoedema Framework. *Best practice for the management of lymphoedema. International consensus*. 2006.
 120. Heidenreich a, Bolla M, Joniau S, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.09.002.
 121. Hoskin. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013; 325–332.
 122. Thompson I. *Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline*. 2013.