



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/684/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA KANKER NASOFARING

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Nasofaring;

- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);
2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945);
- Memperhatikan : Surat Perhimpunan Dokter Spesialis Telingan Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Indonesia Nomor 225/PP.PERHATI-KL/XII/2018 tanggal 11 Desember 2019;

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER NASOFARING.
- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Nasofaring.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Nasofaring, yang selanjutnya disebut PNPK Kanker Nasofaring merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Kanker Nasofaring sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Kanker Nasofaring sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Kanker Nasofaring sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Kanker Nasofaring dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Kanker Nasofaring dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 18 Oktober 2019

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI
KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/684/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN
TATA LAKSANA KANKER NASOFARING

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Kanker nasofaring merupakan suatu keganasan yang memiliki karakteristik epidemiologi yang unik, dengan insiden yang bervariasi sesuai ras dan perbedaan geografi. Insiden kanker nasofaring pada beberapa tempat di dunia masih sangat jarang. Di Amerika Serikat angka insiden kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Namun, di beberapa Negara di Asia (terutama di Cina bagian selatan) dan Afrika bagian utara kasus kanker nasofaring banyak ditemukan.

Pada tahun 2002, ditemukan sekitar 80.000 insiden kanker nasofaring di seluruh dunia, dan diperkirakan menyebabkan kematian pada 50.000 penderita. Di Indonesia, dari seluruh kanker kepala dan leher, kanker nasofaring menunjukkan entitas yang berbeda secara epidemiologi, manifestasi klinis, marker biologi, faktor risiko, dan faktor prognostik. Prevalensi kanker nasofaring di Indonesia adalah 6.2/100.000, dengan hampir sekitar 13.000 kasus baru, namun itu merupakan bagian kecil yang terdokumentasikan. Marlinda dkk., melaporkan kanker nasofaring adalah kanker kepala leher tersering (28.4%), dengan rasio pria-wanita adalah 2:4 dan endemis di pulau Jawa.

B. Permasalahan

Kanker nasofaring merupakan salah satu dari kanker terbanyak di Indonesia, dan dari distribusi usia sering mengenai penduduk usia produktif. Oleh karena itu secara ekonomi, kejadian kanker nasofaring akan mempengaruhi keadaan ekonomi penderita (beserta keluarganya) dan juga mempengaruhi pola pembiayaan kesehatan negara. Produktivitas penduduk juga akan terpengaruhi. Adanya pengetahuan mengenai kanker nasofaring mulai dari pencegahan, deteksi dini, pengobatan yang tepat akan dapat membantu menanggulangi permasalahan akibat kanker nasofaring.

C. Tujuan

1. Menurunkan insidensi dan morbiditas kanker nasofaring di Indonesia
2. Membuat pedoman berdasarkan *evidence based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam diagnosis dan tata laksana kanker nasofaring
3. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi
4. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan dan pelaporan yang konsisten
5. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini

D. Sasaran

1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam penatalaksanaan kanker nasofaring, sesuai dengan tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
2. Pembuat kebijakan di seluruh tingkat layanan kesehatan, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II

METODOLOGI

A. Penelusuran kepustakaan

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan secara manual. Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, uji kontrol teracak samar (*randomised controlled trial*), telaah sistematik, ataupun pedoman berbasis bukti sistematik dilakukan pada situs *cochrane systematic database review*, dan termasuk semua istilah-istilah yang ada dalam *medical subject heading* (MeSH). Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan *Tripdatabase* dengan kata kunci yang sesuai. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel- artikel *review* serta buku-buku teks yang ditulis 5 tahun terakhir.

B. Penilaian – telaah kritis kepustakaan

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

C. Peringkat bukti (*level of evidence*)

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

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

D. Derajat rekomendasi

Berdasarkan peringkat itu dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

1. Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA, IB atau IC
2. Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level II
3. Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III
4. Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

BAB III

HASIL DAN DISKUSI

A. Pendahuluan

Kanker nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung). Kanker ini terbanyak merupakan keganasan tipe sel skuamosa.

Berdasarkan GLOBOCAN 2012, terdapat 87.000 kasus baru kanker nasofaring muncul setiap tahunnya (dengan 61.000 kasus baru terjadi pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan) dengan 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.

Angka kejadian tertinggi di dunia terdapat di provinsi 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. Di Indonesia, kanker nasofaring merupakan salah satu jenis keganasan yang sering ditemukan, berada pada urutan ke-4 kanker terbanyak di Indonesia setelah kanker payudara, kanker leher rahim, dan kanker paru.

1. Skrining

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.

2. Faktor risiko

Para peneliti telah mengidentifikasi beberapa faktor yang tampaknya meningkatkan resiko terkena kanker nasofaring, termasuk :

a. Jenis kelamin

Kanker nasofaring lebih sering terjadi pada pria daripada wanita.

b. Ras

Kanker jenis ini lebih sering mempengaruhi orang-orang di Asia dan Afrika Utara. Di Amerika Serikat, imigran Asia memiliki risiko lebih tinggi dari jenis kanker, dibandingkan orang Asia kelahiran Amerika.

c. Umur

Kanker nasofaring dapat terjadi pada semua usia, tetapi paling sering di diagnosis pada orang dewasa antara usia 30 tahun dan 50 tahun.

d. Makanan yang diawetkan

Bahan kimia yang dilepaskan dalam uap saat memasak makanan, seperti ikan dan sayuran diawetkan, dapat masuk ke rongga hidung, meningkatkan risiko kanker nasofaring. Paparan bahan kimia ini pada usia dini, terus menerus dan lama, dapat meningkatkan risiko.

e. Virus Epstein-Barr

Virus masuk ke tubuh saat usia muda karena seringnya infeksi saluran napas atas dan bertahan lama. Kadang-kadang dapat menyebabkan infeksi mononucleosis. Virus Epstein-Barr juga terkait dengan beberapa kanker langka, termasuk kanker nasofaring.

f. Sejarah keluarga

Memiliki anggota keluarga dengan kanker nasofaring meningkatkan risiko penyakit.

3. Manifestasi klinis

Pada stadium dini tumor ini sulit dikenali, karena gejala awal mirip dengan infeksi saluran napas atas. Penderita biasanya datang pada stadium lanjut saat sudah muncul benjolan pada leher, terjadi gangguan saraf, atau metastasis jauh.

Gejala yang muncul dapat berupa hidung tersumbat, epistaksis ringan, tinnitus, telinga terasa penuh, otalgia, diplopia dan neuralgia trigeminal (saraf III, IV, V, VI), dan muncul benjolan pada leher.

B. Diagnostik

Ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis

Terdiri dari gejala hidung, gejala telinga, gejala mata dan saraf, serta gejala metastasis / leher. Gejala tersebut mencakup telinga terasa penuh, otalgia, tinnitus, hidung tersumbat, lendir bercampur darah, diplopia dan neuralgia trigeminal (saraf III, IV, V, VI), dan muncul benjolan pada leher.

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan status generalis dan status lokalis. Pemeriksaan nasofaring dapat dilakukan dengan rinoskopi posterior dan nasofaringoskop (fiber/rigid).

3. Pemeriksaan diagnostik

a. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi berupa CT scan/MRI nasofaring potongan koronal, aksial, dan sagital, tanpa dan dengan kontras berguna untuk melihat tumor primer dan penyebaran ke jaringan sekitar dan penyebaran kelenjar getah bening. Untuk metastasis jauh dilakukan pemeriksaan foto toraks, *bone scan*, dan USG abdomen.

Pemeriksaan nasoendoskopi dengan NBI (*narrow band imaging*) merupakan pemeriksaan radiologi yang sangat baik digunakan untuk diagnostik & *follow up* terapi pada kasus-kasus dengan dugaan residu dan residif.

b. Pemeriksaan patologi anatomi

Kanker nasofaring dibuktikan melalui pemeriksaan patologi anatomi dengan spesimen berasal dari biopsi nasofaring. Hasil biopsi menunjukkan jenis keganasan dan derajat diferensiasi. Pengambilan spesimen biopsi dari nasofaring dapat dikerjakan dengan panduan nasoendoskopi rigid/fiber dengan anestesi lokal ataupun dengan anestesi umum.

1) Biopsi nasofaring

Diagnosis pasti berdasarkan pemeriksaan PA dari biopsi nasofaring. Sementara biopsi aspirasi jarum halus (BAJH) atau biopsi insisional/eksisional kelenjar getah bening leher bukan merupakan diagnosis pasti. Biopsi dilakukan dengan menggunakan tang biopsi yang dimasukkan melalui hidung atau mulut dengan tuntunan rinoskopi posterior atau tuntunan nasofaringoskopi rigid/fiber.

Pelaporan diagnosis kanker nasofaring berdasarkan kriteria WHO yaitu:

- a) Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin
- b) Karsinoma sel skuamosa berkeratin
- c) Karsinoma sel skuamosa basaloid

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah; hematologik berupa pemeriksaan darah perifer lengkap, LED, hitung jenis, Alkali fosfatase, LDH, dan fungsi liver seperti SGPT-SGOT.

Eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum dilakukan jika dari biopsi dengan anestesi lokal tidak didapatkan hasil yang positif sedangkan gejala dan tanda yang ditemukan menunjukkan ciri kanker nasofaring, atau suatu kanker yang tidak diketahui primernya (*unknown primary cancer*).

Prosedur eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum dapat langsung dikerjakan pada penderita anak, penderita dengan keadaan umum kurang baik, keadaan trismus sehingga nasofaring tidak dapat diperiksa, penderita yang tidak kooperatif, dan penderita yang laringnya terlampau sensitif, atau dari CT Scan paska kemoradiasi/ CT ditemukan kecurigaan residu /rekuren, dengan nasoendoskopi nasofaring menonjol.

2) 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 dilakukan biopsi insisional terlebih dulu sebelum ditemukan tumor induknya.¹⁰⁻¹² Yang mungkin dilakukan adalah biopsi aspirasi jarum halus (BAJH).

4. Diagnosis banding
- Diagnosis banding dari kanker nasofaring adalah limfoma malignum, proses non keganasan (TB kelenjar), dan metastasis (tumor sekunder).

C. Stadium

Klasifikasi berdasarkan klasifikasi TNM (AJCC, 8th ed, 2017), dapat ditentukan dengan menilai karakteristik massa tumor, kelenjar getah bening yang terlibat, dan metastasis ke organ lain.

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, nasofaring, orofaring, maupun kavum nasi.
T2	Tumor dengan perluasan ke parafaringeal, prevertebra, m. pterigoid medial-lateral.
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii, vertebra cervical, dan sinus paranasal.
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau dengan perluasan melewati permukaan lateral m. pterigoid lateral, kelenjar parotis.

KGB regional (N)	
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis unilateral di KGB retrofaring, cervical: unilateral, ≤ 6 cm, di atas batas kaudal kartilago krikoid.
N2	Metastasis bilateral di KGB cervical: bilateral, ≤ 6 cm dan di atas batas kaudal kartilago krikoid.
N3	Metastasis di KGB > 6 cm, dan atau di bawah batas kaudal kartilago krikoid.

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

Pengelompokkan Stadium			
Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I Stadium II	T0	N0	M0
	T0	N1	M0
Stadium III Stadium IVA	T2	N0-N1 N2	M0
	T0-T2	N0-N2	M0
	T3	N0-N2	M0
	T4	N0-N2	M0
	T berapapun	N berapapun	M0
Stadium IVB	T0-T4	N berapapun	M1

D. Penatalaksanaan

Terapi dapat mencakup radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya, dan didukung dengan terapi simptomatik sesuai dengan gejala. Koordinasi antara bagian THT, onkologi radiasi, dan onkologi medik merupakan hal penting yang harus dikerjakan sejak awal. Sebelum dilakukan terapi radiasi dan kemoterapi dilakukan persiapan pemeriksaan gigi, mata, neurologi, audiometri, dan timpanometri.

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.

1. Radioterapi

Radioterapi merupakan pengobatan terpilih dalam tata laksana kanker nasofaring yang telah diakui sejak lama dan dilakukan di berbagai sentra dunia. Radioterapi dalam tata laksana kanker nasofaring dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif dan paliatif.

a. Radioterapi kuratif definitif

1) Indikasi/tujuan

Radioterapi kuratif definitif pada sebagai modalitas terapi tunggal dapat diberikan pada kanker nasofaring T1N0M0 (NCCN Kategori 2A), konkuren bersama kemoterapi (kemoradiasi) pada T1N1-3,T2-T4 N0-3 (NCCN kategori 2A). Radiasi diberikan dengan sasaran radiasi tumor primer dan KGB leher dan supraklavikula kepada seluruh stadium (I, II, III, IV lokal).

Radiasi dapat diberikan berupa radiasi eksterna, radiasi intrakaviter, dan *booster* sebagai tambahan. Radiasi eksterna yang mencakup *gross tumor* (nasofaring) beserta kelenjar getah bening leher, dengan dosis 66 Gy pada T1-2 atau 70 Gy pada T3-4; disertai penyinaran kelenjar supraklavikula dengan dosis 50 Gy. Selain itu, radiasi intrakaviter dapat diberikan sebagai radiasi *booster* pada tumor primer tanpa keterlibatan kelenjar getah bening, diberikan dengan dosis (4x3 Gy), sehari 2 x. Selanjutnya, bila diperlukan *booster* pada kelenjar

getah bening diberikan penyinaran dengan elektron.

2) Teknik pemberian radiasi

Teknik radiasi yang dapat diberikan pada pengobatan kanker nasofaring adalah teknik konvensional 2 dimensi dengan pesawat Cobalt-60 atau LINAC, teknik konformal 3 dimensi (3D *conformal radiotherapy*) dengan pesawat LINAC, teknik *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) dengan pesawat LINAC, dan brakhiterapi.

Teknik *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) di dunia telah menjadi standar (NCCN grade 2A) dan teknik lain dapat diterima asalkan spesifikasi dosis dan batasan dosis terpenuhi.

a) Teknik konvensional 2 dimensi

Untuk melakukan teknik konvensional dua dimensi, jumlah lapangan radiasi minimal dilakukan pada dua lapangan, yaitu teknik *plan* paralel laterolateral dan lapangan supraklavikula. Dalam kondisi tertentu, lapangan plan paralel dapat dikombinasikan dengan menggunakan lapangan ke-3 dari anterior, dan lapangan supraklavikula. Dalam kondisi tertentu, lapangan plan paralel dapat dikombinasikan dengan menggunakan lapangan ke-3 dari Anterior, dan lapangan supraklavikula.

Untuk stadium IV dengan kondisi tertentu Bila KGB leher sangat besar, lapangan radiasi depan – belakang (D-B). Bila KGB leher cukup kecil atau tidak memotong tumor di leher, radiasi bisa anterior, plan paralel lateral dan supraklavikula.

b) Batas-batas lapangan penyinaran

Batas-batas lapangan penyinaran yang ditentukan disini berlaku untuk semua jenis histologik tumor, kecuali limfoma ganas. Lapangan penyinaran meliputi daerah tumor primer pasien dan sekitarnya/potensi penjaran per kontinuitatum, serta kelenjar-kelenjar regional (kelenjar leher sepanjang jugular serta sternokleidomastoideus dan

kelenjar supraklavikula) dari lateral dan anterior.

c) Dosis radiasi

Dosis perfraksi yang diberikan adalah 2 Gy DT (dosis tumor) diberikan 5 kali dalam seminggu untuk tumor primer maupun kelenjar. Dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi/blok medulla spinalis. Setelah itu radiasi dilanjutkan untuk tumor primer. Sehingga dosis total adalah 70 Gy pada tumor. Hanya kelenjar regional yang membesar yang mendapat radiasi sampai 60 Gy atau lebih. Bila tidak ada pembesaran ini maka radiasi efektif pada kelenjar leher dan supraklavikula cukup sampai 50 Gy.

Untuk tumor dengan stadium T1 N0 M0, T2 N0 M0, radiasi externa diberikan dengan total dosis 60 Gy, kemudian dievaluasi dengan CT Scan, bila hanya tersisa di daerah nasofaring saja, pasien di terapi dengan radiasi internal (brakhiterapi) dengan fraksi 4x3 Gy, pagi dan sore dengan jarak ± 6 jam.

Untuk tumor dengan T4, radiasi external diberikan 70 Gy dengan batas atas 2 cm di atas dasar tengkorak. Tetapi bila kasus semua diatas masih tersisa di sinus paranasale, misalnya : di sinus maxillaris, maka radiasi eksternal diteruskan menjadi 66 sampai dengan 70 Gy.

d) Pengecilan lapangan radiasi

Terdapat beberapa ketentuan untuk melakukan pengecilan lapangan radiasi. Untuk tumor-tumor yang terbatas pada nasofaring serta tidak ditemukan pembesaran kelenjar leher (T1/T2 - N0), batas-batas lapangan diubah sedemikian rupa sehingga batas atas lebih rendah dari dasar tengkorak (sella tursika di luar lapangan radiasi).

Untuk bagian posterior, batas posterior menjadi di sebelah depan meatus akustikus eksterna sehingga medulla spinalis terletak di luar lapangan radiasi. Sementara batas bawah menjadi setinggi angulus

mandibula dan batas anterior tidak mengalami perubahan. Lapangan ini memperoleh radiasi tetap dari kiri dan kanan.

3) 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 intracranial) 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*.

Volum target pada teknik IMRT sebagai berikut :

a) Target pada daerah *gross disease*

- (1) 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.
- (2) 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 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.

- (3) 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.
- b) Volume target pada daerah subklinis risiko tinggi.
 - (1) 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 cavernosus pada kasus T3-4.

Leher : KGB retrofaring, level IB-V bilateral. Level IB dapat dikeluarkan apabila pasien N0.
 - (2) 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.

- c) Volume target pada daerah subklinis risiko rendah (*low risk*).

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*.

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
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	

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 optic.

3D *conformal radiotherapy*/IMRT juga dapat diindikasikan untuk tindakan radiasi sebagai *booster* tumor primer, kasus residif, dan sebagai pengganti tindakan brakhiterapi. 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.

4) Brakhiterapi

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

b. 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 tata laksana metastases tulang merupakan salah satu modalitas terapi selain imobilisasi dengan korset atau tindakan bedah, bisfosfonat, terapi hormonal, terapi target donosumumab, terapi radionuklir dan kemoterapi.

Radioterapi pada metastases tulang dapat diberikan atas indikasi nyeri, ancaman fraktur kompresi yang sudah

distabilisasi, dan untuk menghambat kekambuhan pasca operasi reseksi.

1) Target radiasi

Target radiasi dapat dibagi menjadi 2 yaitu, radioterapi konvensional 2 dimensi yang menggunakan penanda tulang (*bony landmark*) dan radioterapi konformal.

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.

- a) GTV: Lesi osteolitik atau osteoblastik dan juga massa jaringan lunak.
- b) CTV: Korpus, pedikel, lamina dari vertebrae yang terlibat, disertai jaringan lunak yang terlibat dan diberi jarak 0.5 cm, tanpa memasukkan usus dan lemak.
- c) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode immobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan

2) Dosis

Dosis yang diberikan pada radioterapi paliatif adalah

- a) 1 fraksi x 8 Gy
- b) 5 fraksi x 4 Gy
- c) 10 fraksi x 3 Gy
- d) 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).

3) Teknik radioterapi eksterna

Untuk Teknik radioterapi eksterna, teknik yang diperbolehkan adalah Radioterapi konvensional 2 dimensi,

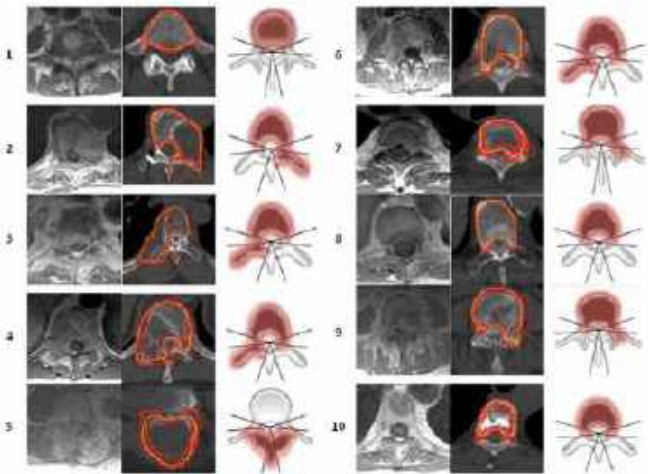
Radioterapi konformal 3 dimensi, *stereotactic body radiotherapy* (SBRT).

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	1) Spinal or paraspinal 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% (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	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 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

Table 4 Summary of contouring guidelines for GTV, CTV, and PTV in spinal stereotactic radiosurgery	
Target volume	Guidelines
GTV	● Contour gross tumor using all available imaging ● Include epidural and paraspinal components of tumor
CTV	● 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	● 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.	



Rekomendasi :

1. Radioterapi kuratif definitif sebagai modalitas terapi tunggal dapat diberikan pada kanker nasofaring T1N0M0, konkuren bersama kemoterapi (kemoradiasi) pada T1N1-3, T2-4 N0-3. (Rekomendasi A)
2. Brakhiterapi / radiasi intrakaviter merupakan radiasi *booster* pada tumor primer tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.
3. Radioterapi paliatif dapat diberikan pada stadium lanjut dimana tujuan kuratif sudah tidak dapat dipertimbangkan lagi.
4. Teknik radiasi yang dapat diberikan adalah teknik 2D, 3D, IMRT. Teknik IMRT di dunia telah menjadi standar namun teknik lain dapat diterima asalkan spesifikasi dosis dan batasan dosis terpenuhi. (Rekomendasi A)

Obat-obatan simptomatik

Keluhan yang biasa timbul saat sedang menjalani terapi radiasi terutama adalah akibat reaksi akut pada mukosa mulut, berupa nyeri untuk mengunyah dan menelan. Keluhan ini dapat dikurangi dengan obat kumur yang mengandung antiseptik dan adstringent, (diberikan 3 – 4 sehari). Bila ada tanda-tanda moniliasis, dapat diberikan antimikotik. Pemberian obat-obat yang mengandung anestesi lokal dapat mengurangi keluhan nyeri menelan. Sedangkan untuk keluhan umum, misalnya nausea, anoreksia dan sebagainya dapat diberikan terapi simptomatik.

2. 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. Pada kasus N3 > 6 cm, diberikan kemoterapi dosis penuh neo adjuvant atau adjuvan.

Terapi sistemik pada kanker nasofaring adalah dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant, 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.

Adapun terapi sistemik pada kanker nasofaring kasus rekuren/metastatik adalah:

a. Terapi kombinasi

- 1) Cisplatin or carboplatin + docetaxel or paclitaxel
- 2) Cisplatin/5-FU
- 3) Carboplatin
- 4) Cisplatin/gemcitabine
- 5) Gemcitabine
- 6) Taxans + Patinum +5FU

b. Terapi tunggal

- 1) Cisplatin
- 2) Carboplatin
- 3) Paclitaxel
- 4) Docetaxel
- 5) 5-FU
- 6) Methotrexate
- 7) Gemcitabine

Rekomendasi :

1. Koordinasi antara bagian THT, Radioterapi, dan Onkologi Medik merupakan hal penting yang harus dikerjakan sejak awal.
2. Terapi sistemik pada Kanker Nasofaring adalah dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant, yaitu Cisplatin + RT diikuti dengan Cisplatin/5-FU atau Carboplatin/5-FU. (Rekomendasi A)

3. Dukungan nutrisi

Pasien kanker nasofaring (KNF) sering mengalami malnutrisi dengan prevalensi 35% dan sekitar 6,7% mengalami malnutrisi berat. Prevalensi kaheksia pada kanker kepala-leher (termasuk KNF) dapat mencapai 67%. Malnutrisi dan kaheksia dapat mempengaruhi respons terapi, kualitas hidup, dan *survival* pasien. 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 tata laksana nutrisi secara optimal. Tata laksana nutrisi dimulai dari skrining, diagnosis, serta tata laksana, baik umum maupun khusus, sesuai dengan kondisi dan terapi yang dijalani pasien. Selain itu, pasien KNF memiliki angka harapan hidup yang cukup baik, sehingga para penyintas tetap perlu mendapatkan edukasi dan terapi gizi untuk meningkatkan keluaran klinis dan kualitas hidup pasien.

a. Skrining

Masalah nutrisi perlu mendapat perhatian serius dalam tata laksana pasien kanker, sehingga harus dilakukan skrining dan diagnosis lebih lanjut. *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.

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tata laksana 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

b. Diagnosis

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada pasien kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan $IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$, namun diagnosis malnutrisi menurut ESPEN 2015 dapat ditegakkan berdasarkan kriteria:

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

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 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 ($< 3,2 \text{ g/dL}$), yang selanjutnya dapat dilihat pada Box 1.

Box 1. Kriteria diagnosis sindrom kaheksia

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 (ILK6 >4pg/dL, CRP >5 mg/L)
 - Anemia (Hb < 12g/dL)
 - Hipoalbuminemia (<3,2g/dL)

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

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:
 1. Hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin, atau
 2. 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.

c. Tata laksana nutrisi umum

Sindrom kaheksia membutuhkan tata laksana multidimensi yang melibatkan pemberian nutrisi optimal, farmakologi, dan aktivitas fisik. Pemberian nutrisi optimal pada pasien kaheksia perlu dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi pasien.

1) Kebutuhan nutrisi umum

a) Kebutuhan energi

Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek. 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*:

- (1) Pasien *ambulatory* : 30-35 kkal/kg BB/hari
- (2) Pasien *bedridden* : 20-25 kkal/kg BB/hari
- (3) Pasien obesitas : menggunakan berat badan ideal

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

- (1) Kebutuhan protein : 1.2-2,0 g/kg BB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.
- (2) Kebutuhan lemak : 25-30% dari energi total
35-50% dari energi total untuk pasien kanker stadium lanjut dengan penurunan BB (rekomendasi tingkat A)
- (3) 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:

- (1) Usia kurang dari 55 tahun : 30-40 mL/kgBB/hari
- (2) Usia 55-65 tahun : 30 mL/kgBB/hari
- (3) 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. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

e) Nutrien spesifik

(1) *Branched-chain amino acids* (BCAA)

BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano (1996). Penelitian intervensi BCAA pada pasien kanker oleh Le Bricon, menunjukkan bahwa suplementasi BCAA melalui oral sebanyak 3 kali 4,8 g/hari selama 7 hari dapat meningkatkan kadar BCAA plasma sebanyak 121% dan menurunkan insiden anoreksia pada kelompok BCAA dibandingkan plasebo.

Selain melalui suplementasi, BCAA dapat diperoleh dari bahan makanan sumber yang banyak dijumpai pada putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, dan polong-polongan.

Rekomendasi tingkat D

- Pasien kanker lanjut yang tidak merespon terapi nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk meningkatkan massa otot

(2) Asam lemak *omega-3*

Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien. Konsumsi harian asam lemak omega-3 yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara

dengan 2 gram asam eikosapentaenoat atau *eicosapentaenoic acid* (EPA).

Jika suplementasi 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.

Rekomendasi tingkat D

- Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi berisiko mengalami penurunan BB, disarankan untuk menggunakan suplementasi asam lemak omega-3 atau minyak ikan untuk menstabilkan/meningkatkan selera makan, asupan makanan, massa otot, dan berat badan

2) Jalur pemberian nutrisi

Pilihan pertama pemberian nutrisi melalui jalur oral. Apabila asupan belum adekuat dapat diberikan *oral nutritional supplementation* (ONS) hingga asupan optimal. Bila 5-7 hari asupan kurang dari 60% dari kebutuhan, maka indikasi pemberian enteral. Pemberian enteral jangka pendek (kurang dari 4-6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (lebih dari 4-6 minggu) menggunakan *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa NGT tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi tidak adekuat.

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

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

Jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan pemilihan jalur nutrisi pada lampiran 2.

Rekomendasi tingkat A

- Direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi malnutrisi atau berisiko malnutrisi, meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makanan, dan menawarkan ONS.
- Direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral tidak cukup atau memungkinkan
- Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral
- Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi; nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis berat, mukositis berat atau obstruktif massa kanker kepala-leher/esofagus

3) Farmakoterapi

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

a) Progestin

Menurut studi meta-analisis MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup pasien. Dosis optimal penggunaan MA adalah

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

Rekomendasi tingkat D

- Disarankan untuk mempertimbangkan menggunakan progestin untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping yang serius.

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.

Rekomendasi tingkat D

- Direkomendasikan untuk mempertimbangkan menggunakan kortikosteroid untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping (misalnya *muscle wasting*).

c) Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT₃, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan BB pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa (Rekomendasi tingkat E).

4) Aktivitas fisik

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).

d. Tata laksana 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. Tata laksana khusus pada kondisi tersebut, diberikan sesuai dengan kondisi pasien.

1) Mukositis oral

Pada mukositis oral, selain dilakukan edukasi dan terapi. Pemberian medikamentosa yang dapat dipertimbangkan adalah; antinyeri topical, analgesic, pembersih mulut, obat kumur dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri pada mulut, seperti chlorhexidine 0,2%, dan pada kasus yang berat, perlu dipertimbangkan pemasangan pipa makanan untuk menjamin asupan nutrisi.

2) *Nausea* dan vomitus

Untuk mengatasi mual dan muntah selain edukasi, pemberian medikamentosa berupa antiemetik dirasa bermanfaat. 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. Pemberian anti emetik 5-HT3 antagonis (ondansetron) 8 mg atau 0,15 mg/kg BB (i.v) atau 16 mg (p.o) dapat diberikan pada kasus berat. Jika keluhan menetap dapat ditambahkan deksametason. Pertimbangkan pemberian antiemetik IV secara kontinu jika keluhan masih berlanjut.

Penanganan antiemetik dilakukan berdasarkan penyebabnya, yaitu:

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 karena tumor intra abdomen, metastasis hati	– Dekompresi – <i>Endoscopic stenting</i> – Pemberian kortikosteroid, metokloperamid, penghambat pompa proton
Gastritis	– Penghambat pompa proton – H2 antagonis

- 3) Diare
- Pada kondisi diare pemberian edukasi dan terapi gizi merupakan hal penting. Medikamentosa berupa; hidrasi melalui oral dan intravena (IV) dilakukan untuk mengganti kehilangan cairan dan elektrolit, obat antidiare, dan suplementasi serat.
- 4) Xerostomia
- Pemberian edukasi, terapi gizi, serta medikamentosa berupa *moisturising spray/moisturizing gel*, untuk membantu keseimbangan cairan oral dan memberikan sensasi basah pada mukosa mulut, dapat dipertimbangkan.
- 5) Kembung
- Apabila memungkinkan, pasien dapat diberikan simetikon.
- 6) Konstipasi
- Pada konstipasi edukasi dan terapi gizi dapat diberikan bersama suplementasi dan medikamentosa seperti

suplemen serat dan laksatif, terdiri atas golongan surfaktan (*stool softener*), lubrikan, salin, stimulan, hiperosmotik, prokinetik, dan antagonis reseptor opioid.⁵¹

7) Disgeusia

Pasien diberikan edukasi dan terapi gizi.

8) *Fatigue*

Pasien diberikan edukasi dan terapi gizi.

e. Nutrisi bagi penyintas kanker nasofaring

Penyintas kanker perlu mendapat edukasi dan terapi gizi. Para penyintas disarankan memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa KNF sering berhubungan dengan kebiasaan mengkonsumsi makanan yang dikeringkan, seperti ikan asin, sehingga pasien dianjurkan untuk menghindari makanan-makanan tersebut. Para penyintas kanker juga dianjurkan untuk melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan masing-masing.

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 bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari sedentari

4. Prinsip 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.

a. 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. 25% gangguan nervus kranial sering ditemukan pada kanker nasofaring.

Disabilitas pasca-radiasi 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. Nekrosis tulang juga dapat terjadi pada kasus lanjut radiasi. Pada kemoterapi gangguan menelan terjadi akibat dari terganggunya fungsi oral pada stomatitis dan xerostomia.

Keterbatasan aktifitas

- 1) Nyeri akibat : massa tumor & progresivitas; pasca-radiasi dan atau kemoterapi; pada metastasis tulang dan jaringan.
- 2) Gangguan mobilitas / keterbatasan gerak sendi:
 - a) Keterbatasan gerak sendi leher, bahu dan temporomandibular (trismus) pada fibrosis pasca radiasi (*late onset*)
 - b) Limfedema / bengkak wajah dan leher pada disfungsi drainase limfatik pasca radiasi

- 3) Gangguan menelan / kesulitan makan akibat massa tumor dan progresivitas penyakit, efek tindakan / penanganan, dan efek lanjut dari tindakan / *late onset*). Gangguan dapat berupa:
 - a) Nyeri menelan / odinofagia : ulserasi, mukositis, hiposaliva, xerostomia, esofagitis
 - b) Gangguan kebersihan mulut akan mengganggu fungsi pengecap
 - c) Disfagi mekanik akibat hendaya organ oral dan sekitarnya termasuk trimus pada sendi temporomandibular, hiposaliva, serta fibrosis jaringan lainnya.
 - d) 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.
 - 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
- b. Gangguan hambatan partisipasi
- Gangguan hambatan partisipasi dapat berupa gangguan aktivitas sehari-hari, gangguan prevokasional dan okupasi, gangguan leisure, dan gangguan seksual pada disabilitas.

c. Pemeriksaan

1) Penilaian

Pada penilaian awal dapat dilakukan 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, pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprehensif.

2) Pemeriksaan penunjang

Untuk menentukan kondisi medis pasien dapat dilakukan pemeriksaan darah, rontgen toraks, bone scan, spot foto, CT scan / MRI (sesuai indikasi), dan esofagografi.

d. Tujuan tata laksana

Tujuan tata laksana rehabilitasi medik adalah untuk, 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.

e. Tata laksana

1) Sebelum tindakan (radioterapi, dan atau kemoterapi)

Pasien sebaiknya diberikan pendekatan multidisiplin (LEVEL 1). Terdapat tiga hal yang dapat dilakukan untuk menatalaksana pasien secara komprehensif sebelum tindakan radioterapi atau kemoterapi dilakukan yaitu;

- a) promotif seperti peningkatan fungsi fisik, psikososial, spiritual dan kualitas hidup.

- b) preventif terhadap keterbatasan fungsi, aktifitas dan hambatan partisipasi yang dapat timbul.
- c) penanganan terhadap keterbatasan / gangguan fungsi dan aktifitas.

2) Pascatindakan (kemoterapi dan atau radioterapi)

Penanggulangan keluhan nyeri

Beberapa point yang harus diketahui tentang pentingnya melakukan tata laksana nyeri secara menyeluruh yaitu (1) Nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar akan berdampak disabilitas. (2) Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi kepada pasien, dan (3) edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri pasien (LEVEL 1).

Rekomendasi

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

(REKOMENDASI B)

Terapi medikamentosa dilakukan sesuai prinsip tata laksana nyeri *World Health Organization* (WHO) (LEVEL4) & *WHO analgesic ladder* (LEVEL2).

Terapi non medikamentosa dengan modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi dapat berupa *trans electrical nerve stimulation* (TENS) (LEVEL 1) dan dengan 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.

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 skrining rutin psikologisn (REKOMENDASI B)

Selain itu aspek penting yang perlu menjadi fokus tatalaksana terapi non medikamentosa seperti pemeliharaan kebersihan mulut, mengupayakan tindakan preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi (*early and late onset*) pascaradioterapi seperti nyeri termasuk nyeri menelan, gangguan produksi saliva, gangguan menelan; gangguan mobilitas leher, bahu, dan rahang; limfedema wajah dan jaringan sekitar gangguan sensasi / *chemotherapy induced polyneuropathy*/CIPN, dan sindrom dekondisi pada tirah baring lama.

3) Tata laksana gangguan fungsi / disabilitas

a) Gangguan mobilitas / keterbatasan gerak

Tata laksana sesuai gangguan fungsi yang ada:

- (1) Keterbatasan gerak sendi leher, bahu pada fibrosis pasca radiasi (*late onset*). Tata laksana berupa latihan gerak sendi leher dan bahu
- (2) Keterbatasan gerak sendi temporomandibular / trismus. Tata laksana berupa latihan gerak dan peregangan sendi temporomandibular.
- (3) Gangguan drainase limfatik / limfedema wajah dan jaringan sekitar.
 - (a) Edukasi pencegahan edema : hal yang boleh/ tidak boleh dilakukan
 - (b) Reduksi edema dengan terapi gerak/ aktivitas motorik dan masase *manual lymphatic drainage* (MLD)
 - (c) Atasi komplikasi / penyulit : *deep vein thrombosis* (DVT), gangguan makan, pernapasan, nyeri, infeksi, limforrhoea, gangguan psiko-sosial-spiritual.

b) *Impending* / gangguan menelan

Tata laksana sesuai gangguan fungsi yang ada :

- (1) Tata laksana nyeri mulut dan menelan, lihat butir B.1 Nyeri
- (2) Tata laksana kebersihan mulut

- (3) Latihan organ oral:
 - (a) Stimulasi sensoris
 - (b) Latihan gerak dan fleksibilitas serta penguatan organ oromotor
- (4) Talalaksana trismus, berupa latihan gerak dan peregangan sendi temporomandibular, serta menggunakan *jaw stretcher*
- (5) Latihan produksi saliva dengan latihan gerak sendi temporomandibular, dan tata laksana gangguan sensasi somatosensoris
- (6) Latihan menelan / disfagia mekanik dan atau neurogenik: fase 1 & 2 sesuai hendaya

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

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)

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

c) Tata laksana gangguan komunikasi

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

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

d) Gangguan fungsi kardiorespirasi

Pada metastasis paru, obstruksi jalan napas, infeksi, tirah baring lama, dan efek penanganan. Tata laksana 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.

e) Gangguan fungsi mobilisasi

Tata laksana sesuai gangguan fungsi dan hendaya yang berpotensi menyebabkan terjadinya gangguan mobilisasi:

- (1) Nyeri, tata laksana lihat Butir B.1. di atas
- (2) Metastasis tulang dengan fraktur mengancam (*impending fracture*) dan atau dengan fraktur patologis serta cedera medula spinalis. Tata laksana dapat dilakukan dengan edukasi pencegahan fraktur patologis dan mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal dan atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.
- (3) Tirah baring lama dengan sindrom dekontidisi, kelemahan umum dan *fatigue*. Tata laksana lihat Butir 6 di bawah
- (4) Gangguan kekuatan otot pada gangguan fungsi otak. Tata laksana lihat Butir 8.

f) Kelemahan umum, *fatigue* dan tirah baring lama dengan *impending* / sindrom dekontidisi.

Tata laksana sesuai gangguan fungsi & hendaya yang ada / terjadi :

- (1) Pencegahan sindrom dekontidisi dengan latihan: pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot dan stimulasi listrik fungsional dan latihan ketahanan

kardiopulmonar serta ambulasi.

- (2) Pelihara kemampuan fisik dengan latihan aerobik bertahap sesuai kemampuan yang ada.
- (3) Pelihara kestabilan emosi antara lain dengan *cognitive behavioral therapy* (CBT)
- (4) Pelihara kemampuan beraktivitas dengan modifikasi aktivitas hidup
- g) Tata laksana gangguan sensasi somatosensoris polineuropati pascakemoterapi (CIPN)
- h) Gangguan fungsi otak dan saraf kranial pada metastasis dan hendaya otak dan saraf kranial. Tata laksana sesuai gangguan yang terjadi.
- i) Evaluasi dan tata laksana kondisi sosial dan perilaku rawat
- j) Mengatasi dan menyelesaikan masalah psikospiritual yang ada tata laksana pasien dengan disfigurement support group (LEVEL 2)
- k) Adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari
- l) Rehabilitasi prevokasional dan rehabilitasi okupasi rehabilitasi medik paliatif

E. 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	- 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	Efek samping kemoterapi yang mungkin muncul (mual, muntah, dsb)
3. Nutrisi	Edukasi jumlah nutrisi , jenis dan cara pemberian nutrisi sesuai dengan kebutuhan
4. Metastasis pada tulang	- 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	- Anjuran untuk kontrol rutin pasca pengobatan - Anjuran untuk menjaga pola hidup yang sehat

F. *Follow-up*

Kontrol rutin dilakukan meliputi konsultasi & pemeriksaan fisik:

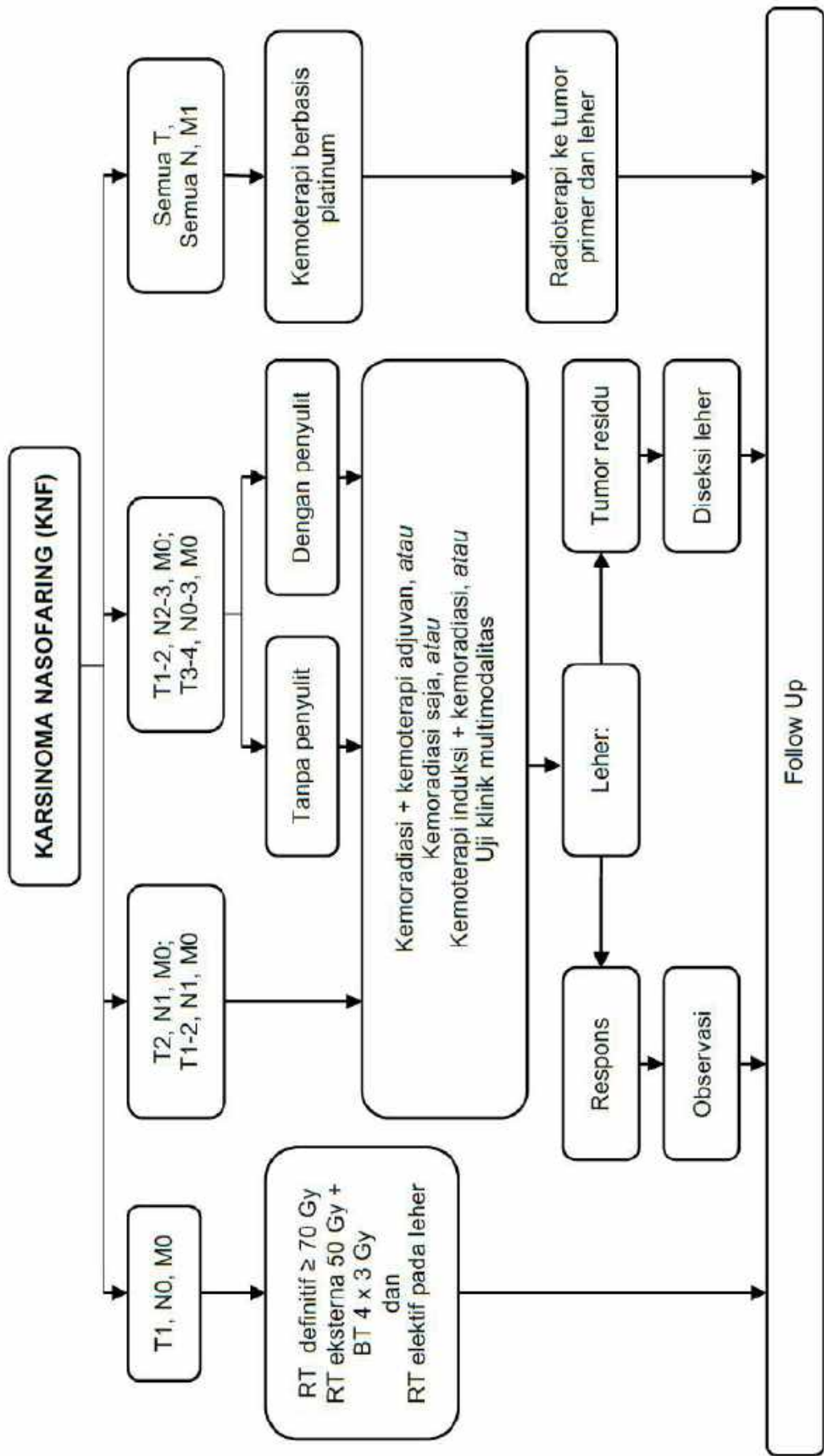
1. Tahun 1 : setiap 1-3 bulan
2. Tahun 2 : setiap 2-6 bulan
3. Tahun 3-5 : setiap 4-8 bulan
4. > 5 tahun : setiap 12 bulan

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

1. MRI dengan kontras sekuens T1, T2, Fatsat, DWI + ADC
2. Bone Scan untuk menilai respons terapi terhadap lesi metastasis tulang.

Follow-up imaging terapi paliatif (dengan terapi kemoterapi);

Follow-up dengan CT Scan pada siklus pertengahan terapi untuk melihat respon kemoterapi terhadap tumor atau *bone scan* untuk melihat metastasis tulang.



BAB IV

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Kanker nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung). Kanker ini terbanyak merupakan keganasan tipe sel skuamosa.

Diagnosis pasti berdasarkan pemeriksaan PA dari biopsi nasofaring, bukan dari biopsi aspirasi jarum halus (BAJH) atau biopsi insisional/eksisional kelenjar getah bening leher.

Terapi kanker nasofaring dapat mencakup radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya, dan didukung dengan terapi simptomatik sesuai dengan gejala. Koordinasi antara bagian THT, Radioterapi, dan Onkologi Medik merupakan hal penting yang harus dikerjakan sejak awal.

Teknik radiasi yang dapat diberikan adalah teknik 2D, 3D, IMRT. Teknik IMRT di dunia telah menjadi standar namun teknik lain dapat diterima asalkan spesifikasi dosis dan batasan dosis terpenuhi. (Rekomendasi A)

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. (Rekomendasi A)

Terapi sistemik pada kanker nasofaring adalah dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant, yaitu Cisplatin + RT diikuti dengan Cisplatin/5-FU atau Carboplatin/5-FU. (Rekomendasi A)

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tata laksana nutrisi: (Rekomendasi A)

- 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.

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 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. (Rekomendasi A)

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. (Rekomendasi A)

Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri (Rekomendasi B)

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). Rekomendasi terbaik : penanganan optimal pasien nyeri kanker memerlukan pendekatan multidisiplin

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

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)

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

Lampiran 1. 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
5. Paclitaxel-Cisplatin
6. Capecitabine
7. Cisplatin-Radioterapi + Ajuvan Cisplatin-Fluorouracil
8. nGemcitabine-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.
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
Regimen Kemoterapi <u>Regimen cisplatin mingguan + radioterapi</u> – salah satu regimen kanker kepala an leher yang efektif dengan efek samping yang relatif rendah.		
Penggunaan Rasional Untuk kanker kepala dan leher, stadium lokal lanjut yang tidak dapat direseksi.		
B. Efek samping		
<u>Efek samping yang paling sering terjadi</u>		
• Mual muntah • Nefrotoksiksisitas • Neurotoksiksisitas dan ototoksiksisitas • Myelosupresi dan infeksi		

• Stomatitis • Fatigue
C. Hal-hal yang harus diperhatikan 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, hygiene 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 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

Prinsip Kemoterapi (3)

A. Nama regimen		DOCETAXEL-CISPLATIN-5-FLUOROURACIL	
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lokal lanjut	Induksi / neoajuvan	Tujuan kuratif
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.			
Penggunaan Rasional			
Terapi induksi/neoajuvan kanker kepala dan leher, stadium lokal lanjut yang tidak dapat direseksi.			
B. Efek samping			
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>			
• Myelosupresi			

• Mual muntah • Demam, reaksi hipersensitivitas • Retensi cairan • Neuropati (ototoksitas) • Stomatitis • Nefrotoksitas • <i>Hand-foot syndrome</i>	
C. Catatan	
Regimen TPF sekarang ini banyak digunakan sebagai terapi induksi/neoadjuvan 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.	

Prinsip Kemoterapi (4)

5-FLUOROURACIL-CISPLATIN		
A. Nama regimen		
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> • 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)

METHOTREXATE		
A. Nama regimen		
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lanjut (metastasis atau rekuren)	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi <u>Regimen methotrexate:</u> merupakan salah stau 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		
<u>Efek samping yang paling sering terjadi</u> • Mual muntah • Myelosupresi		

• Stomatitis • Diare • 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/m² tiap 6 jam untuk 8 atau 10 kali pemberian. Regimen methotrexate < 100 mg/m² 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)

PACLITAXEL-CISPLATIN		
A. Nama regimen		
Jenis kanker	Kanker kepala dan leher stadium lanjut (metastasis atau rekuren)	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi <u>Regimen paclitaxel-cisplatin</u>: merupakan alternatif regimen cisplatin/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
Regimen Kemoterapi Regimen capecitabine tunggal/monoterapi merupakan salah satu agen kemoterapi yang aktif pada kanker nasofaring stadium metastasis atau rekuren. Penggunaan Rasional Terapi lini pertama/kedua kanker nasofaring stadium metastasis/rekuren.			
B. Efek samping			
<u>Efek samping yang paling sering terjadi</u> • <i>Hand-foot syndrome</i> • Stomatitis • Diare • Hiperbilirubinemia			

C. Pemberian obat dan hal yang perlu diperhatikan	
	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 dilarutkan 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.
D. Catatan	
	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%.

Prinsip Kemoterapi (8)

A. Nama regimen	CISPLATIN-RADIOTERAPI + ajuvan CISPLATIN-FLUOROURACIL	
Jenis kanker	Kanker nasofaring stadium lokal lanjut	Tujuan kuratif
Regimen Kemoterapi <u>Regimen cisplatin-5FU + radioterapi:</u> 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		
<u>Efek samping yang paling sering terjadi</u> • Mual muntah • Nefrotoksitas • Neurotoksisitas dan ototoksitas • Myelosupresi dan infeksi		

• 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, hygiene 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. Sukraifat 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 (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 3-year <i>progression-free</i>

survival rate (69% vs 24%, $P < 0,001$) dan 3-year *overall survival rate* (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 *feasible* 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/m² 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.

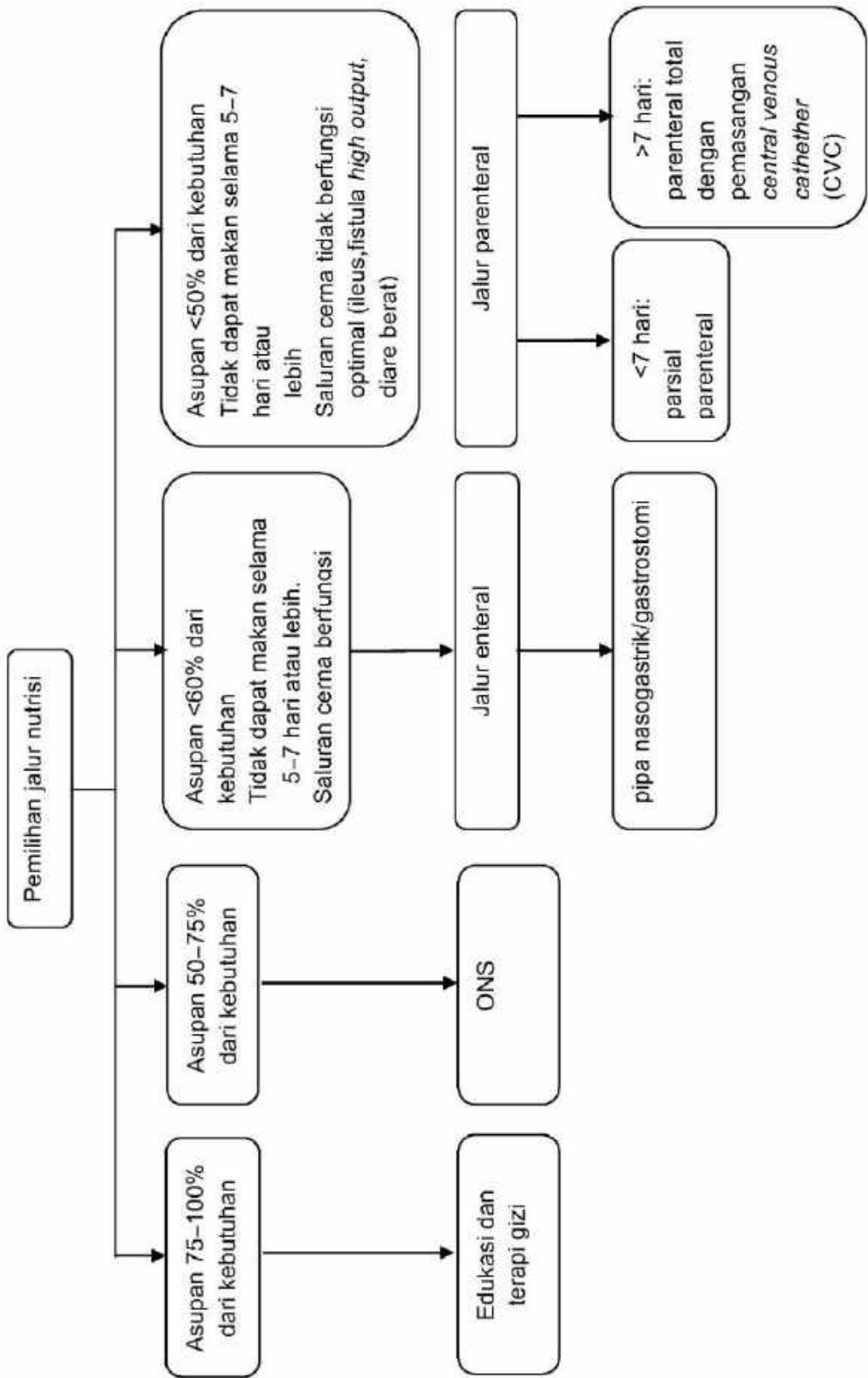
Prinsip Kemoterapi (9)

GEMCITABINE-CISPLATIN			
A. Nama regimen			
Jenis kanker	Kanker metastasis/rekuren	nasofaring stadium	Tujuan paliatif
Regimen Kemoterapi <u>Regimen gemcitabine-cisplatin:</u> 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> • Myelosupresi, terutama trombositopenia • Rum • Edema dan/atau proteinuria			

• Mual muntah • Neurotoksisitas (ototoksisitas) • Nefrotoksisitas • Fatigue/asthenia/<i>flu-like syndrome</i> • Peningkatan transaminase <u>Efek samping yang jarang terjadi namun dapat menjadi berat:</u> • 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 *overall response rate* 81% dengan *median progression-free survival* 15 bulan dan frekuensi toksisitas hematologi derajat 3/4 untuk anemia, leukopenia dan trombositopenia masing-masing adalah 1,7%, 9% dan 1,1%.

Pemilihan Jalur Nutrisi



1. Tang L-L, Chen W-Q, Xue W-Q, et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett* 2016;374(1):22–30.
2. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1765–77.
3. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, et al. Nasopharyngeal carcinoma in indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer* 2012;31(4):185–96.
4. Sudigdo S. Telaah kritis makalah kedokteran. Dalam: Sudigdo S, Ismail S, editor. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-2. Jakarta:CVSagung Seto. 2002. Hal.341-364.
5. 2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine = Levels of Evidence. Diunduh dari: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
6. IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *Globocan* 2012;2012:3–6.
7. Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136
8. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1765–77.
9. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, et al. Nasopharyngeal carcinoma in indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer* 2012;31(4):185–96.
10. Ng RH, Ngan R, Wei WI, Gullane PJ, Phillips J. Trans-oral brush bipsies and quantitative PCR for EBV DNA detection and screening of nasopharyngeal carcinoma. *Otolayngol Head Neck Surg* 2014;150(4):602-9.
11. Chen Y, Zhao W, Lin L, et al. Nasopharyngeal Epstein-Barr Virus Load: An efficient supplementary method for population-based nasopharyngeal carcinoma screening. *Plos One* 2015;10(7):e132669.
12. Guo X, Johnson R, Deng H, Liao J, Guan L, Nelson G. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *Int J Cancer* 2009;124(12):2942–7.
13. Jia W-H, Qin H-D. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):117–26
14. Ji X, Zhang W, Xie C, Wang B, Zhang G, Zhou F. Nasopharyngeal

- carcinoma risk by histologic type in central China: Impact of smoking, alcohol and family history. *Int J Cancer* 2011;129(3):724– 32.
15. Tan L, Loh T. Benign and malignant tumors of the nasopharynx. In: Flint P, Haughey BH, Lund V, et al, editors. *Cummings Otolaryngology*. 6th ed. Philadelphia:Saunders, 2015. p. 1420-31.
 16. Lo S, Lu J. Natural history, presenting symptoms, and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. In: Brady L, Heilman H, Molls M, Nieder C, editors. *Nasopharyngeal cancer: multidisciplinary management*. Philadelphia: Springer; 2010. p. 41–51
 17. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:2010–2.
 18. Wei WI. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005;365 (9476):2041- 54.
 19. Cosway B, Drinnan M, Paleri V. Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head and neck* 2016;38:E2358-67.
 20. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2017.
 21. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging atlas: a companion to the 7th editions of AJCC cancer staging manual and handbook*. 2nd ed. New York: Springer; 2012.
 22. NCCN. *NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers version 1.2015*. NCCN; 2015.
 23. Lok B, Setton J, Ho F, Riaz N, Rao S, Lee N. Nasopharynx. In: Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 730–60.
 24. Bentel GC. *Radiation Therapy Planning*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
 25. 20. Lee N, Le QT, O'Sullivan B, Lu JJ. Chapter 1: Nasopharyngeal Carcinoma. In : *Target Volume Delineation and Field Setup*. Lee N, Lu JJ (ed).2013; New York: Springer.p 1-10.
 26. Protokol RTOG 0615. A phase II study of concurrent chemoradiotherapy using three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) or Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) + Bevacizumab (BV) for locally or regionally advanced nasopharyngeal cancer.

27. Lavendag P, De Pan C, Sipkem D, et al. High dose-rate interstitial and endocavitary brachytherapy in cancer of the head and neck. In: Joslin CAF, Flynn A, Hall J, editor. Principles and practice of brachytherapy: using afterloading system. London: Arnold; 2001. p.290-316.
28. Fairchild A, Lutz S. Palliative radiotherapy for bone metastases. In: Brady L, Heilman H, Molls M, Nieder C, editors. Decision Making in Radiation Oncology volume 1. Philadelphia: Springer; 2011. p. 25- 44.
29. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011; 79(4): 965-976.
30. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, et al. International spine radiosurgery consortium consensus guideline for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012; 83: 597-605.
31. Ryu S, Pugh SL, Gertzten PC. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Prac Radiat Oncol* 2014; 4: 76-81.
32. Irungu CW, Obura HO, Ochola B. Prevalence and Predictor of Malnutrition in Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2015;8:19-12
33. Bozzeti F, Bozzeti V. Principles and management of nutritional support in cancer. Dalam: Walsh D, Caraceni AT, Fainsinger R, Foley K, Glare P, Goh C, dkk., editor. Palliative medicine. Edisi ke-
34. Philadelphia: Elsevier; 2009:602-7
35. Ledesma N. Prostate Cancer. In: Marian M, Robert S, eds. Clinical Nutrition for Oncology Patients. Jones and Bartlett Publishers;2010;245-259.
36. August DA, Huhmann MB, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33(5): 472-500.
37. Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer. 36th
38. ESPEN Congress 2014
39. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Slek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40
40. Evan WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, et al. Cachexia: A new

- definition. Clin Nutr 2008;27:793-799.
41. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011;12:489-95
 42. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Non Surgical Oncology. Clin Nutr 2006;25:245-59.
 43. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Critical Review in Oncology/Hematology 2013;87:172-200.
 44. Cohen DA, Sucher KP. Neoplastic disease. In: Nelms M, Sucher KP, Lacey K, Roth SL, eds. Nutrition therapy and pathophysiology. 12 ed. Belmont: Wadsworth; 2011:702-74.
 45. Grant BL, Hamilton KK. Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, eds. Krause's food & nutrition therapy. 13 ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2013:832-56
 46. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1996;88:550-2.
 47. T. Le Bricon. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. Clin Nutr Edinb Scotl 1996;15:337.
 48. National Nutrient Database for Standard Reference Release 28. United States Department of Agriculture (USDA), Agricultural Research Service (ARS). (Accessed 24 Februari, 2016, at <https://ndb.nal.usda.gov/>.)
 49. 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.
 50. Ruiz GV, Lopez-Briz E, Corbonell Sanchis R, Gonzavez Parales JL, Bort-Marti S. Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review). The Cochrane Library 2013, issue 3
 51. Arends J. Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy. ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: llnutrition.com/mod_111/TOPIC26/m_264.pdf
 52. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. Indian J Palliant

Care 2010;16:129-37

53. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010;2:27-38
54. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Baracos V, Fearon
55. K. Clinical practice guideline on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. Aachen: Departement of Palliative Medicinen/European Paliative Care Research Collaborative: 2010.
56. National Cancer Institute. Oral Complication of Chemotherapy and Head/Neck Radiation-Health Professional Version (Diakses tanggal 25 April 2016 dari <http://www.cancer.gov>)
57. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis ESMO clinical practice guideline
58. Wiser W. Berger A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology* 2005;19:1-14; Ettinger DS, Kloth DD, Noonan K, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Antiemesis. Version 2:2006
59. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB, Mu-opioid antagonis for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;2:CD006332; Laxative: Classification and properties. Lexi-Drugs Online. Hudson, OH: Lexi-Comp. Accessed September 10, 2008
60. American Cancer Society. Nasopharyngeal Cancer (Diakses tanggal 25 April 2016 dari <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003124-pdf.prd>)
61. Tulaar ABM, Wahyuni L.K, Nuhoni S.A, et. al. Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas. Jakarta: Pedosri; p. 13-7
62. Wahyuni LK, Tulaar ABM. Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Perdosri; 2014. p. 5-54,148-50,
63. Nuhonni, S.A, Indriani, et.al. Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas Pada Kanker. Jakarta: Perdosri; 2014. P. 9-17, 97-106
64. Guru K, Manoor UK, Supe SS. A comprehensive review of head and neck

- cancer rehabilitation: Physical Therapy Perspectives. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(2):87-97.
65. Vargo MM, Smith RG, Stubblefield MD. Rehabilitation of the cancer patient. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer : principles & practice of oncology*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 2873-5.
 66. Vargo MM, Riuta JC, Franklin DJ. Rehabilitation for patients with cancer diagnosis. In: Frontera W, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR, et al, editors. *Delisa's Physical Medicine and Rehabilitation, Principal & Practice*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1168-70.
 67. Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19(1)35-42.
 68. Mendenhall WM, Werning J, and Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer : Principles & practice of oncology*. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.
 69. Tschiesner U. Preservation of organ function in head and neck cancer. *Head and Neck Surgery*. 2012;11:865-1011.
 70. Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *Consult Clin Psychol*. 2013;81(2):299–317.
 71. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. 2006. p. 47-52.
 72. The British Pain Society. Cancer pain management. London: The British Pain Society;2010. p. 7-8.
 73. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Control of pain in adult with cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guideline Network;2008. p. 14.
 74. Silver JK. Nonpharmacologic pain management in the patient with cancer. In: Stubblefield DM, O'dell MW. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 479-83.
 75. National Cancer Institute. Lymphedema. 2014 March 18. [cited 2014

- July 11]. Available from:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/healthprofessional/page2>.
76. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International consensus. London: Medical Education Partnership; 2006. p. 23.
77. Alikhasi 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 prostheses: A clinical report. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2011;2(3):256-60.
78. Pauloski BR. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):889-928.
79. Ho ML. Communication and swallowing dysfunction in the cancer patient. In: Stubblefield DM, O'dell MW. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 941-57.
80. British Association of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery. Rehabilitation and Speech Therapy. In: *Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines*. 4th edition London : ENTUK The Royal College of Surgeons of England; 2011. p. 285-92.
81. Capozzi LC, Lau H, Reimer RA, McNeely M, Giese-Davis J, Culos- Reed SN. Exercise and nutrition for head and neck cancer patients: a patient oriented, clinic-supported randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2012;12:446. 22.
82. National Health Service. Chronic fatigue syndrome. 2013. [cited 2015 January 07]. Available from <http://www.nhs.uk/Conditions/Chronic-fatigue-syndrome/Pages/Treatment.aspx>

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK