



**MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/291/2018
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA KANKER PROSTAT

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 Prostat;
- 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/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 Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia Nomor 020/PP-IAUI/III/2018 tanggal 21 Maret 2018;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER PROSTAT.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Prostat.

KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Prostat yang selanjutnya disebut PNPk Tata Laksana Kanker Prostat merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

- KETIGA : PNPk Tata Laksana Kanker Prostat sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk Tata Laksana Kanker Prostat sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk Tata Laksana Kanker Prostat sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Tata Laksana Kanker Prostat 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 Tata Laksana Kanker Prostat dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 31 Mei 2018

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/291/2018
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER
PROSTAT

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker prostat adalah keganasan tersering dan penyebab kematian karena kanker paling utama pada pria di negara Barat, menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008 dan lebih dari 28.000 kematian di Amerika Serikat pada 2012. Di Asia, insiden kanker prostat rata-rata adalah 7,2 per 100.000 pria pertahun. Di Indonesia, jumlah penderita kanker prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya dan Bandung) selama 8 tahun terakhir adalah 1.102 pasien dengan rerata usia 67,18 tahun. Menurut data Golobocan tahun 2012, prevalensi kanker prostat merupakan kanker terbanyak ketiga pada laki-laki di Indonesia.

Kunci utama keberhasilan penanganan kanker adalah ditemukannya kanker dalam stadium dini. Data di AS menunjukkan bahwa lebih dari 90% Kanker prostat ditemukan pada stadium dini dan regional, dengan angka kesintasan (*survival rate*) 5 tahun mendekati 100%. Namun sayangnya, di Indonesia sebagian besar pasien sudah dalam stadium lanjut pada saat datang berobat. Dari data *Indonesian Society of Urologic Oncology* (ISUO) 2011 selama periode 2006-2010 terdapat 971 penderita kanker prostat di Indonesia, dengan stadium terbanyak adalah stadium 4 (50,5%).

B. Permasalahan

1. Semakin meningkatnya insiden kanker prostat di Indonesia;
2. Mengingat luasnya spektrum penyakit ini terlokalisir dalam prostat sampai stadium lanjut serta adanya beberapa modalitas pengobatan maka perlu penanganan multidisiplin, mulai dari diagnosis sampai dengan penatalaksanaan paliatif;
3. Saat ini terdapat kesenjangan dalam fasilitas sumber daya manusia dan sumber daya alat atau sistem dari berbagai fasilitas atau institusi layanan kesehatan baik untuk skrining, diagnostik, maupun terapi yang akan menimbulkan variasi bentuk layanan. Oleh karena itu, diperlukan pedoman yang profesional agar masing-masing fasilitas tersebut dapat berperan optimal dalam penanganan kanker prostat di Indonesia.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Meningkatkan upaya penanggulangan kanker prostat dan tercapainya peningkatan seluruh aspek pengelolaan kanker prostat sehingga dapat meningkatkan angka harapan hidup keseluruhan, angka kesintasan, bebas penyakit, dan peningkatan kualitas hidup pasien kanker prostat di Indonesia.

2. Tujuan Khusus

- a. Mendukung usaha-usaha menurunkan insidensi dan morbiditas kanker prostat pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
- b. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
- c. Membuat pedoman berdasarkan *evidence based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam pengelolaan kanker prostat.
- d. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protocol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.
- e. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan yang konsisten.

D. Sasaran

1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker prostat sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
2. Pembuat kebijakan di seluruh tingkat fasilitas 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 sistematis, ataupun pedoman berbasis bukti sistematis dilakukan pada situs *Cochrane Systematic Database Review*, dan termasuk semua istilah-istilah yang ada dalam *Medical Subject Heading* (MeSH). Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan TRIPDATABASE dengan kata kunci yang sesuai. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel-artikel *review* serta buku-buku teks yang ditulis 5 tahun terakhir.

B. Telaah Kritis Kepustakaan

Setiap bukti ilmiah yang diperoleh telah ditelaah 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* 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
3. IC all or none
4. II uji klinis tidak terandomisasi
5. III studi observasional (kohort, kasus kontrol)
6. 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 PEMBAHASAN

A. Epidemiologi dan Faktor Risiko

1. Epidemiologi

Bentuk keganasan prostat yang tersering adalah Adenokarsinoma prostat, bentuk lain yang jarang adalah sarkoma (0,1-0,2%), karsinoma sel transisional (1-4%), limfoma dan leukemia. Oleh karena itu, bila kita membicarakan kanker prostat berkonotasi sebagai Adenokarsinoma prostat.

Kanker prostat adalah keganasan tersering dan penyebab kematian karena kanker paling utama pada pria di negara Barat, menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008 dan lebih dari 28.000 kematian di Amerika Serikat pada 2012. Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa lebih dari 90% kanker prostat ditemukan pada stadium dini dan regional, dengan angka kesintasan (*survival rate*) 5 tahun mendekati 100%. Angka ini jauh lebih baik dibandingkan dengan 25 tahun lalu yang hanya mencapai 69%.

Barnes pada tahun 1969 menemukan angka kesintasan 10 tahun dan 15 tahun untuk kanker prostat stadium dini hanya sebesar 50% dan 30%. Rasio insidensi terhadap mortalitas sebesar 5.3 pada tahun 2000. Angka mortalitas juga berbeda pada tiap negara, yang tertinggi di Swedia (23 per 100.000 penduduk) dan terendah di Asia (<5 per 100.000 penduduk).

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

Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais terdapat peningkatan jumlah penderita tahun 2001-2006 sebanyak dua kali dibandingkan tahun 1995-2000, dengan jumlah penderita

rata-rata pertahun adalah 70-80 kasus baru pertahun.

Insidensi tersering ditemukan pada usia lebih dari 60 tahun dan jarang ditemukan pada usia kurang dari 40 tahun. Selama periode Januari 1995 sampai dengan Desember 2007 terdapat 610 penderita kanker prostat di kedua rumah sakit tersebut, 110 penderita mendapat pengobatan dengan tujuan kuratif. Prostatektomi Radikal dilakukan terhadap 43 penderita dengan median usia 63 tahun, dan 67 penderita lainnya dengan median usia 70 tahun menerima pengobatan *External Beam Radical Therapy* (EBRT). *Median survival* adalah 101 bulan dan 85 bulan masing-masing untuk penderita yang mendapat tindakan Prostatektomi Radikal dan EBRT. Angka *survival* 5 tahun adalah 68,4% dan 69,2%, masing-masing untuk penderita dengan pengobatan Prostatektomi Radikal dan EBRT.

Di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, selama periode 2004-2010 didapatkan penderita kanker prostat sebanyak 318. 193 kasus (60,7%) adalah *organ confined/locally advanced*, 125 kasus (39,3%) yang telah bermetastasis, 72 penderita menjalani terapi Prostatektomi Radikal.

Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, periode 2000-2006 didapatkan 30 kasus, 23 kasus masih terlokalisir, sedangkan sisanya (7 kasus) telah bermetastasis. Sebanyak 12 kasus dilakukan *Transurethral Resection of the Prostate* (TURP), 11 kasus TURP diikuti obat hormonal, 7 kasus TURP dengan Orkidektomi dan obat hormonal.

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

2. Faktor Risiko

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

a. Usia

Jarang terjadi pada usia di bawah 40 tahun, namun insidensi meningkat dengan cepat pada usia di atasnya.

b. Ras

Kanker jenis ini lebih sering mempengaruhi orang-orang di Afrika, di Amerika dan laki-laki Karibia. Di Amerika Serikat, ras Afrika memiliki risiko lebih tinggi dari jenis kanker, dibandingkan orang Asia maupun Hispanik.

c. Diet dan gaya hidup

Diet tinggi lemak jenuh, daging merah, sedikit buah dan sedikit sayuran, rendah tomat, rendah ikan dan/atau rendah kedelai meningkatkan risiko terkena kanker prostat. Diet tinggi kalsium juga berhubungan dengan peningkatan risiko kanker prostat. Hubungan kanker prostat dengan obesitas masih kontroversial, namun obesitas berhubungan dengan tingginya grading kanker prostat.

d. Sejarah keluarga

Memiliki anggota keluarga dengan karsinoma prostat meningkatkan risiko penyakit. Seorang laki-laki yang memiliki ayah atau saudara laki-laki yang terdiagnosa kanker pada usia 50 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi terkena karsinoma prostat. Risiko meningkat menjadi tujuh sampai delapan kali lipat lebih tinggi pada laki-laki yang memiliki dua atau lebih keluarga yang menderita kanker prostat.

e. Mutasi Genetik

Berhubungan dengan mutasi BRCA 1 atau BRCA 2 dan Sindrom Lynch.

f. Merokok

Hubungan merokok dengan karsinoma prostat belum jelas.

B. Diagnosis

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

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

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

1. Colok Dubur

Kebanyakan kanker prostat terletak di zona perifer prostat dan dapat dideteksi dengan colok dubur jika volumenya sudah ≥ 0.2 ml. Jika terdapat kecurigaan dari colok dubur berupa nodul keras, asimetrik, dan berbenjol-benjol, maka kecurigaan tersebut dapat menjadi indikasi biopsi prostat. 18% dari seluruh penderita kanker prostat terdeteksi hanya dari colok dubur saja, dibandingkan dengan kadar PSA. Penderita dengan kecurigaan pada colok dubur dengan disertai kadar PSA $> 2\text{ng/ml}$ mempunyai nilai prediksi 5-30%.

2. *Prostate-Specific Antigen (PSA)*

Pemeriksaan kadar PSA telah mengubah kriteria diagnosis dari kanker prostat. PSA adalah serine-kalikrein protease yang hampir seluruhnya diproduksi oleh sel epitel prostat. Pada prakteknya, PSA adalah organ spesifik namun bukan kanker spesifik.

Maka itu peningkatan kadar PSA juga dijumpai pada BPH, prostatitis, dan keadaan non-maligna lainnya. Kadar PSA secara tunggal adalah variabel yang paling bermakna dibandingkan colok dubur atau TRUS. Sampai saat ini belum ada persetujuan mengenai nilai standar secara internasional. Kadar PSA adalah parameter berkelanjutan semakin tinggi kadarnya, semakin tinggi pula kecurigaan adanya kanker prostat. Nilai baku PSA di Indonesia saat ini yang dipakai adalah 4ng/ml .

3. *Transrectal Ultrasonography (TRUS)* dan Biopsi Prostat

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

a. Indikasi biopsi

Tindakan biopsi prostat sebaiknya ditentukan berdasarkan kadar PSA, kecurigaan pada pemeriksaan colok dubur atau temuan metastasis yang diduga dari kanker prostat. Sangat

dianjurkan bila biopsi prostat dengan *guided* TRUS, bila tidak mempunyai TRUS dapat dilakukan biopsi transrektal menggunakan jarum *trucut* dengan bimbingan jari. Untuk melakukan biopsi, lokasi untuk mengambil sampel harus diarahkan ke lateral. Jumlah *Core* dianjurkan sebanyak 10-12.

Core tambahan dapat diambil dari daerah yang dicurigai pada colok dubur atau TRUS. Tingkat komplikasi biopsi prostat rendah. Biopsi transperineal juga dapat dilakukan apabila ada kontraindikasi pada biopsi transrektal. Tingkat komplikasi biopsi prostat rendah. Komplikasi minor termasuk makrohemia dan hematospermia. Infeksi erat setelah prosedur dilaporkan <1 % kasus.

b. Biopsi Ulang

Indikasi Biopsi Ulang :

- 1) PSA yang meningkat dan/atau menetap pada pemeriksaan ulang setelah 6 bulan;
- 2) Kecurigaan dari colok dubur;
- 3) Proliferasi sel asinar kecil yang atipik (ASAP);
- 4) *High Grade Prostatic intraepithelial (PIN)* lebih dari satu *Core*;

Penentuan waktu yang optimal untuk biopsi ulang adalah 3-6 bulan.

c. TURP Diagnostik

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

d. Antibiotik

Penggunaan antibiotik oral atau intravena pra-biopsi merupakan keharusan dengan menggunakan golongan Kuinolon atau Sefalosporin.

e. Anestesi

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

probe akan menurunkan rasa nyeri di daerah sfingter ani penderita.

4. *Multiparametric MRI*

Penggunaan *multiparametric MRI* dalam staging dan karakteristik kanker prostat mulai meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Disebut "*multiparametric*", karena imajing MRI harus menunjukkan salah satu *sequence* dari anatomi T2-*weighted*, seperti DWIs atau *Dynamic Contrast-Enhanced (DCE)*.

Berbagai bukti penelitian menunjukkan peran mpMRI terhadap penanganan kanker prostat. Pertama, mpMRI dapat mendeteksi kanker yang cukup besar dan berdiferensiasi buruk (i.e. Gleason score ≥ 7). Hasil mpMRI dapat digabungkan dengan protokol MRI-TRUS *fusion-targeted biopsy*. Kedua, mpMRI dapat mendeteksi ekstensi ekstrakapslat (*T staging*). Ketiga, mpMRI juga dapat menilai keterlibatan kelenjar getah pelvis. Terakhir mpMRI memiliki sensitifitas dan spesifitas untuk mendeteksi metastasis tulang.

5. Diagnosis Banding

- a. *Benign Prostat Hiperplasia*;
- b. *Acute Bacterial Prostatitis* dan *Abses Prostat*;
- c. *Bacterial Prostatitis*;
- d. *Non Bacterial Prostatitis*;
- e. *TB System Genitourinaria*.

6. Pemeriksaan Histopatologi dari Patologi Anatomi

Laporan patologi anatomi memberikan informasi penting mengenai karakteristik dan prognostic yang berhubungan dengan penentuan tindakan klinis. Beberapa poin yang perlu dilaporkan pada spesimen biopsi prostat yang menunjukkan hasil kanker prostat adalah:

- a. Tipe histopatologi;
- b. Penentuan grade tumor berdasarkan Gleason primer dan sekunder/terburuk (secara global dan jika memungkinkan perbiopsi);
- c. Presentase kanker dengan grade tinggi (secara global);

- d. Perluasan area kanker (dalam milimeter/persentase);
- e. Jika memungkinkan, perluasan area diluar prostat, invasi vesikula seminalis, invansi limfovaskular, karsinoma intraductal, dan invasi perineural;
- f. Kelompok penentuan grade tumor berdasarkan ISUP 2014.

Beberapa poin yang perlu dilaporkan dalam laporan patologi anatomi spesimen radikal prostatektomi:

- a. Tipe histopatologi;
- b. penentuan grade tumor berdasarkan Gleason score dan kelompok penentuan grade ISUP 2014;
- c. penentuan stadium tumor dan batas sayatan pembedahan adalah lokasi dan perluasan area di luar prostat, invasi dari leher buli, keterlibatan area lateral di luar prostat atau invasi vesikula seminalis, lokasi dan ekstensi batas sayatan pembedahan yang positif;
- d. informasi tambahan dapat berupa multifokalitas, diameter atau volume dan lokasi zona tumor yang dominan.

Simpulan diagnostik kanker prostat

1. Temuan colok dubur yang tidak normal atau peningkatan serum PSA dapat mengindikasikan kanker prostat.
2. Diagnosis dari kanker prostat bergantung pada konfirmasi histopatologi.
3. Biopsi *guided ultrasonografi transrectal* (TRUS) adalah metode yang direkomendasikan, minimal 10-12 core, diarahkan ke lateral.
4. Biopsi ulang dikerjakan pada kasus yang tetap dicurigai kanker prostat (colok dubur tidak normal, peningkatan PSA, penemuan histopatologi yang diduga keganasan pada biopsi awal atau gambaran abnormal dari mpMRI).
5. Anastesi dalam berbagai cara sangat dianjurkan.

C. Klasifikasi Histologik dan Stadium

Penentuan diagnosis utama dari kanker prostat dengan colok dubur,

pengukuran PSA, biopsi prostat dan sidik tulang, ditambah dengan CT atau MRI dan foto thorak.

1. Derajat Keganasan

Penentuan derajat keganasan adenokarsinoma prostat adalah dengan menggunakan sistem skoring Gleason (modifikasi), dimana skoring Gleason merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menentukan ada tidaknya risiko rekurensi seelah dilakukan tindakan prostatektomi.

Sistem skoring Gleason adalah penjumlahan dari derajat Gleason (*Gleason grade*) yang pertama paling dominan dan kedua yang paling dominan. Pengelompokan skoring Gleason terdiri dari Diferensiasi baik (≤ 6), sedang atau moderat adalah 7 dan buruk antara 8 sampai 10. Klasifikasi terbaru grading berdasarkan *International of Urological Pathology* (ISUP) tahun 2014.

Gleason score	Grade group
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4) or (3+5) or (5+3)	4
9 – 10	5

Tabel. *International of Urological Pathology 2014 grade groups*

2. Stadium

Sistem *staging* yang digunakan untuk kanker prostat adalah menurut *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2010.

a. Stadium T

Penentuan stadium klinis T dapat ditentukan dengan colok dubur. mpMRI dapat dilakukan untuk mengevaluasi stadium T.

b. Stadium N

Penentuan stadium N hanya dikerjakan bila akan berpengaruh terhadap keputusan terapi. Hal ini biasanya pada kasus penderita yang direncanakan terapi kuratif. Cara terbaik untuk menentukan stadium N adalah dengan Limfadenektomi, teknik yang digunakan adalah operasi terbuka ataupun laparoskopik.

c. Stadium M

Metode sidik tulang (*bone scan*) paling sensitif untuk mendiagnosis metastasis tulang, bila tidak ada fasilitas pemeriksaan tersebut dapat dicari dengan penilaian klinis, CT Scan, alkali fosfatase serum, dan *bone survey*. Peningkatan kadar alkali fosfatase mengindikasikan adanya metastasis tulang pada 70% penderita. Pengukuran alkali fosfatase dan PSA secara bersamaan akan meningkatkan efektivitas penilaian klinis sebesar 98%. Pemeriksaan sidik tulang tidak perlu pada penderita asimtomatik, PSA kurang dari 20 ng/mL dan berdiferensiasi baik atau moderat.

Selain ke tulang, kanker prostat dapat bermetastasis ke organ lain, umumnya ke KGB selain daerah pelvis, paru-paru, hepar, otak, dan kulit. Pemeriksaan fisik, foto thoraks, ultrasonografi, CT dan MRI adalah metode yang digunakan terutama bila terdapat gejala yang menunjukkan adanya kemungkinan metastasis.

Fluoride PRT/CT memiliki spesifitas yang sama dan sensitifitas yang lebih baik dibandingkan metode sidik tulang untuk mendeteksi metastasis tulang. Akan tetapi, fluoride PET/CT, MRI *whole body* dan *Prostate Specific Membrane Antigen* (PSMA) PET/CT menunjukkan sensitifitas yang lebih baik untuk mendeteksi metastasis kelenjar getah bening dan tulang dibandingkan *bone scan* dan CT *abdomen pelvis*.

D. Faktor Prognostik

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

1. Stadium TNM, kadar PSA dan skor Gleason. Tabel Partin (John Hopkins University).
2. Prediksi bebas progresi, harapan hidup. Tabel Kattan (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).
3. Prediksi rekuren sebelum dan sesudah operasi. Tabel Han (John Hopkins University).

Tabel. *Staging* TNM

Tumor primer (T)

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

□

Kelenjar getah bening (N)

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

Metastasis jauh (M)***

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

Catatan :

- * Tumor ditemukan pada satu atau dua lobus dengan biopsi jarum akan tetapi tidak teraba atau terlihat dengan pencitraan yang ada diklasifikasikan sebagai T1c.
- ** Tumor yang menginvasi apeks prostat atau ke kapsul akan tetapi tidak menembus, tidak diklasifikasikan sebagai T3 akan tetapi T2.
- *** Bila lebih dari satu tempat metastasis, dikategorikan sebagai metastasis paling tinggi stadiumnya M1c adalah tingkatan tertinggi.

Simpulan penentuan stadium

1. Stadium lokal (stadium T) dari kanker prostat didasarkan pada penemuan colok dubur atau MRI. Informasi selanjutnya yang dibutuhkan adalah jumlah dan lokasi positif pada biopsi prostat, derajat tumor dan kadar PSA.
2. MRI menunjukkan tingkat akurasi yang lebih baik.
3. Stadium N hanya penting diketahui bila akan direncanakan terapi kuratif.
4. Limfadenektomi merupakan baku emas untuk penentuan stadium N.
5. Penentuan metastasis ke tulang dapat dilakukan dengan foto rontgen *bone survey*, sidik tulang, MRI atau PET Scan.
6. Penentuan metastasis ke organ lain dapat dilakukan dengan foto rontgen, USG, CT Scan atau MRI.

E. Evaluasi Status Kesehatan dan Ekspektasi Harapan Hidup

Oleh karena kanker prostat banyak terjadi pada usia yang lebih tua, maka, evaluasi status kesehatan dan ekspektasi harapan hidup sangat penting dalam melakukan keputusan klinis termasuk screening, diagnosis dan pengobatan kanker prostat. Status kesehatan dan komorbiditas, tidak hanya usia, sangat penting ditentukan secara individu. Penilaian awal dapat dilakukan dengan sistem skoring ECOG dan Karnofsky score. *The International SIOG PCa Working Group* merekomendasikan pengobatan penderita usia lanjut perlu dilakukan pemeriksaan sistemik status kesehatan dengan G8 (*Geriatric 8*) Screening.

F. Penatalaksanaan

Pengobatan kanker prostat ditentukan berdasarkan beberapa faktor yaitu *grading* tumor, *staging*, ko-morbiditas, preferensi penderita, usia harapan hidup saat diagnosis. Penentuan pengobatan kanker prostat sebaiknya dilakukan melalui diskusi tim multidisiplin dan setelah berdiskusi dengan penderita dalam mempertimbangkan keuntungan dan efek samping yang dapat terjadi pada setiap pengobatan.

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

1. Penatalaksanaan pada kanker terlokalisir atau *locally advanced*

Risiko	Usia		
	>80 tahun	71-80 tahun	≤ 70 tahun
Rendah: T: 1 – 2a dan Gleason: <7 dan PSA: <10 dan Temuan biopsi: Unilateral <50%	1. Monitoring aktif	1. Monitoring aktif 2. EBRT atau Brakhiterapi permanen 3. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis	1. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 2. EBRT atau Brakhiterapi permanen 3. Monitoring aktif 4. Terapi hormonal
Sedang: T: 2b atau Gleason: 7, atau PSA: 10–20 atau Temuan biopsi: Bilateral <50%	1. Monitoring aktif 2. EBRT 3. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 4. Terapi invesigasional	1. EBRT + terapi hormonal (4-6 bulan) 2. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 3. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 4. Terapi hormonal	1. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 2. EBRT + terapi hormonal 4-6 bulan 3. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 4. Terapi hormonal
Tinggi: T: 2c atau Gleason: >7, atau PSA: >20 atau Temuan biopsi: 50% perineural, ductal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Terapi Hormonal 3. Monitoring aktif EBRT + terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 3. Terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 3. Terapi hormonal
Locally advanced T: 3-4 atau N: + atau, Gleason: semua skor PSA: semua skor atau Temuan biopsi: limfovaskuler, neuroendokrin	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Terapi Hormonal 3. Monitoring aktif	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis pada kasus yang selektif 3. Terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis pada kasus yang selektif 3. Terapi hormonal

Tabel. Bagan penatalaksanaan kanker prostat terlokalisir dan *locally advanced*

Keterangan :

- a. Monitoring aktif dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki gejala. Juga tidak direkomendasikan pada pasien dengan risiko sedang dan tinggi dengan usia ≤ 70 tahun.
- b. Rekomendasi radikal prostatektomi untuk pasien risiko tinggi dan sangat tinggi sebagai bagian program terapi multimodalitas termasuk terapi hormonal, radioterapi pasca operasi atau bila memungkinkan kemoterapi.

2. Penatalaksanaan Kanker yang Telah Metastasis

Androgen Deprivation Therapy (ADT) ini dapat berupa kastrasi dengan obat atau pembedahan (*Orkhidektomi*). Tingkat kastrasi yang diinginkan adalah kadar testosteron $< 50\text{ng/dL}$.

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

Berdasarkan hasil studi *review* maupun meta-analisis keuntungan blokade komplit (CAB) terhadap terapi tunggal hanya $< 5\%$. Pemberian obat secara berkala (intermiten) dapat disarankan dari bukti beberapa penelitian penting yang menunjukkan tidak ada perbedaan antara yang kontinyu dan berkala.

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

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

Penelitian terakhir menunjukkan kombinasi terapi ADR dengan kemoterapi (*docaxel*) atau terapi hormonal lini kedua (*abiraterone*) menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi ADR sebagai monoterapi.

Jenis Terapi	Modalitas	Rekomendasi
Kastrasi	Bedah, LHRH agonis atau LHRH antagonis	Disarankan kepada semua pasien dengan metastasis
Kombinasi kastrasi dan kemoterapi atau terapi hormonal lini kedua	Kombinasi kastrasi dan Docetaxel atau Abiraterone	Dapat disarankan kepada pasien yang fit untuk dilakukan terapi kombinasi.
Kombinasi kastrasi dan terapi lokal lainnya	Kombinasi kastrasi dan radioterapi atau tindakan operasi	Hanya dalam penelitian klinis

Tabel. Terapi lini pertama pada kanker prostat dengan metastasis

3. Penatalaksanaan Operasi Radikal Prostatektomi pada Kanker Prostat

Tindakan radikal prostatektomi adalah tindakan pilihan untuk semua pasien dengan kanker prostat terlokalisir dan dapat dilakukan pengangkatan kelenjar prostat dan vesikula seminalis seluruhnya, memiliki harapan hidup lebih dari 10 tahun dan tidak mempunyai komorbiditas yang serius, yang menjadi kontraindikasi tindakan operasi. Tujuan radikal prostatektomi adalah mengeradikasi kankernya dan diusahakan untuk preservasi fungsi kontinens dan potensi ereksi.

Teknik operasi dapat dilakukan dengan terapi terbuka, laparoskopi atau *robotic*. Pasien perlu diinformasikan bahwa tidak ada satu teknik operasi ini menunjukkan superioritas untuk hasil fungsional dan onkologi.

Radikal prostatektomi dapat dilakukan pada pasien yang didiagnosis kanker prostat melalui TURP. *Systematic review* menunjukkan efektifitas radikal prostatektomi yang sama antara pasien yang didiagnosis dengan biopsi dan TURP. Akan tetapi pasca TURP akan memperlama tindakan operasi dan risiko terjadinya komplikasi.

Salvage RP merupakan salah satu pilihan pada pasien dengan rekurensi lokal pascaradioterapi, brakhiterapi tanpa metastasis, akan tetapi dengan morbiditas (seperti inkontinesia, disfungsi ereksi, *striktur anastomosis*) cukup tinggi dan operasi harus dikerjakan oleh ahli bedah yang berpengalaman.

4. Penatalaksanaan Radioterapi pada Kanker Prostat

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tata laksana kanker prostat. Radioterapi dalam tata laksana kanker prostat dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif, kuratif ajuvan, *salvage* dan paliatif.

a. Radioterapi Definitif

1) Indikasi/Tujuan

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

Radioterapi definitif merupakan pilihan pengobatan pada kanker prostat risiko intermedia dan tinggi. Hal ini disebabkan pada risiko tinggi, yang ditata laksana dengan prostatektomi radikal saja (NCCN kategori 2A, EAU grade C, level 3) mempunyai *biological progression free survival* (bPFS) 5 tahun adalah 29-68% untuk risiko tinggi, selain itu mempunyai kemungkinan untuk dijumpai ekstensi ekstra prostat dan keterlibatan *vesika seminalis* lebih tinggi, sehingga apabila dilakukan prostatektomi radikal, terdapat kemungkinan akan dilakukan radioterapi ajuvan, dimana akan meningkatkan efek samping.

Jika kita membandingkan dengan studi dari Kuban DA dkk. dari MD Anderson Cancer Center, radioterapi dengan dosis 78 Gy mempunyai *biological freedom free survival* 5 tahun adalah 90% pada risiko intermedia dan 68% pada risiko tinggi (*evidence level 2*). Namun sampai saat ini belum ada data studi randomisasi yang membandingkan radikal prostatektomi dengan radioterapi, sehingga tidak ada kesimpulan pasti yang dapat diambil (*evidence level 3*).

- a) Radioterapi definitif pada kanker prostat, dapat diberikan pada kanker prostat dengan risiko rendah dan intermedia (NCCN kategori 2A).
- b) Radioterapi definitif pada kanker prostat, dapat diberikan pada kanker prostat dengan risiko tinggi dan stadium lokal lanjut (NCCN kategori 1).
- c) Dosis radiasi prostat 78 Gy vs. 70 Gy mempunyai *biological Progression Free Survival* yang lebih baik pada dosis 78 Gy pada kelompok risiko intermedia dan risiko tinggi (*evidence level 2*).

2) Target Radiasi

Pendefinisian target radiasi 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)*.

Radiasi eksternal definitif pada kanker prostat dapat diberikan dengan radioterapi lokal prostat dan *vesika seminalis* pada stratifikasi risiko ringan dan intermedia dan radioterapi seluruh pelvis dan di *booster* prostat dan *vesika seminalis* pada kanker prostat stratifikasi risiko tinggi dan stadium lokal lanjut yang tidak dilakukan limfadenektomi pelvis. Walaupun studi Dirix dkk. menyimpulkan radioterapi elektif pada kelenjar getah bening tidak memberikan manfaat dalam hal *biological disease free survival (evidence level 2)*. Untuk menilai kemungkinan keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) pelvis dapat dilakukan dengan formula Roach atau normogram Partin.

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

- a) Radioterapi prostat (untuk kelompok risiko rendah dan intermedia)
- (1) Fase 1
- prostat dan *vesika seminalis* (46 Gy dengan radioterapi konformal 3 dimensi (*3 dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) atau IMRT*))
- (a) GTV
- Seluruh prostat dan/atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.
- (b) CTV
- Seluruh prostat dan vesika seminalis proksimal (1 cm dari pangkal vesika seminalis) pada resiko intermedia dan seluruh prostat pada resiko rendah.
- (c) PTV
- 0.5–1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.
- (2) Fase 2
- Prostat dan Proksimal Vesika Seminalis (32 Gy harus dengan IMRT)
- (a) GTV
- Seluruh prostat dan/atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.
- (b) CTV
- Seluruh prostat dan vesika seminalis proksimal (1 cm dari pangkal vesika seminalis) dan seluruh prostat pada risiko rendah.
- (c) PTV
- 0.5–1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

b) Radioterapi prostat dan KGB pelvik (untuk kelompok risiko tinggi dan stadium lokal lanjut tanpa dilakukan limfadenektomi pelvis)

(1) Fase 1

Prostat, vesika seminalis dan KGB Pelvik (46 Gy dengan *3D-CRT* atau *IMRT*)

(a) GTV

Seluruh prostat dan/atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.

(b) CTV

Seluruh prostat, vesika seminalis dan KGB pelvik (untuk KGB pelvik, bisa dilihat di *Pelvic Lymph Node Volumes for Prostate Cancer Atlas*).

(c) PTV

0.5–1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

(2) Fase 2

Prostat dan proksimal vesika seminalis (32 Gy harus dengan *IMRT*)

(a) GTV

Seluruh prostat dan/atau ekstensi ke luar prostat dari pemeriksaan MRI. Jika dilakukan uretrogram, batas bawah adalah 5 mm lebih bawah dari batas superior dari kontras.

(b) CTV

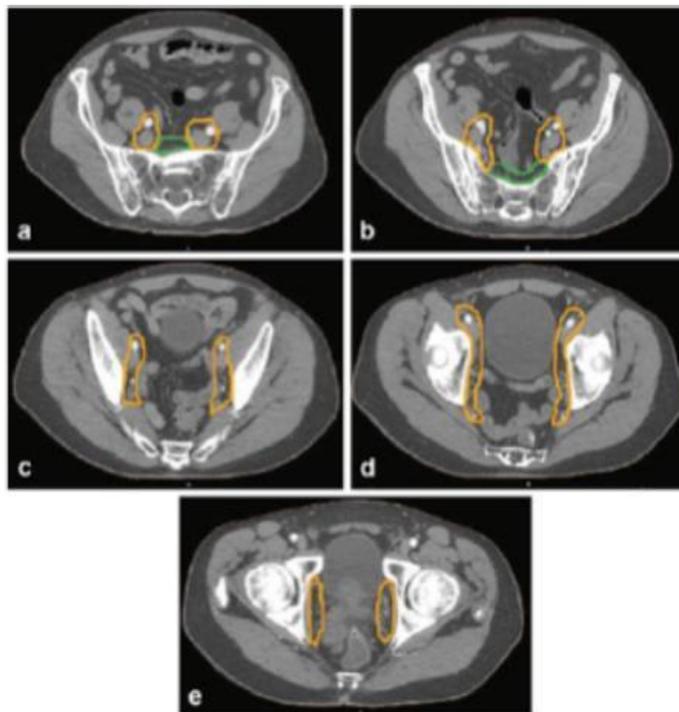
Seluruh prostat dan vesika seminalis proksimal (2 cm dari pangkal vesika seminalis).

(c) PTV

0.5–1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

Panduan Deliniasi KGB pelvis berdasarkan consensus *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* adalah:

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



Gambar 1. Pedoman Deliniasi CTV KGB pelvis

- a. KGB iliaka komunis dan pre-sakral (L5/S1); b. iliaka eksternal, iliaka internal dan pre-sakral (S1-S3); c. iliaka eksternal dan internal (di bawah level S3); d. ujung dari iliaka eksternal (ujung atas dari kaput femoris, penanda tulang dari ligamentum inguinale); e. KGB obturator (sampai pinggir atas simfisi pubis). Diadopsi dari Lawton et

3) Dosis Radioterapi

Dosis radioterapi pada risiko rendah adalah 74-76 Gy dalam 37-38 fraksi dengan 2 Gy per fraksi (*EAU grade A, level 1a*).

Dosis radioterapi pada risiko intermedia dan tinggi adalah 76 Gy dalam 38 fraksi dengan 2 Gy per fraksi (*EAU grade A, level 1b*). Dosis maksimal yang dapat diberikan adalah 81 Gy.

Tidak dianjurkan untuk memberikan hipofraksinasi atau dosis per fraksi > 2 Gy, karena dari data penelitian *hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer* (HYPRO), meningkatkan toksisitas akut saluran cerna dan saluran kemih, meningkatkan toksisitas kronik saluran cerna dan memiliki angka efikasi yang sebanding.

- a) Dosis radioterapi pada risiko rendah adalah 74-76 Gy dalam 37-38 fraksi dengan 2 Gy per fraksi (*EAU grade A, level 1a*).
- b) Dosis radioterapi pada risiko intermedia dan tinggi adalah 76 Gy dalam 39 fraksi dengan 2 Gy per fraksi. (*EAU grade A, level 1b*).
- c) Tidak dianjurkan untuk memberikan radioterapi hipofraksinasi atau dosis per fraksi > 2 Gy pada kanker prostat, karena akan meningkatkan toksisitas akut dan kronik. (*EAU grade A, level 1b*).

Selain peresepan dosis, yang perlu diperhatikan adalah dosis jaringan sehat sekitarnya. Deliniasi organ sehat harus mengacu kepada pedoman dari *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): Male RTOG Normal Pelvis Atlas*.

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

4) Teknik Radioterapi Eksterna

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

Dosis 78 Gy hanya dapat diberikan apabila menggunakan teknik IMRT, apabila menggunakan teknik 3D-CRT maka dosis maksimal yang disarankan dapat diberikan adalah 70 Gy. Hal ini disebabkan dengan kemungkinan toksisitas saluran cerna bawah yang tinggi.

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

Untuk 3D-CRT, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *(Electronic Portal Image Devices (EPID))* untuk 3 fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

Catatan:

- 1) *Androgen deprivation therapy (ADT) neojuvant* dan *concurrent* diberikan selama 4-6 bulan, karena meningkatkan kesintasan pada pasien kanker prostat resiko tinggi dan stadium lokal lanjut yang ditatalaksana

dengan radioterapi definitif dan harus dipertimbangkan pada risiko intermedia (*EAU grade A, level 1b*).

- 2) ADT ajuvan diberikan selama 2-3 tahun, direkomendasikan diberikan pada pasien kanker prostat risiko tinggi dan stadium lokal lanjut yang mendapat ADT *neojuvant* dan radioterapi definitif (*NCCN kategori 1, EAU grade A, level 1b*).

b. Radioterapi Ajuvan dan Radioterapi *Salvage*

1) Indikasi atau Tujuan

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

Radioterapi *salvage* diberikan pada indikasi PSA > 0.2 ng/mL dengan pengukuran konfirmasi ke-2 (*AUA grade C*). Radioterapi ajuvan pasca prostatektomi radikal (*NCCN kategori 2A, EAU grade A, level 1b*) diberikan pada salah satu dari indikasi berikut:

- a) Ekstensi ekstra prostat (pT3a);
- b) Keterlibatan vesika seminalis (pT3b);
- c) Batas sayatan positif.

Radioterapi ajuvan pasca prostatektomi radikal diindikasikan karena dari 3 studi randomisasi (SWOG 8794, EORTC 22911, ARO 96-02) menyatakan bahwa radioterapi pascaprostatektomi dengan salah satu dari ekstensi ekstra prostatik atau keterlibatan vesika seminalis, yang dibandingkan dengan observasi menunjukkan bahwa radioterapi ajuvan dapat menaikkan *biological progression free survival* (bPFS) menjadi 50-61% pada 10 tahun dibandingkan dengan observasi 25-41% pada 10 tahun. Kesintasan 5 tahun tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok radioterapi ajuvan dibandingkan dengan observasi.

Untuk data toksisitas, hanya studi SWOG 8794 yang melaporkan dengan lengkap, di mana pada kelompok radioterapi ajuvan memiliki toksisitas yang lebih tinggi

dalam hal aspek toksisitas rektum (3.3% vs. 0%), striktur uretra (17.8% vs. 9.5%) dan inkontinensia urin total (6.5% vs. 2.8%).

Radioterapi *salvage* diberikan pada kasus kambuh pascaprostatektomi radikal yang dinyatakan dengan naiknya kadar PSA > 0.2 ng/mL berdasarkan hanya dari studi retrospektif, karena belum ada studi randomisasi. Studi retrospektif dari Trock dkk. menyatakan bahwa radioterapi *salvage* meningkatkan kesintasan yang berhubungan dengan kanker (*cancer specific survival*) (*AUA grade C*).

1. Radioterapi ajukan pasca prostatektomi radikal diberikan pada salah satu dari indikasi berikut: ekstensi ekstra prostat (pT3a), keterlibatan vesika seminalis (pT3b), atau batas sayatan positif (*NCCN kategori 2A, EAU grade A, level 1b, AUA grade A*).
2. Radioterapi *salvage* diberikan pada indikasi berikut: PSA > 0.2 ng/mL dengan pengukuran konfirmasi ke-2 (*AUA grade C*).

2) Target Radiasi

Pendefinisian target radiasi 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).

a) *Gross Tumor Volume* (GTV)

Pada kasus pasca prostatektomi radikal sudah tidak kelihatan

b) *clinical target volume* (CTV)

Berdasarkan pencitraan pre-operatif (sebaiknya MRI), yang mencakup ekstensi tumor, data batas sayatan dari hasil patologi pasca operasi dan laporan operasi. Pada saat simulasi CT sebaiknya buli dan uretra diberikan kontras sehingga buli penuh untuk

memudahkan deliniasi.

- (1) Batas bawah: Pinggir atas dari bulbus penis atau 1.5 cm dibawah *urethral beak* atau 8 mm dibawah anastomosis vesiko uretral.
- (2) Batas anterior: Pinggir posterior dari simfisis pubis termasuk seluruh bladder neck sampai di atas simfisis kemudian buli tidak dimasukkan lagi dalam CTV.
- (3) Batas posterior: Bagian anterior dari rektum dan fascia mesorektal.
- (4) Batas lateral: Pinggir medial dari otot obturator internus.
- (5) Batas atas: disisi anterior (diatas simfisis pubis dan termasuk klip bedah atau 5 mm di atas batas inferior dari vas deferens).

c) *Planning Target Volume (PTV)*

0.5 - 1 cm tergantung metode immobilisasi yang digunakan.

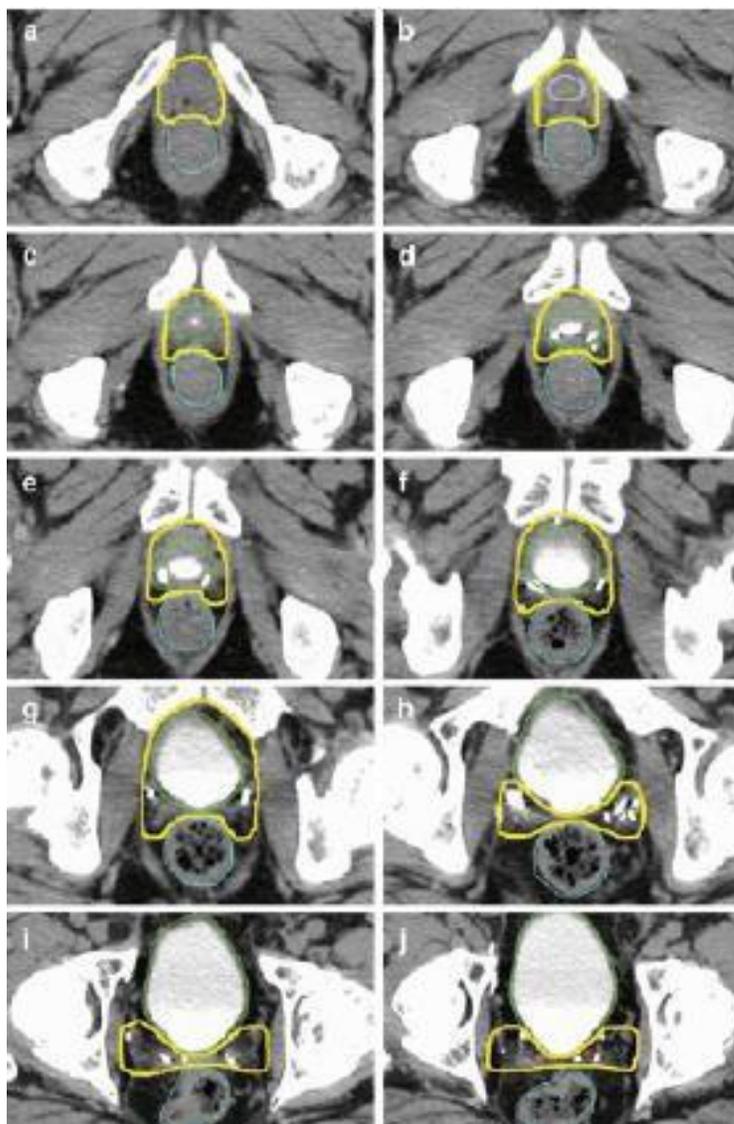
3) Dosis

Dosis yang diberikan pada radioterapi ajuvan atau radioterapi *salvage* adalah 66 Gy dengan 2 Gy dalam 33 fraksi, dapat diberikan dosis lebih tinggi apabila masih terdapat GTV (harus menggunakan MRI).

Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa hipofraksinasi dapat memberikan keuntungan pada radioterapi pasca prostatektomi radikal. Selain peresepan dosis, yang perlu diperhatikan adalah dosis jaringan sehat sekitarnya. Deliniasi organ sehat harus mengacu kepada pedoman dari *Radiation Therapy Oncology Grup (RTOG) Male RTOG Normal Pelvis Atlas*.

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

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



Gambar. Pedoman Delinasi CTV *tumor bed* pada kanker prostat pasca prostatektomi radikal

CTV (kuning), anastomosis vesiko uretral (putih), rektum (biru), buli (hijau), vas deferens (merah).
Diadopsi dari Sidhom et al. 2008.

c. Radioterapi Paliatif

Radioterapi paliatif diberikan pada kanker prostat yang sudah bermetastasis ke tulang dan menimbulkan rasa nyeri. Tujuan paliatif diberikan untuk meredakan gejala sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien. Radioterapi pada tata laksana metastasis tulang merupakan salah satu modalitas terapi selain imobilisasi dengan korset atau tindakan bedah, bisfosfonat, terapi hormonal, terapi target donosumumab, terapi radionuklir, dan kemoterapi.

1) Indikasi/Tujuan

Radioterapi pada metastasis tulang dapat diberikan atas indikasi:

- a) Nyeri;
- b) Ancaman fraktur kompresi yang sudah distabilisasi; dan
- c) Menghambat kekambuhan pasca operasi reseksi (metastektomi).

2) Target Radiasi

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

Radioterapi konvensional mendefinisikan target radiasi dari lesi yang menyerap radiofarmaka disertai nyeri kemudian memberikan jarak 1 ruas vertebrae ke atas dan ke bawah. Untuk batas lateral, diberikan jarak 0.5 cm dari pedikel vertebrae. Radioterapi 3D-CRT pada metastasis tulang.

(1) GTV

Lesi osteolitik atau osteoplastik dan juga massa jaringan lunak.

(2) CTV

Korpus, pedikel, lamina dari vertebrae yang terlibat disertai jaringan lunak yang terlibat dan diberi jarak 0.5 cm (dipertimbangkan keuntungan dan efek samping), tanpa memasukkan usus dan lemak.

(3) PTV

0.5–1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan.

3) Dosis

Dosis yang diberikan pada radioterapi paliatif dapat:

- 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

Dari beberapa skema dosis fraksinasi di atas, tidak terdapat perbedaan dalam hal kurangnya rasa nyeri, yang berbeda adalah dengan dosis yang lebih pendek. 1 x 8 Gy atau 5 x 4 Gy memiliki peluang lebih besar untuk reiradiasi. Namun fraksi pendek mungkin lebih nyaman untuk pasien.

Reiradiasi masih dapat diberikan pada lokasi yang sama, dengan syarat tidak melewati dosis toleransi medulla spinalis yaitu 47 Gy dengan ekuivalen 2 Gy. (*evidence level 2*). Untuk reiradiasi pada lokasi yang sama, maka organ sehat akan mengalami perbaikan, sehingga dosis akumulatif pada lokasi tersebut akan berkurang dengan berjalannya waktu. Asumsi yang dapat diterima adalah dosis akumulasi radiasi akan berkurang 25% dalam rentang 6 bulan pasca radioterapi pertama dan akan berkurang menjadi 50% dalam rentang 1 tahun.

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).

4) Teknik Radioterapi Eksterna

Teknik yang diperbolehkan adalah:

- a) Radioterapi konvensional 2 dimensi
- b) Radioterapi konformal 3 dimensi
- c) *Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)**

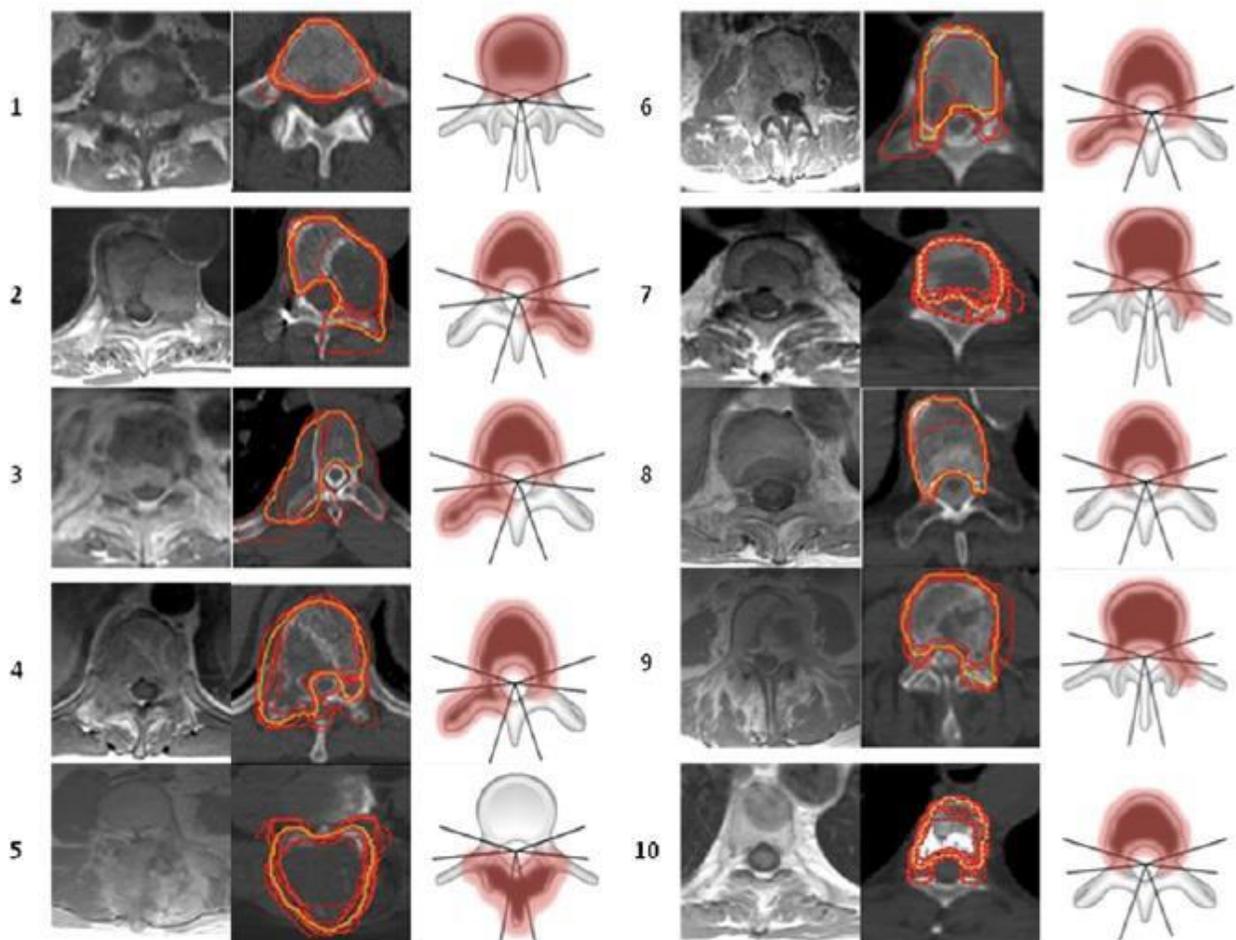
SBRT biasanya diberikan pada kasus oligo metastasis dengan lesi tunggal pada vertebrae atau maksimal 2 ruas. Dosis yang diberikan adalah 16 Gy dalam fraksi tunggal. Kriteria untuk dilakukan SBRT dapat dilihat di bawah ini. Pedoman deliniasi adalah sebagai berikut:

Characteristic	Inclusion	Exclusion
Radiographic	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal or paraspinal metastasis by MRI (50, 51) 2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved (50-53) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal MRI cannot be completed for any reason (50, 51) 2) Epidural compression of spinal cord or cauda equina 3) Spinal canal compromise >25% (58) 4) Unstable spine requiring surgical stabilization (50, 51, 54, 57) 5) Tumor location within 5 mm of spinal cord or cauda equina (50, 51) (relative*)
Patient	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age \geq18 y (50, 54) 2) KPS of \geq40-50 (50, 51, 54, 55) 3) Medically inoperable (or patient refused surgery) (50, 51) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Active connective tissue disease (50) 2) Worsening or progressive neurologic deficit (50-52, 57) 3) Inability to lie flat on table for SBRT (50-52) 4) Patient in hospice or with <3-month life expectancy
Tumor	<ol style="list-style-type: none"> 1) Histologic proof of malignancy (50, 51, 56) 2) Biopsy of spine lesion if first suspected metastasis (50, 51) 3) Oligometastatic or bone only metastatic disease (50) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Radiosensitive histology such as MM⁵⁰⁻⁵² 2) Extraspinal disease not eligible for further treatment⁵¹
Previous treatment	Any of the following: <ol style="list-style-type: none"> 1) Previous EBRT <45-Gy total dose 2) Failure of previous surgery to that spinal level (50-52) 3) Presence of gross residual disease after surgery 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Previous SBRT to same level 2) Systemic radionuclide delivery within 30 days before SBRT (50-52) 3) EBRT within 90 days before SBRT (50-52) 4) Chemotherapy within 30 days of SBRT (50-53)

Pedoman delineasi pada SBRT dapat dilihat sebagai berikut dibawah ini:

Target volume	Guidelines
GTV	<ul style="list-style-type: none"> • Contour gross tumor using all available imaging • Include epidural and paraspinal components of tumor
CTV	<ul style="list-style-type: none"> • Include abnormal marrow signal suspicious for microscopic invasion • Include bony CTV expansion to account for subclinical spread • Should contain GTV • Circumferential CTVs encircling the cord should be avoided except in rare instances where the vertebral body, bilateral pedicles/lamina, and spinous process are all involved or when there is extensive metastatic disease along the circumference of the epidural space without spinal cord compression
PTV	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform expansion around CTV • CTV to PTV margin \leq3 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.



1. Pasien kanker prostat dengan metastases ke tulang dapat diberikan radioterapi paliatif untuk metastasis tersebut apabila disertai nyeri dan gejala deficit neurologis.
(*EAU grade recommendation A, Level 1A*)
2. Tidak ada perbedaan dalam hal efek pengurangan nyeri untuk dosis |1 x 8 Gy dan 5 x 4 Gy dibandingkan dengan dosis 10 x 3 Gy. Dosis fraksinasi yang lebih panjang (10 x 3 Gy) hanya dihubungkan dengan kemungkinan reiradiasi yang lebih kecil pada lokasi yang sama.
(*evidence level 2*).

G. Dukungan Nutrisi

Penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 60% pasien kanker prostat mengalami kaheksia. Selama menjalani terapi, pasien kanker prostat dapat mengalami efek samping yang dapat menyebabkan pasien semakin malnutrisi dan kaheksia, sehingga perlu mendapat tata laksana nutrisi secara optimal untuk meningkatkan hasil klinis. Secara umum, tata

laksana nutrisi pasien kanker prostat yang sedang menjalani terapi tidak berbeda dengan tata laksana nutrisi pada penyakit kanker lainnya. Tata laksana nutrisi dimulai dari skrining, diagnosis, serta tata laksana nutrisi, baik umum maupun khusus, sesuai dengan kondisi pasien. Setelah berhasil melewati serangkaian terapi kanker, para penyintas kanker prostat perlu mendapatkan edukasi dan terapi gizi untuk mengurangi risiko kekambuhan dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

1. Skrining

European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) dan *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)* menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien kanker dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

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).

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tata laksana nutrisi:

1. Skrining gizi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin;
2. Skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien; dan
3. Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

2. 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 menurut ESPEN 2015 diagnosis malnutrisi 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:

- a. IMT $<20 \text{ kg/m}^2$ pada usia <70 tahun atau IMT $<22 \text{ kg/m}^2$ pada usia ≥ 70 tahun.
- b. *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:

- a. penurunan kekuatan otot;
- b. *fatigue* atau kelelahan;
- c. anoreksia;
- d. massa lemak tubuh rendah;
- e. 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 kotak di bawah ini:

Adanya penurunan BB 5% dalam 12 bulan atau kurang

(atau IMT $< 20 \text{ kg/m}^2$)

Ditambah

3 dari 5 gejala berikut ini:

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

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 $20 \text{ kkal/kg BB/hari}$ atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien.
3. Indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, diketahui dari:
 - a. Hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin; atau
 - b. Bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), diperoleh hasil pada laki-laki $< 7,25 \text{ kg/m}^2$ dan perempuan $< 5,45 \text{ kg/m}^2$.

3. Tata laksana Nutrisi Umum pada Kanker

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

a. Kebutuhan nutrisi umum pada pasien kanker

1) 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. Perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus *rule of thumb*:

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

Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

Rekomendasi tingkat A

1. 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.
2. Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat.

2) Makronutrien

- a) Kebutuhan protein : 1,2-2,0 g/kg BB/hari

Pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.

- b) Kebutuhan lemak : 25-30% dari kalori total
35-50% dari energi total
(pada pasien kanker stadium lanjut yang mengalami penurunan BB).
- c) Kebutuhan Karbohidrat : Sisa dari perhitungan protein dan lemak.

3) 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

4) Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar:

- a) Usia kurang dari 55 tahun : 30-40 mL/kgBB/hari
- b) Usia 55-65 tahun : 30 mL/kgBB/hari
- c) 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 kemoterapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah sesuai dengan kondisi klinis pasien.

5) Nutrien Spesifik

a) *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 dapat meningkatkan kadar BCAA plasma sebanyak 121% dan menurunkan insiden anoreksia pada kelompok BCAA dibandingkan plasebo. Selain dari suplementasi, BCAA dapat diperoleh dari bahan makanan sumber dan suplementasi. 10 bahan makanan sumber yang diketahui banyak mengandung BCAA antara lain 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.

b) 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 BB.

b. 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 (<4-6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *Percutaneous Endoscopic Gastronomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat.

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

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

Algoritma jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan pemilihan jalur nutrisi pada lampiran.

Rekomendasi tingkat A

1. 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.
2. 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.
3. Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral.
4. Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi. Nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis berat, mukositis berat atau obstruktif massa kanker kepala-leher/esophagus.

c. Terapi Nutrisi Operatif

1) Pra Pembedahan

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

2) Pasca Pembedahan

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

d. Farmakoterapi

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal.

1) 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.

2) Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksi 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*).

3) Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan berat badan pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang

sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kaheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa (Rekomendasi tingkat E).

e. 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).

4. Tata Laksana Nutrisi Khusus

Pasien kanker prostat dapat mengalami kondisi-kondisi akibat dari pertumbuhan kanker ataupun terapi yang diterima oleh pasien, seperti disfungsi saluran cerna akibat radiasi, termasuk diare, inkontinensia, dan perdarahan rektum. Apabila pasien mendapat terapi hormon, pasien dapat mengalami osteoporosis dan obesitas. Gangguan-gangguan ini perlu mendapat perhatian dokter untuk dilakukan deteksi diagnosis dan tata laksana lebih lanjut sesuai dengan kondisi masing-masing pasien.

a. Diare

1) Edukasi dan terapi gizi

2) Medikamentosa

a) Hidrasi melalui oral dan intravena (IV) dilakukan untuk mengganti kehilangan cairan dan elektrolit.

b) Obat antidiare.

c) Suplementasi serat.

b. Osteoporosis

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

1) Edukasi dan terapi gizi

a) Pemenuhan kebutuhan kalsium dan vitamin D sebesar satu kali AKG.

b) Vitamin D dapat diperoleh dari bahan makanan sumber, berupa susu, produk susu, dan pancaran

sinar matahari pada jam 10.00-13.00 selama 10-15 menit.

2) Medikamentosa

a) Suplementasi kalsium 1200 mg/hari.

b) Suplementasi vitamin D3 Sebesar 800-1000 IU/hari apabila pasien tidak memungkinkan untuk mendapatkan sinar matahari.

c. Obesitas

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

5. Nutrisi bagi Penyintas Kanker Prostat

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

H. Rehabilitasi Pasien Kanker Prostat

Rehabilitasi medik memiliki tujuan untuk pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai dengan kemampuan yang ada. Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tingkat tahapan dan pengobatan

penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker, yaitu preventif, restorasi, suportif, dan paliatif.

1. Disabilitas pada Pasien Kanker Prostat

Kedokteran fisik dan rehabilitasi memerlukan konsep fungsi dan keterbatasan dalam penanganan pasien. Pada kanker prostat, 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.

Interkontinensia urin dan disfungsi seksual sering ditemukan pascaoperasi walaupun sebagian besar akan mengalami perbaikan fungsinya. Terapi hormonal antiandrogen menyebabkan kehilangan massa tubuh, *fatigue* dan kelemahan umum, serta osteoporosis dengan insiden fraktur yang meningkat dalam 5 tahun (33%).

2. Keterbatasan Aktifitas

- a. Gangguan fungsi berkemih: inkontinensia urin pasca prostatektomi (*stress/urge/mixed incontinence*), cedera medula spinalis;
- b. Gangguan fungsi seksual pascaprostatektomi;
- c. Nyeri lokal area kandung kemih dan jaringan sekitar akibat tumor dan progresivitas, metastasis tulang, dan osteoporosis;
- d. Gangguan mobilisasi akibat nyeri, metastasis tulang dan cedera medula spinalis, penurunan massa dan kekuatan otot, osteoporosis, *fatigue*, dan tirah baring lama, serta pembengkakan/limfedema kaki (dengan atau tanpa *deep vein thrombosis/DVT*);
- e. Gangguan sensoris dan motorik pada cedera medula spinalis;
- f. Gangguan fungsi kardiorespirasi pada metastasis paru, infeksi dan tirah baring lama;
- g. *Impending*/sindrom dekondisi akibat tirah baring lama;
- h. Gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual.

3. Hambatan Partisipasi

- a. Gangguan aktivitas sehari-hari;

- b. Gangguan prevokasional dan okupasi;
 - c. Gangguan *leisure*;
 - d. Gangguan seksual pada disabilitas
4. Pemeriksaan/Asesmen
- a. Asesmen
 - 1) Uji fungsi berkemih;
 - 2) Uji fungsi defekasi;
 - 3) Asesmen nyeri;
 - 4) Asesmen psikososial dan spiritual;
 - 5) Evaluasi ortosis dan alat bantu jalan;
 - 6) Uji kemampuan fungsional dan perawatan;
 - 7) Evaluasi kondisi sosial dan perilaku rawat;
 - 8) Pemeriksaan kedokteran fisik & Rehabilitas komprehensif.
 - b. Pemeriksaan Penunjang
 - 1) Pemeriksaan darah, urinalisa;
 - 2) Urodinamik;
 - 3) Rontgen toraks;
 - 4) *Bone scan*, Spot foto;
 - 5) *CT Scan*/MRI (sesuai indikasi).
5. Tujuan Tata Laksana
- a. Memperbaiki dan mengembalikan kemampuan berkemih;
 - b. Pengontrolan nyeri;
 - c. Memperbaiki gangguan fungsi seksual;
 - d. Proteksi fraktur yang mengancam (*impending fracture*) dan cedera medula spinalis;
 - e. Meningkatkan dan memelihara ketahanan ekstremitas dan kardiorespirasi;
 - f. Memperbaiki fungsi sensoris dan motoric;
 - g. Mengembalikan kemampuan mobilisasi dengan prinsip konservasi energi dan modifikasi aktivitas;
 - h. Memelihara dan/atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual;
 - i. Meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional.

6. Tata Laksana Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Pasien Kanker Prostat

- a. Sebelum Tindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)
- 1) Promotif berupa peningkatan fungsi fisik, psikososial & kualitas hidup;
 - 2) Preventif terhadap keterbatasan/gangguan partisipasi yang dapat timbul;
 - 3) Penanganan terhadap keterbatasan/gangguan fungsi yang sudah ada.

b. Pascatindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)

- 1) Penanggulangan Keluhan Nyeri
Nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar dapat menimbulkan disabilitas.
 - a) Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi.
 - b) Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri (LEVEL 1).

Rekomendasi B

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

- c) Terapi medikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri *World Health Organization (WHO)* (LEVEL 4) & *WHO analgesic ladder* (LEVEL 2).
- d) Terapi Non Medikamentosa Modalitas Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi. *Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS)* (LEVEL 1), Mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktivitas aman dan nyaman dengan atau tanpa alat bantu jalan dan/atau

dengan alat fiksasi eksternal serta dengan pendekatan psikososial-spiritual.

Rekomendasi D

Prinsip pengontrolan nyeri WHO sebaiknya digunakan ketika mengobati pasien kanker dengan nyeri.

Rekomendasi B

- a. Penggunaan *WHO analgesic ladder* pada pasien kanker dengan nyeri dimulai sesuai dengan tingkat nyeri pasien.
- b. Asesmen nyeri kronis secara komprehensi termasuk skrining rutin psikologis.

Rekomendasi A

Penanganan optimal pasien nyeri kanker perlu pendekatan multidisiplin.

- 2) Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi: gangguan mobilitas, berkemih, defakasi, dan sindrom dekondisi pada tirah baring lama.
- 3) Penanganan gangguan fungsi atau disabilitas yang ada.

7. Tata Laksana Gangguan Fungsi/Disabilitas

a. Tata Laksana Gangguan Berkemih

- 1) Terapi edukasi sesuai hendaya yang ada.
- 2) Latihan penguatan otot dasar panggul (*Pelvic Floor Exercise/PFE*) dengan bimbingan secara bermakna mengurangi inkontinensia urin bila dibandingkan dengan tanpa bimbingan (LEVEL 1).
- 3) Latihan penguatan otot dasar panggul (*Pelvic Floor Exercise/PFE*) dengan atau tanpa *biofeedback* mungkin menguntungkan, tetapi belum didukung dengan bukti yang cukup (LEVEL 1).
- 4) PFE segera pascaprostatektomi secara signifikan mempercepat masa pemulihan inkontinesia urin.

Rekomendasi Bc

Latihan penguatan otot dasar panggul sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan prostatektomi

- 5) Modifikasi gaya hidup untuk meningkatkan frekuensi miksi.
- 6) *Bladder retraining*:
 - a) Pengaturan pola berkemih.
 - b) Program kateterisasi intermiten mandiri, juga pada cedera medula spinalis.

Rekomendasi A

Kateterisasi intermiten adalah standar terapi untuk pasien dengan gangguan pengosongan kandung kemih

- 7) Stimulasi listrik fungsional
Tindakan stimulasi listrik fungsional segera (7 hari pasca tindakan) terbukti memberi pengaruh positif pada pengembalian segera fungsi berkemih (LEVEL 1).
 - 8) Medikamentosa, sesuai hendaya yang terjadi.
- b. Tata Laksana Gangguan Fungsi Seksual
- c. Tata Laksana Gangguan Mobilisasi akibat:
- 1) Nyeri pada kasus dengan metastasis tulang dan cedera medula spinalis. Tata laksana medikamentosa & non-medikamentosa.
 - 2) Gangguan defek anggota tubuh/muskuloskeletal pada kasus:
 - a) Metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur patologis dan cedera medula spinalis yang diperberat oleh osteopenia. Tata laksana: edukasi pencegahan fraktur patologis, mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal dan/atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.
 - b) Osteoporosis: terapi latihan
 - c) Gangguan kekuatan otot pada cedera medula spinalis. Tata laksana sesuai hendaya yang ada (latihan

penguatan otot, latihan kebugaran kardiorespirasi dan latihan fungsi mobilisasi serta adaptasi aktivitas hidup).

- 3) Kelemahan umum, *fatigue* dan tirah baring lama dengan sindrom dekondisi. Tata laksana sesuai gangguan fungsi dan hendaya yang terjadi. Pencegahan sindrom dekondisi dengan latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardiopulmonar, ambulasi dan keseimbangan serta *Electrical Stimulation* (ES/NMES)
- 4) Pembengkakan/limfedema esktremitas bawah pada disfungsi drainase limfatik. Penanganan ditujukan untuk pengontrolan tungkai bengkak dan komplikasi/keluhan serta pengembalian fungsi tungkai terkena dengan:
 - a) Edukasi pencegahan timbulnya edema dan/atau peningkatan edema (hal yang boleh dan tidak boleh dilakukan pada pasien gangguan drainase limfatik).
 - b) Reduksi edema dengan *Manual Lymphatic Drainage* (MLD) dan kompresi eksternal, serta kompresi garmen dengan balutan/*stocking*.
 - c) Terapi gerak/ aktivitas motorik dan latihan pernafasan.
 - d) Penanganan edema dilakukan setelah *Deep Vein Thrombosis* (DVT) tungkai terkontrol kecuali pembalutan.
 - e) Atasi komplikasi/penyulit (DVT, nyeri, infeksi, *limforrhoea*, psiko-sosial-spiritual).
- d. Gangguan fungsi kardiorespirasi pada metastasis paru, infeksi dan efek tindakan serta tirah baring lama. Tata laksana sesuai gangguan fungsi yang terjadi pada hendaya paru dan jantung (masalah retensi sputum, gangguan pengeluaran riak, dan gangguan penurunan kebugaran).
- e. Gangguan sensasi somatosensoris pada gangguan sensoris pascatindakan (operasi) dan cedera medula spinalis. Tata laksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya yang ada.

- f. Evaluasi dan tata laksana kondisi sosial dan perilaku rawat.
- g. Mengatasi dan menyelesaikan masalah psikospiritual yang ada.
- h. Adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari.
- i. Rehabilitasi prevokasional dan rehabilitasi okupasi.
- j. Rehabilitasi medik paliatif.

I. Pemantauan

Pemantauan pasca terapi kanker prostat perlu dilakukan sebagai bagian dari penatalaksanaan penderita yang baik dan bertanggung jawab. Pemantauan yang dilakukan harus disesuaikan dengan kondisi masing-masing penderita. Secara umum, pemantauan penderita kanker prostat dapat dibagi menjadi:

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

Terapi kuratif meliputi operasi prostatektomi radikal atau radioterapi, baik EBRT atau Brakiterapi permanen, atau kombinasi keduanya. Terapi hormonal diberikan pada penderita dengan metastasis atau stadium lanjut lokal (*locally advanced*). Kegagalan biokimia pada penderita tersebut seringkali berhubungan dengan progresi simptomatis yang cepat. Oleh sebab itu, pemantauan diperlukan untuk mendeteksi progresi secara dini.

1. Pemantauan setelah terapi kuratif

Rekurensi dapat terjadi pada setiap saat setelah terapi kuratif. Oleh karena itu, tindakan pemantauan diperlukan mengingat beberapa hal berikut:

- a. Adanya kemungkinan terapi lini kedua dengan tujuan kuratif jika terjadi kegagalan terapi lini pertama.
- b. Adanya kemungkinan terapi hormonal dini.

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

a. Pasca Prostatektomi Radikal

Progresi PSA didefinisikan sebagai peningkatan kadar PSA lebih dari 0.2 ng/ml pada dua kali pengukuran berturut-turut.

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

b. Pasca EBRT

Progresi PSA didefinisikan sebagai peningkatan kadar PSA sebesar 2 ng/ml di atas kadar PSA nadir pascaterapi. Pemantauan PSA direkomendasikan pada bulan ke 3, 6, dan 12 pasca terapi, setiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan selanjutnya sekali setahun.

Simpulan panduan pemantauan pasca terapi kuratif

1. Pada penderita asimtomatis, anamnesis spesifik, colok dubur, dan pengukuran kadar PSA merupakan pemeriksaan yang direkomendasikan pada setiap kunjungan. Kunjungan rutin dilakukan pada bulan ke-3, 6, dan 12 pasca terapi, setiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan selanjutnya sekali setahun.
2. Pasca prostatektomi radikal, peningkatan kadar PSA serum > 0.2 ng/ml dapat berkaitan dengan terjadinya rekurensi atau residu tumor.
3. Pasca terapi radiasi, peningkatan PSA sebesar 2 ng/ml di atas PSA nadir, adalah tanda adanya rekurensi atau tumor yang persisten.
4. Terabanya nodul pada colok dubur dan peningkatan kadar PSA dapat merupakan tanda adanya rekurensi lokal.
5. Pemeriksaan TRUS – biopsy, CT/MRI, sidik tulang dikerjakan bila ada indikasi.
6. Metastasis dapat dideteksi dengan CT scan/MRI pelvis atau sidik tulang. Pada penderita asimtomatis, PSA < 20 ng/ml pemeriksaan ini tidak perlu dilakukan. Penderita dengan nyeri tulang perlu menjalani sidik tulang, tanpa melihat kadar PSA.

2. Pemantauan Setelah Terapi Hormonal

Tujuan pemantauan pascaterapi hormonal adalah untuk memantau respons terapi, menjamin *compliance* terapi, mendeteksi

komplikasi terapi hormonal, menentukan modalitas terapi paliatif sesuai pasca gagal terapi hormonal.

Waktu pemantauan minimal 3-6 bulan sekali. Hal-hal yang perlu dipantau selama terapi hormonal adalah pemantauan kadar kreatinin, hemoglobin, dan fungsi hati kadar testosteron serum, pemantauan komplikasi metabolik, sidik tulang, ultrasonografi, dan foto thoraks, *Bone Mass Density*, dan kesehatan tulang selama pemberian ADT.

Dalam pemberian ADT yang berkaitan dengan risiko tinggi (sekitar 21%-54% peningkatan relatif) terjadi fraktur klinis yang semakin besar risikonya dalam pemberian jangka panjang. Selain faktor usia dan komorbiditas, ADT dapat meningkatkan *turnover* tulang dan menurunkan densitas mineral tulang, serta menurunkan massa otot secara bermakna yang berpotensi meningkatkan risiko jatuh dan fraktur pada pria usia lebih tua. Panel *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, berdasarkan *National Osteoporosis Foundation Guideline*, merekomendasikan suplemen kalsium (1.200mg/hari) dan vitamin D3 (800-1.000 IU/hari) bagi pria di atas 50 tahun dan tambahan terapi bagi pria bila ada kemungkinan dalam 10 tahun mendatang mengalami risiko fraktur panggul $\geq 3\%$ atau terjadinya risiko *fraktur related osteoporosis* sebesar $\geq 20\%$ (dinilai dengan algoritma FRAX).

Berdasarkan uji klinis acak, bisphosphonate meningkatkan densitas mineral tulang dan mengurangi risiko fraktur selama dalam terapi ADT. Saat ini, pemberian denosumab (60mg tiap 6 bulan), zoledronic acid (5mg IV satu kali setahun), atau alendronate (70mg PO mingguan) direkomendasikan bilamana risiko fraktur dapat terjadi selama terapi. DEXA scan (*dual energy x-ray absorptiometry*)/BMD direkomendasikan sebelum dimulai terapi ADT dan dimonitor 1 tahun sesudah terapi ADT.

Simpulan panduan pemantauan pascaterapi hormonal

1. Penderita harus di evaluasi minimal pada bulan ke 3-6 setelah terapi hormonal dimulai.
2. Pemeriksaan kadar PSA, testosteron serum, dan evaluasi gejala untuk menilai respons terapi dan efek samping yang mungkin timbul.
3. Jika penderita menjalani IAD (*Intermittent Androgen Deprivation*), pengukuran PSA dan testosteron sedikitnya dipantau setiap 3 bulan selama terapi dihentikan.
4. Pemantauan harus disesuaikan dengan kondisi masing-masing penderita, berdasarkan keluhan, gejala, faktor prognosis, dan terapi hormonal yang diberikan.
5. Penderita (khususnya M1b) perlu mendapat informasi mengenai kemungkinan kompresi medula spinalis dan gejala klinis yang menyertainya.
6. Jika progresi penyakit terjadi atau jika respons terapi tidak adekuat, pemantauan harus disesuaikan.
7. Pencitraan rutin tidak direkomendasikan.

J. *Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC)*

CRPC didefinisikan sebagai tahap lanjut kanker prostat yang tetap progresif dalam terapi penekanan *Androgen Deprivation Therapy (ADT)*, dengan manifestasi berupa kombinasi dari peningkatan kadar serum (*Prostate Specific Antigen/PSA*), bertambahnya keluhan klinis atau munculnya metastasis baru.

Berbagai istilah yang berbeda telah digunakan untuk menggambarkan kanker prostat yang kambuh setelah terapi ablasi hormonal awal, termasuk HRPC, androgen-independen kanker dan hormon-independen kanker adalah penting untuk membedakan CRPC dari HRPC. CRPC masih responsif terhadap terapi hormone lini kedua, termasuk penghentian anti-androgen, estrogen dan kortikosteroid. Sedangkan HRPC adalah resisten terhadap semua tindakan hormonal.

1. Kriteria CRPC

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

a. Progresi Biokimia

Tiga kali peningkatan berturut-turut kadar PSA serum dengan minimal interval 1 minggu, dimana dua peningkatan 50% di atas nadir, dengan PSA > 2 ng/dL; atau

b. Progresi Radiologis

Penampakan dua atau lebih lesi tulang pada *bone scan* atau lesi jaringan lunak menggunakan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST).

2. Patogenesis *Castrate Resistant Prostate Cancer*

Secara umum patogenesis CRPC dapat dibagi menjadi dua kelompok teori, yaitu *Androgen Receptor* dan *AR independent* (seperti *stem cell*). Untuk *AR independent* dibagi lagi menjadi *ligand dependent* (seperti *intratumoral steroidogenesis* - produksi androgen di dalam tumor, selain dari testis dan kelenjar adrenal - yang tetap aktif dan amplifikasi gen AR) dan *ligand independent* (seperti varian bentuk AR, mutasi gen AR, perubahan *coactivator* dan *epigenetic* pada jalur aktivasi AR).

3. Langkah Diagnostik CRPC

Sesuai dengan panduan kriteria definisi dari CRPC, maka beberapa langkah diagnostik perlu dilakukan.

a. Pemeriksaan Gejala dan Tanda

Gejala dan tanda pada pasien dengan CRPC sangat bervariasi mulai dari tidak ada gejala dan tanda (asimtomatik), gejala dan tanda minimal (simtomatik minimal) tapi dengan tanda-tanda progresi penyakit yang cepat, sampai dengan gejala dan tanda-tanda penyakit yang sangat menonjol. Gejala yang mungkin timbul pada pasien CRPC adalah seperti pada umumnya gejala penderita kanker prostat stadium lanjut. Keluhan berkemih mulai dari sulit berkemih, anyang-anyangan, sering berkemih (siang hari atau malam hari), perih/nyeri saat berkemih, hematuria, sampai retensio urin akut/kronik. Nyeri tulang, terutama pada tulang belakang, panggul dan iga merupakan gejala yang pada umumnya dapat melemahkan dan

menurunkan keadaan umum penderita. Pada penyakit yang lebih lanjut dapat ditemukan defisit neurologis terutama di tubuh bagian bawah (kelemahan tungkai, retensio urin, dan alvi).

b. Pemeriksaan Fisik

Bertujuan untuk menentukan status performa pasien dan menemukan lesi metastasis atau co-morbiditas lain.

c. Pemeriksaan Penunjang

1) Tes kadar serum testosteron total

Kadar serum testosteron total harus berada dalam kondisi kastrasi, yaitu < 50 ng/dL atau < 1.7 nmol/L

2) Pemeriksaan PSA sekuensial

Tiga peningkatan berturut-turut dari PSA, dengan selisih minimal 1 minggu, dua peningkatan 50% di atas nadir, dengan PSA > 2 ng/dL

3) Pemeriksaan Pencitraan

Dilakukan untuk melihat terjadinya penambahan dan perluasan lesi metastasis baik di tulang maupun jaringan lunak (hepar, paru, kelenjar getah bening). Pemeriksaan pencitraannya sesuai kondisi klinis pasien dan sesuai fasilitas yang tersedia.

4. Klasifikasi CRPC

Berdasarkan publikasi data terkini dan bertujuan membantu dalam membuat keputusan klinis, pengelompokkan pasien CRPC berdasarkan ada atau tidak adanya metastasis, ada atau tidaknya metastasis *visceral* (selain KGB dan tulang), derajat gejala, status performa pasien (berdasarkan skala ECOG atau Karnofsky) dan berdasarkan terapi dengan sebelumnya.

5. Penatalaksanaan CRPC

Pada beberapa tahun terakhir terdapat perkembangan yang bermakna pada terapi CRPC. Selain kemoterapi sitotoksik, kini terdapat pilihan beberapa obat baru yang menargetkan tidak hanya androgen dan jalur yang menyebabkan sitotoksik, tapi juga sistem imun. Dalam bab ini membahas tentang pilihan terapi medikamentosa yang ada di Indonesia, terapi untuk metastasis tulang, terapi paliatif, dan pendekatan tim multidisiplin spesialistik.

- a. *Terapi Androgen Deprivation Therapy (ADT) pada CRPC*
CRPC merupakan kanker prostat yang progresif walau dalam kondisi kastrasi. Sampai saat ini, masih belum ada data dari penelitian prospektif yang menunjukkan apakah pemberian ADT perlu dilanjutkan atau tidak. Akan tetapi, kemungkinan manfaat kelanjutan pemberian ADT ini dianggap lebih banyak dibanding efek samping yang terjadi. Selain itu, semua penelitian yang dilakukan saat ini masih tetap menggunakan ADT sebagai terapi standar. Oleh karena itu, pemberian ADT masih perlu untuk pasien CRPC.
- b. *Pilihan terapi sistemik pada CRPC*
Pemilihan penanganan lini pertama berdasarkan dari PSA, gejala, komorbiditas, lokasi dan perjalanan penyakit, pilihan pasien, dan berdasarkan penanganan sebelumnya untuk kanker prostat sensitif hormon (abiraterone, docetaxel, enzalutamide, dan radium-233). Saat ini obat-obatan yang sudah teregistrasi untuk diberikan kepada pasien CRPC di Indonesia adalah Docetaxel, Cabazitaxel, Abiraterone acetate, dan Enzalutamide. Selain itu, juga ada obat-obat seperti Mitoxantrone, Estramustine Phosphate, dan Ketoconazole. Namun perlu diperhatikan risiko toksisitas dan efek sampingnya. Obat-obatan pilihan terbaru lainnya yang saat ini juga diindikasikan pada CRPC oleh US FDA namun belum teregistrasi di Indonesia, seperti: apalutamide, sipuleucel-T, dan radium-223. Selain itu masih ada beberapa obat yang dalam uji klinis.
 - 1) *CRPC tanpa Metastasis*
Pilihan terapi adalah :
 - a) Observasi apabila PSADT > 10 bulan.
 - b) Apalutamide atau terapi hormonal lini kedua apabila PSADT < 10 bulan.
 - 2) *Metastasis CRPC tanpa Metastasis Visceral*
Pilihan terapi adalah :
 - a) Abiraterone + prednisone/dexamethasone;
 - b) Docetaxel;
 - c) Enzalutamide;
 - d) Ketoconazole.

3) CRPC dengan Metastasis Visceral

Pada kondisi ini, disarankan untuk melakukan biopsi pada daerah metastasis visceral untuk menentukan terapi selanjutnya. Apabila tidak dilakukan biopsi, dianggap sebagai adenokarsinoma, dengan pilihan terapi:

- a) Docetaxel
- b) Enzalutamide
- c) Abiraterone + prednisone
- d) Mitoxantrone
- e) Ketoconazole

4) CRPC Progresi setelah diberikan terapi sebelumnya

a) Pascaterapi hormonal lini kedua

Pilihan terapi :

- (1) Docetaxel
- (2) Terapi hormonal lini kedua yang berbeda
- (3) Cabazitaxel
- (4) Pembrolizumab*
- (5) Radium 233
- (6) Ketoconazole

* setelah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk *Microsatellite Instability* (MRI) dan *Mismatch Repair Deficiency* (dMMR).

b) Pascakemoterapi Docetaxel

- (1) Terapi hormonal lini kedua
- (2) Cabazitaxel
- (3) Pembrolizumab*
- (4) Mitoxantrone
- (5) Radium 233
- (6) Ketoconazole

* setelah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk *Microsatellite Instability* (MRI) dan *Mismatch Repair Deficiency* (dMMR).

c. Penatalaksanaan metastasis tulang pada CRPC

Diuraikan di bawah ini terpisah dalam kategori pencegahan dan pengobatan:

1) Pencegahan Metastasis Tulang pada CRPC

Jika belum ada metastasis tulang, pasien dipantau tiap 2 tahun bagi yang tanpa risiko dan tiap 1 tahun bagi pasien yang memiliki risiko. Faktor risiko dalam hal ini yaitu kurangnya asupan kalsium, mengonsumsi alkohol dan merokok. Adapun pemantauan yang dilakukan adalah dengan pemeriksaan *Bone Mineral Density* (BMD).

2) Pengobatan Metastasis Tulang pada CRPC

Komplikasi tersering metastasis tulang adalah timbul nyeri tulang, kolaps tulang belakang atau deformitas, fraktur patologis dan kompresi. Pasien perlu di edukasi terhadap tanda-tanda awal kapan mulai timbul nyeri tulang. Sekali timbul kecurigaan awal, perlu diperiksa segera dengan MRI dan di terapi kortikosteroid dosis tinggi.

Terapi *bone cement* tulang belakang merupakan terapi efektif untuk mengatasi nyeri pada fraktur tulang belakang dan memperbaiki kualitas hidup penderita, juga standar bedah tulang paliatif untuk menangani metastasis osteoblastik. Sebaiknya juga dikonsultasikan dengan bedah saraf terhadap kemungkinan terjadi dekompresi tulang belakang yang dilanjutkan dengan terapi iradiasi *beam external*, dapat dengan fraksi tunggal, 2 radioisotop, strontium-89, dan samarium-153, yang mampu mengurangi nyeri hingga 70% sebagian atau menyeluruh. Pilihan lainnya yakni *external beam* radioterapi dengan atau tanpa terapi sistemik.

Jika ditemukan adanya metastasis tulang, zoledronic acid atau denosumab 4 mg setiap 3-4 minggu diberikan pada penderita CRPC. Bisphosphonate terbukti efektif mengurangi nyeri tulang namun sejauh ini penelitian dalam hal ini masih sedikit. Namun Bisphosphonate sebaiknya juga dipertimbangkan dalam penanganan awal CRPC yang

disertai gejala. Penggunaannya juga perlu hati-hati terhadap fungsi ginjal pasien, terutama yang sudah memiliki gangguan ginjal, selain kemungkinan terjadinya *osteonecrosis of the jaw*.

Satu-satunya obat yang spesifik dan dapat memberikan keuntungan survival adalah Alpharadin, yaitu suatu radium ^{223}Ra emitter. Dalam uji fase 3 (ALSYMPCA) sebanyak 921 pasien dengan CRPC simptomatik, yang telah gagal atau tidak memperoleh keuntungan terapi dari kemoterapi, diacak dan menerima 6 injeksi 50 kBq/kg atau plasebo. *Primary endpointnya* adalah *overall survival* (OS). Hasil uji ini telah berulang kali dipresentasikan, namun baru sebagian dipublikasikan. Alpharadin bermakna meningkatkan OS sebesar 3,6 bulan yang juga berkaitan dengan perpanjangan waktu timbulnya SRE selain meningkatkan kualitas hidup dengan toksisitas minimal, (khususnya toksisitas hematologik tidak berbeda bermakna dibanding kelompok penerima plasebo).

6. Edukasi Pasien pada CRPC

Pasien sebaiknya diinformasikan tentang derajat kondisi penyakit saat ini, perjalanan penyakit, dan pemantauan yang akan dilakukan, serta potensi manfaat dan kerugian (risiko efek samping) dari pilihan-pilihan terapi yang akan dilaluinya. Selain kepada spesialis Urologi dan onkologi medik, pasien juga perlu diberi kesempatan untuk berkonsultasi dengan spesialis yang terkait dalam penatalaksanaan terapi paliatifnya sebagai suatu tim kerja. Pasien juga perlu diingatkan akan risiko terapi kanker prostat yang dapat menyebabkan disfungsi seksual, infertilitas, masalah pada organ rectum (gangguan defekasi) dan inkontinensia (gangguan berkemih).

7. Pemantauan Pasien CRPC

Pemantauan pada pasien CRPC secara umum adalah pemantauan PSA setiap 3 bulan pada semua kondisi. Sesuai literatur, PSA saja tidak bisa dijadikan dasar untuk melihat progresifitas penyakit dan efektivitas terapi pada pasien CRPC. Jadi untuk pemantauan pasien CRPC yang disarankan adalah klinis, PSA, dan pencitraan metastasis. Khusus untuk efektivitas terapi pada

CRPC, evaluasinya berdasarkan pada perubahan PSA setelah 12 minggu. Hasil pengukuran PSA dalam 12 minggu awal terapi tidak bisa dijadikan dasar untuk menghentikan atau mengubah terapi.

Bagi pasien dengan kondisi khusus (CRPC dengan metastasis tulang):

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

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

8. Pemantauan Efek Samping Obat dan Penanganannya

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

K. Terapi Paliatif

Terapi paliatif merupakan terapi aktif terhadap penderita stadium lanjut yang sudah tidak memberi respon terhadap terapi kuratif. Terapi ini bersifat holistik, mengontrol gejala yang timbul baik itu secara fisik, psikologis, sosial, spiritual dan melibatkan keluarga terdekat penderita.

1. Kontrol Nyeri

Pada penderita kanker prostat lanjut nyeri akan dirasakan terutama di daerah tulang yang termetastasis, pelvis. Terapi yang dapat digunakan: bifosfonat (asam Zoledronat), analgetik (parasetamol sampai opioid) dan radiasi lokal.

2. Obstruksi Saluran Kemih Bawah dan Atas

Obstruksi saluran kemih bawah dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal bila tidak ditangani. Pada kasus tertentu dapat dilakukan pemasangan kateter, sistostomi maupun stent uretra. Tidak sedikit penderita dengan gangguan fungsi ginjal yang disebabkan sumbatan ureter karena ekstensi kanker ke trigonum, pemasangan nefrostomi perkutan dianjurkan.

3. Kompresi Medula Spinalis

Sepuluh persen penderita HRPC mengalami kompresi medula spinalis. Terapi yang disarankan berupa stabilisasi tulang belakang baik bedah maupun non bedah, pemberian kortikosteroid dan radiasi.

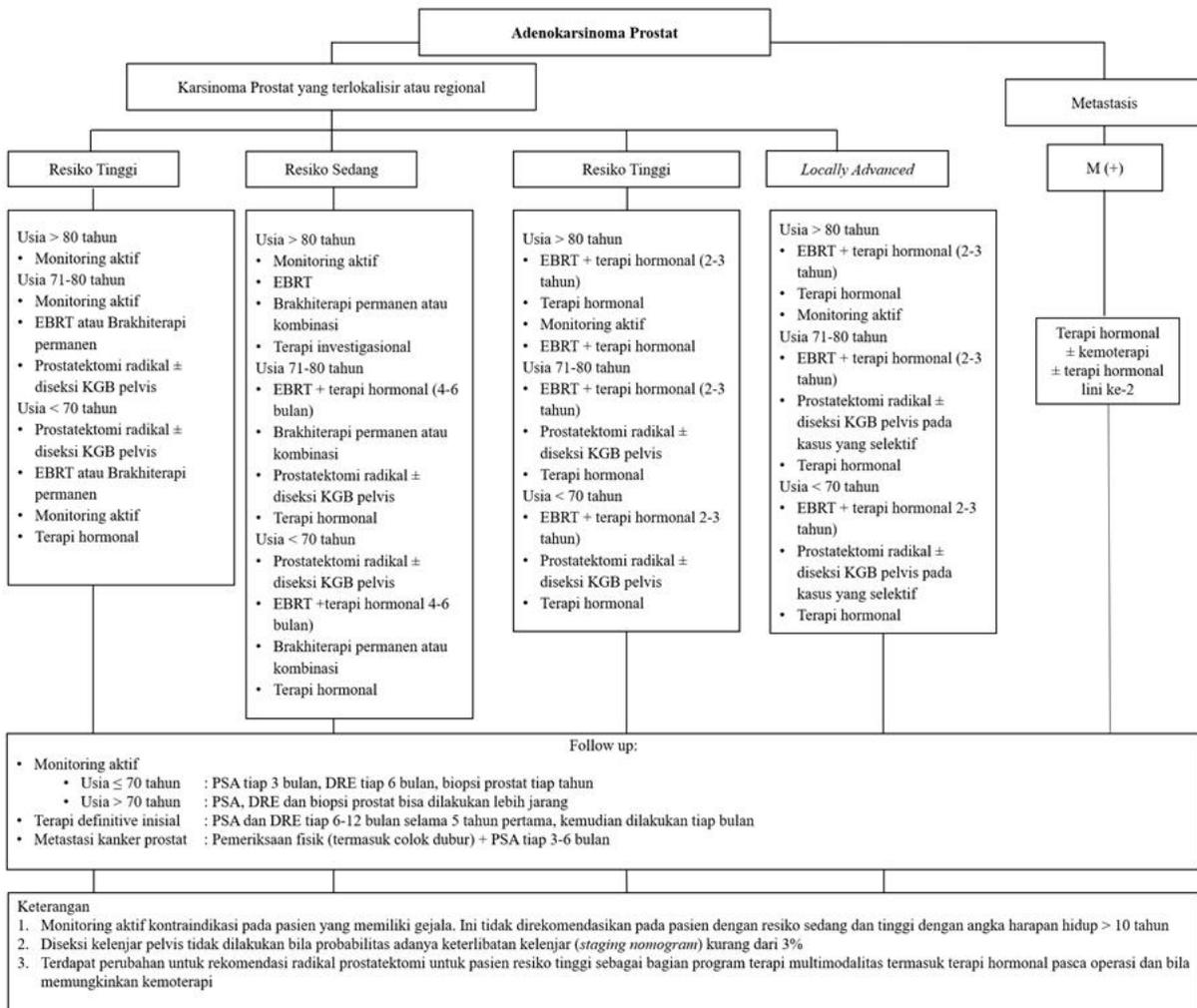
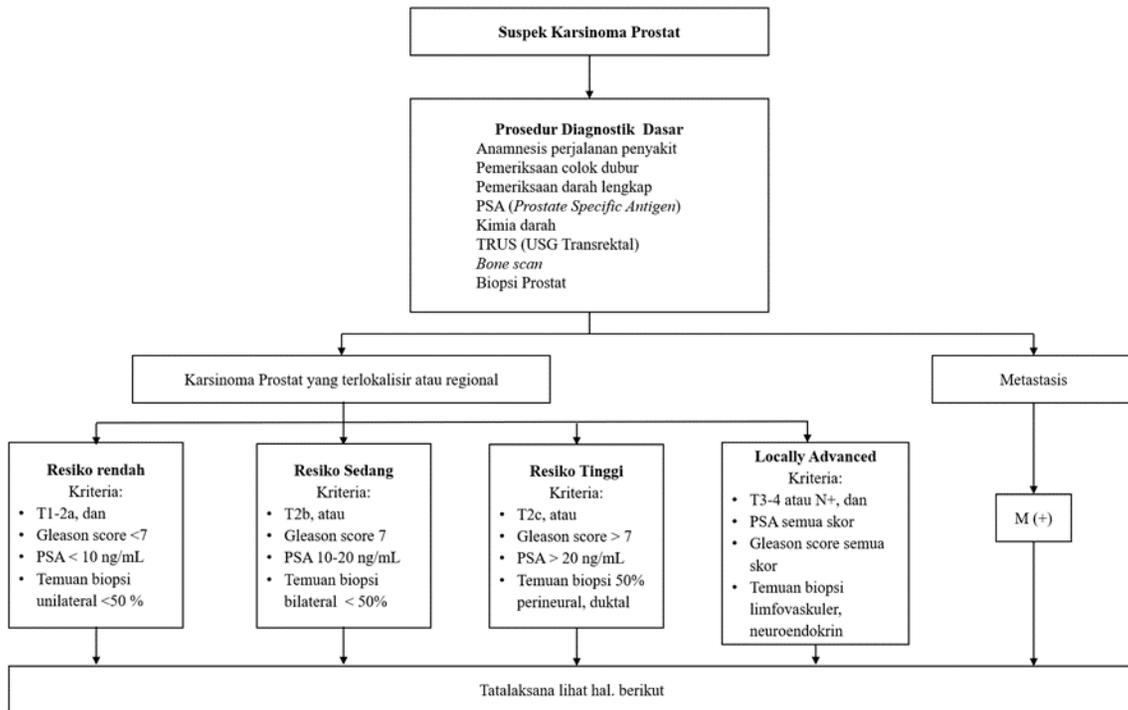
4. Limfedema

Limfedema dapat menimbulkan nyeri dan mudah terinfeksi. Edema penis dan skrotum menyebabkan keterbatasan penderita untuk berdiri maupun berkemih. Edema pada tungkai bawah dapat diterapi dengan drainase manual (tungkai ditinggikan), pemasangan balutan elastik.

L. Pendekatan Tim Multidisipliner Spesialistik pada Kanker Prostat

Dengan beragamnya penampakan klinis dari berbagai derajat penyakit dan banyaknya pilihan terapi, pendekatan tim multidisiplin spesialistik untuk pasien kanker prostat menjadi sesuatu yang penting. Keputusan terapi dan penilaian klinis dapat dioptimalkan untuk setiap pasien jika didasarkan pada banyak pendapat para spesialis, dan pendekatan ini telah disimpulkan memiliki hasil yang baik dan bermanfaat dalam penatalaksanaan pasien. Yang terlibat tidak hanya dokter spesialis urologi, onkologi medik, onkologi radioterapi, patologi anatomik, dan radiologi saja, tapi juga perawat, psikiater, ahli psikologi dan staf pelayanan kesehatan terkait lainnya. Keputusan yang diambil dalam tim harus dengan memahami harapan hidup dan komordibitas serta kualitas hidup. Hubungan dengan bagian uji klinis juga harus dilakukan yang bertujuan untuk dapat memasukkan sebagian pasien ke dalam protokol riset sehingga pasien dapat memiliki akses untuk terapi baru yang mungkin belum tersedia luas.

M. Algoritma Diagnosis, Tata Laksana, dan Pemantauan Kanker Prostat



BAB IV REKOMENDASI

A. Diagnosis

Temuan colok dubur yang tidak normal atau peningkatan serum PSA dapat mengindikasikan kanker prostat. Diagnosis dari kanker prostat bergantung pada konfirmasi histopatologi. Biopsi *guided* Ultrasonografi transrektal (TRUS) adalah metode yang direkomendasikan, minimal 10-12 *core*, diarahkan ke lateral.

Biopsi ulang dikerjakan pada kasus yang tetap dicurigai kanker prostat (colok dubur tidak normal, peningkatan PSA atau penemuan histopatologi yang diduga keganasan pada biopsi awal). Anastesi dalam berbagai cara sangat dianjurkan.

B. Penentuan Stadium

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

Tata Laksana pada Kanker Terlokalisir atau Lokal Lanjut

Risiko	Usia		
	>80 tahun	71-80 tahun	≤ 70 tahun
Rendah: T: 1 – 2a dan Gleason: <7 dan PSA: <10 dan Temuan biopsi: Unilateral <50%	1. Monitoring aktif	1. Monitoring aktif 2. EBRT atau Brakhiterapi permanen 3. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis	1. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 2. EBRT atau Brakhiterapi permanen 3. Monitoring aktif 4. Terapi hormonal
Sedang: T: 2b atau Gleason: 7, atau PSA: 10–20 atau Temuan biopsi: Bilateral <50%	1. Monitoring aktif 2. EBRT 3. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 4. Terapi invesigasional	1. EBRT + terapi hormonal (4-6 bulan) 2. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 3. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 4. Terapi hormonal	1. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 2. EBRT + terapi hormonal 4-6 bulan 3. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 4. Terapi hormonal
Tinggi: T: 2c atau Gleason: >7, atau PSA: >20 atau Temuan biopsi: >50% perineural, ductal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Terapi Hormonal 3. Monitoring aktif EBRT + terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 3. Terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 3. Terapi hormonal

<p>Locally advanced T: 3-4 atau N: + atau, Gleason: semua skor PSA: semua skor atau Temuan biopsi: limfovaskuler, neuroendokrin</p>	<p>1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Terapi Hormonal 3. Monitoring aktif</p>	<p>1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis pada kasus yang selektif 3. Terapi hormonal</p>	<p>1. EBRT + terapi hormonal (2-3 tahun) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis pada kasus yang selektif 3. Terapi hormonal</p>
--	---	--	--

1. Tata Laksana pada Stadium Lanjut (Metastasis)

Androgen Deprivation Therapy (ADT) merupakan baku emas terapi kanker prostat lanjut.

2. Pemantauan Setelah Terapi Definitif

Pada penderita asimtomatis, anamnesis spesifik, colok dubur, dan pengukuran kadar PSA merupakan pemeriksaan yang direkomendasikan pada setiap kunjungan. Kunjungan rutin dilakukan pada bulan ke-3, 6, dan 12 pasca terapi, setiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan selanjutnya sekali setahun.

Pascaprostatektomi radikal, peningkatan kadar PSA serum > 0.2 ng/ml dapat berkaitan dengan terjadinya rekurensi atau residu tumor. Pascaterapi radiasi, peningkatan PSA sebesar 2 ng/ml di atas PSA nadir, adalah tanda adanya rekurensi atau tumor yang persisten. Terabanya nodul pada colok dubur dan peningkatan kadar PSA dapat merupakan tanda adanya rekurensi lokal. Pemeriksaan TRUS – biopsy, CT/MRI, sidik tulang dikerjakan bila ada indikasi. Metastasis dapat dideteksi dengan CT Scan/MRI pelvis atau sidik tulang. Pada penderita asimtomatis, PSA <20 ng/ml pemeriksaan ini tidak perlu dilakukan. Penderita dengan nyeri tulang perlu menjalani sidik tulang, tanpa melihat kadar PSA.

3. Pemantauan Setelah Terapi Hormonal

Penderita harus dievaluasi minimal pada bulan ke 3-6 setelah terapi hormonal dimulai. Pemeriksaan kadar PSA, testosteron serum, dan evaluasi gejala untuk menilai respons terapi dan efek samping yang mungkin timbul. Jika penderita menjalani *Intermittent Androgen*

Deprivation (IAD), pengukuran PSA dan testosteron sedikitnya dipantau setiap 3 bulan selama terapi dihentikan.

Pemantauan harus disesuaikan dengan kondisi masing-masing penderita, berdasarkan keluhan, gejala, faktor prognosis, dan terapi hormonal yang diberikan. Penderita (khususnya M1b) perlu mendapat informasi mengenai kemungkinan kompresi medula spinalis dan gejala klinis yang menyertainya. Jika progresi penyakit terjadi atau jika respons terapi tidak adekuat, pemantauan harus disesuaikan. Pencitraan rutin tidak direkomendasikan.

4. *Castrate Resistant Prostate Cancer* (CRPC)

CRPC didefinisikan sebagai tahap lanjut kanker prostat yang tetap progresif dalam terapi penekanan androgen (*Androgen Deprivation Therapy/ADT*), dengan manifestasi berupa kombinasi dari peningkatan kadar serum (*Prostate Specific Antigen/PSA*), bertambahnya keluhan klinis atau munculnya metastasis baru.

C. Prinsip Radioterapi pada Kanker Prostat

1. Prinsip umum

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

2. Radioterapi definitif (radiasi eksterna)

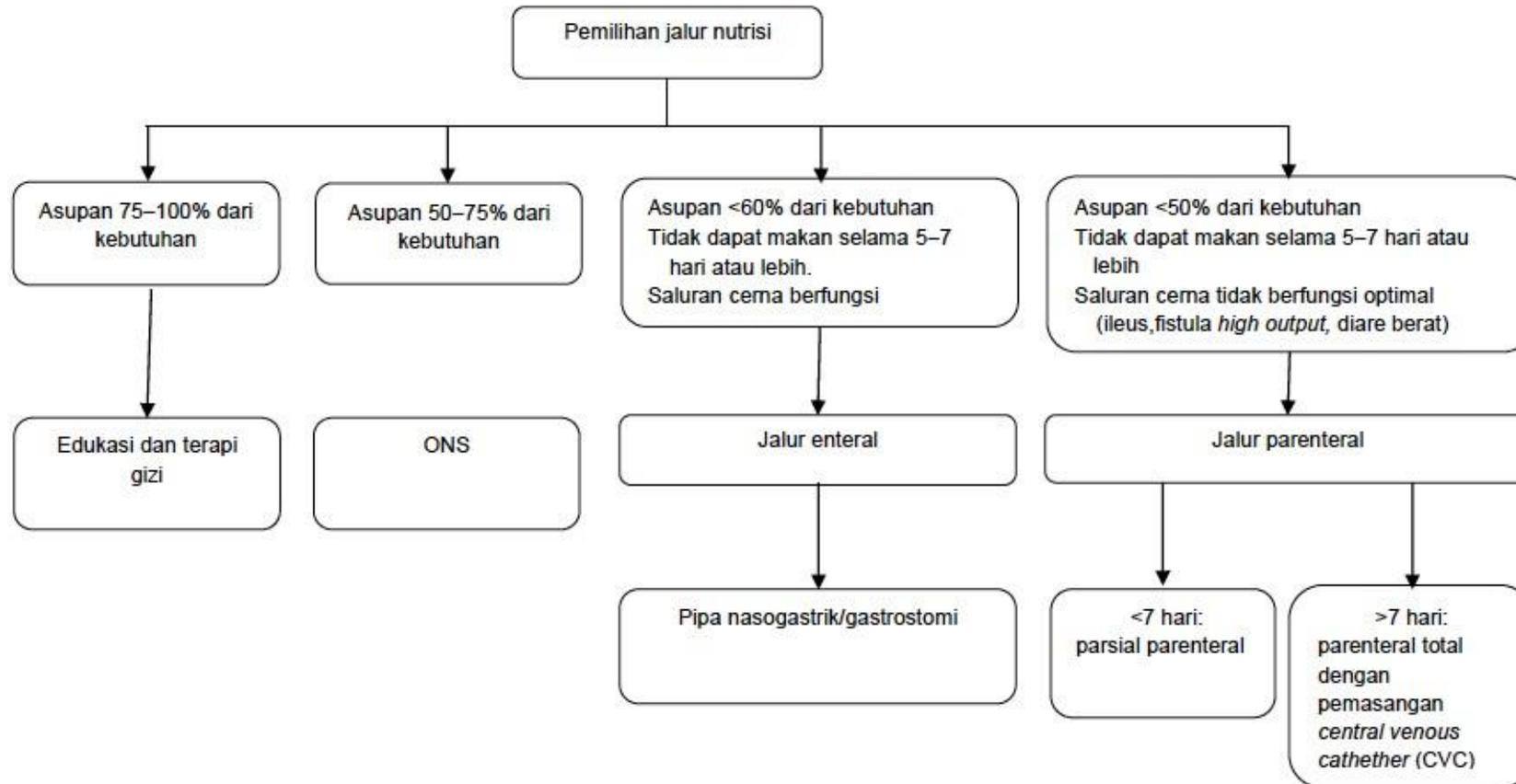
- a. Pilihan radiasi eksterna harus ditawarkan untuk semua kelompok risiko kanker prostat non metastatik.
- b. Pasien yang memenuhi syarat operasi prostatektomi radikal maupun radiasi definitif harus diberikan penjelasan mengenai keduanya dalam menentukan pilihan terapi.
- c. Teknik radiasi yang digunakan adalah teknik *highly conformal*. IMRT merupakan teknik yang direkomendasikan.
- d. Dengan teknik yang lebih canggih (IGRT), dapat dipertimbangkan eskalasi dosis sampai dengan 81 Gy.
- e. Dosis yang direkomendasikan pada kelompok resiko rendah adalah 74 Gy.
- f. Radiasi dapat dikombinasikan dengan ADT.

- g. Pasien dengan risiko rendah tidak memerlukan radiasi KGB pelvik maupun ADT, total dosis radiasi pada prostat 74 Gy.
 - h. Pasien dengan risiko menengah, tidak memerlukan radiasi KGB pelvik, dan ADT jangka pendek 4-6 bulan, total dosis pada prostat 78 Gy.
 - i. Pasien dengan risiko tinggi dan stadium lokal lanjut harus mendapatkan ADT jangka panjang 2-3 tahun dan dipertimbangkan untuk pemberian radiasi KGB pelvik pada kasus yang tidak dilakukan limfadenektomi pelvik, total dosis pada prostat 78 Gy.
3. Radioterapi ajuvan pasca operasi
- a. Indikasi ajuvan pascaoperasi: pT3, batas sayatan positif, dan keterlibatan vesika seminalis.
 - b. Volum target adalah *prostate bed* saja.
 - c. Dosis yang direkomendasikan adalah 66 Gy
 - d. Radiasi diberikan setelah efek samping operasi sudah perbaikan, dalam jangka waktu 1 tahun.
4. Brakhiterapi
- a. Brakhiterapi dapat sebagai monoterapi, atau dikombinasi dengan radiasi eksterna.
 - b. Brakhiterapi *Low Dose Rate* (LDR) direkomendasi sebagai monoterapi pada pasien risiko rendah dan/atau risiko menengah volum kecil.
 - c. Kriteria untuk brakhiterapi LDR:
 - 1) stadium cT1b-T2aN0M0;
 - 2) Skor Gleason tidak lebih dari 6;
 - 3) PSA tidak lebih dari 10;
 - 4) Penemuan kanker dari pemeriksaan biopsi, tidak melibatkan lebih dari 50%;
 - 5) Volum prostat kurang dari 50 cm³;
 - 6) IPSS tidak lebih dari 12.
 - d. Dosis yang direkomendasikan untuk brakhiterapi LDR sebagai monoterapi adalah 145 Gy untuk Iodine-125, 125 Gy untuk Palladium-103. Sementara dosis sebagai booster pascaradiasi

eksterna 40 dan 45 Gy, berturut-turut adalah 110 Gy dan 90-100 Gy.

- e. Brakhiterapi *High Dose Rate* (HDR) sebagai terapi kombinasi dengan radiasi eksterna. Brakhiterapi HDR memungkinkan untuk dilakukannya eskalasi dosis.
 - f. Kriteria: stadium T1b-T3b, tanpa melihat skor Gleason maupun level PSA. Brakhiterapi HDR tidak direkomendasikan pada: TURP dalam 3-6 bulan terakhir, *Maximum urinary flow rate* <10ml/detik, IPSS>20, tidak memungkinkan litotomi atau anestesi, fistul rektal.
 - g. HDR sebagai monoterapi memberikan hasil yang menjanjikan dengan toksistas yang dapat ditoleransi, namun masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk menjadikan sebagai terapi standar. Begitu juga dengan brakhiterapi HDR sebagai terapi *salvage*.
5. Radioterapi *salvage* pada kekambuhan pasca operasi
- a. Indikasi: PSA yang terdeteksi dengan sebelumnya tidak terdeteksi, dan meningkat dalam dua kali pengukuran.
 - b. Tata laksana radiasi akan lebih efektif pada kasus dengan PSA pre terapi rendah.
 - c. Dosis yang direkomendasikan adalah 66 Gy, namun untuk rekurensi makroskopik yang terbukti dengan biopsi, dibutuhkan dosis yang lebih tinggi. Volum target adalah *prostate bed* saja dan/atau KGB pelvik (pada subset pasien tertentu).

Bagan 1. Pemilihan jalur nutrisi



Tabel. Penatalaksanaan kanker prostat sesuai dengan tingkat dan sumber daya ketersediaan sarana kesehatan

Jenjang pelayanan kesehatan di Indonesia	Tim	Penatalaksanaan
Tingkat Pelayanan Primer	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. Screening pada penderita gangguan berkemih: <ol style="list-style-type: none"> a. Pemeriksaan colok dubur b. Pemeriksaan PSA (bila memungkinkan) 2. Terapi simptomatis
Tingkat Pelayanan Sekunder	Penanganan spesialisik/ multidisiplin (bila mungkin)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Screening 2. Diagnostik : biopsi prostat transrektal atau TURP 3. Staging : rontgen thoraks, USG abdomen, CT Scan, Bone scan 4. Radioterapi 5. LHRH agonist/antagonis, atau Operasi Kastrasi 6. Kemoterapi atau terapi hormonal lini kedua (bila fasilitas menunjang) 7. Terapi simptomatis

<p>Tingkat Pelayanan Tersier</p>	<p>Penanganan tim multidisiplin</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Screening2. Diagnostik : biopsi prostat transrektal atau transperineal3. Staging : rontgen thoraks, USG abdomen, CT Scan, Bone scan, MRI, PET Scan4. Operasi radikal prostatektomi5. Radioterapi (IMRT-IGRT)6. LHRH agonist/antagonis, atau Operasi Kastrasi7. Kemoterapi atau terapi hormonal lini kedua8. Terapi simptomatis9. <i>Salvage therapy</i>
----------------------------------	-------------------------------------	--

Kepustakaan:

1. Epstein J. *Pathology of prostatic neoplasia*. In: Wein A, Kovoussi L, Novick A, et al. (eds) *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, 2007, pp. 2874–82.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
3. Mottet N, Schalken J, Heidenreich A, et al. *Highlights on Prostate Cancer from Urological and Oncological Congresses in 2007*. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 460–73.
4. Murai M, Cheng C, Khauli R, et al. *Prostate cancer: 6th international consultation on new developments in prostate cancer and prostate diseases*. 2006. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.121.
5. Klein E, Platz E, Thompson I. *Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer*. In: Wein A, Kovoussi L, Novick A, et al. (eds) *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, 2007, pp. 2854–73.
6. Indonesian Society of Urologic Oncology (ISUO). ISUO Meeting 2011. 2011.
7. Kelompok Kerja Kanker Urologi RS. Cipto Mangunkusumo - RS. Kanker Dharmais. *Panduan pengelolaan kanker prostat*. Interna Publishing, 2009.
8. Umbas R, Muchtar C, Hamid R. Terapi radikal pada penderita kanker prostat: tindak lanjut jangka panjang dan faktor prediksi survival. *Indones J Cancer* 2010; 4: 55–60.
9. Safriadi F. *Karakteristik dan pola penanganan Kanker prostat di RS. Hasan Sadikin Bandung*. *Indones J Cancer*.
10. Mahadi E, Widjanarko S. *Penanganan karsinoma prostat di RSUD dr. Moewardi Surakarta selama Januari 2000-Desember 2006*. *J Urol Indones* 2009; 16: 25–28.
11. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002; 4 Suppl 5: S3–S10.
12. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 277–81.
13. Kolonel L. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 72–81.
14. Giovannucci E, Rimm E, Wolk A. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442–7.

15. Ostrander EA, Udler MS. *The role of the BRCA2 gene in susceptibility to prostate cancer revisited. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1843–1848.
16. Cavanagh H, Rogers KMA. *The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. Hered Cancer Clin Pract* 2015; 13: 16.
17. Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, et al. *Cigarette Smoking and Risk of Prostate Cancer in Middle-Aged Men 1. 2003; 12:604–609.*
18. Huncharek M, Sue Haddock K, Reid R, et al. *Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. Am J Public Health* 2010; 100: 693–701.
19. Richie J, Catalona W, Ahmann F, et al. *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology* 1993; 42: 356–74.
20. Carvalhal G, Smith D, Mager D, et al. *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4ng/ml or less. J Urol* 1999; 161: 835–9.
21. Stamey T, Yang N, Hay A, et al. *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.
22. Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol* 1994; 151: 1283–90.
23. Lee F, Torp-Pedersen S, Siders D, et al. *Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. Radiology* 1989; 170: 609–15.
24. Takenaka A, Hara R, Ishimura T. *A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis; 11: 134–8.*
25. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. *Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. Urology* 2008; 71: 191–5.
26. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol* 2006; 175: 1605–12.

27. Donovan J, Handy F, Neal D, et al. *Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. Heal Technol Assess* 2003; 7: 1-88.
28. Aziz A, Hakim L, Soebadi D. *Comparison of sextant and 10-core biopsy for the detection of prostate cancer. J Urol Indones.*
29. Monn MF, Flack CK, Koch MO. *Prostate Cancer. ProstateCance*2016; 551-562.
30. Shepherd D, Keetch D, Humprey P, et al. *Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. J Urol*; 156.
31. Merrimen J, Jones G, Walker D, et al. *Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. J Urol* 2009; 182: 485-90.
32. Stewart C, Leibovich B, Weaver A, et al. *Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol* 2001; 166: 86-92.
33. Zigeuner R, Schips L, Lipsky R. *Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology*; 62: 883-7.
34. Aron M, Rajeev T, Gupta N. *Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int*; 85: 682-5.
35. Sipan G, Umbas R, Rahardjo D. *Profilaksis ciprofloxacin oral dosis 1 hari versus 3 hari pada biopsi prostat transrektal dengan penuntun ultrasonografi. JURI* 2004; 11: 25-30.
36. Wendy R, Safriadi R. *Periprostatic block and intraprostatic infiltration on TRUS-P guiden biopsy: Effectivity and Complication. Indones J Cancer.*
37. Haswir H, Umbas R. *Comparison of Efficacy between oral morphine sulphate and diclofenac suppository for analgesia during Transrectal Ultrasound-guided Prostate biopsy. Indones J Intern Med* 2008; 40: 124-127.
38. Alvarino, Umbas R. *Penggunaan anestesi lokal periprostat sebelum biopsy prostat transrektal. Maj Kedokt Indon* 2005; 55:397-401.
39. Azis A, Djatisoesanto W, Soebadi D, et al. *The difference of pain perception between ketoprofen suppository and 1% periprostatic licocain*

injection in transrectal ultrasonography guided prostate biopsy. J Urol Indones.

40. Ariffin A, Safriadi F. *Comparison efficacy Periprostatic Nerve Block (PNB) vs. PNB Combined with 2% Lidocaine Gel for Prostate biopsy.* J Urol Indones.
41. Epstein J. *An update of the Gleason grading system.* J Urol 2010; 183: 433–440.
42. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. (eds). *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. Springer, 2010.
43. Spigelman S, McNeal J, Freiha F. *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate clinical and anatomical correlations.* J Urol 1986; 136: 1228–30.
44. Lee N, Newhouse J, Olsson C, et al. *Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients.* Urology 1999; 54: 490–4.
45. Jager G, Severens J, Thornbury J. *Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach.* Radiology 2000; 215: 445–51.
46. Partin A, Mangold L, Lamm D. *Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium.* Urology 2001; 58: 843–8.
47. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. *Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis.* J Urol 2002; 167: 1681–6.
48. McGregor B, Tulloch A, Quinlan M. *The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma.* Br J Urol 1978; 50: 178–81.
49. O'Donoghue E, Constable A, Sherwood T. *Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate.* Br J Urol 1978; 50: 172–7.
50. Wolff J, Zimny M, Borchers H. *Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate?* Eur Urol 1998; 33: 376–81.
51. Bruwer G, Heyns C, Allen F. *Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate.* Eur Urol 1999; 35: 223–7.

52. Huggins C, Hodges C. *Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.* J Urol 2002; 167: 948–51.
53. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, et al. *Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer.* Evid Rep Technol Assess (Summ) 1999; i–x, 1-246, 11-36, passim.
54. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials.* Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet (London, England) 2000; 355: 1491–8.
55. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J. *Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer.* Cochrane Database Syst Rev; 2.
56. Schmitt B, Wilt T, Schellhammer P. *Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review.* Urology 2001; 57: 727–32.
57. Samson D, Seidenfeld J, Schmitt B. *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma.* Cancer 2002; 95: 361–76.
58. Bruchovsky N, Rennie P, Coldman A. *Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma.* Cancer Res 1990; 50: 2275–82.
59. Abrahamsson P. *Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature.* Eur Urol 2010; 57: 49–59.
60. Hussain M, Tangen C, Higano C. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162).* J Clin Oncol 2006; 24: 3984–90.
61. Lane T, Ansell W, Farrugia D. *Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression.* Urol Int 2004; 73: 117–32.
62. Mottlet N, Goussard M, Loulidi S. *Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial.* Eur Urol Suppl 2009; 8: 131, abstract 44.

63. Byar D. *Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate*. *Cancer* 1973; 32: 1126–30.
64. Jordan WJ, Blackard C, Byar D. *Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma*. *South Med J* 1977; 70: 1411–3.
65. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79: 235–46.
66. Messing E, Manola J, Sarosdy M. *Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–8.
67. BN, Wilt T, MacDonald R. *Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003506
68. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guideline: Prostate Cancer. Version 2015
69. European Association of Urology (EAU). Guidelines on prostate cancer. EAU, 2015.
70. Roach M III, Marquez C, Yuo HS, et al: *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33-37
71. Eifler JB, Zhaoyang F, Brian M, et al. *An update prostate cancer staging normogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011*. *BJU Int* 2013;111(1):.22-29
72. Desai NB, Zelefsky MJ. Prostate adenocarcinoma. In: Brady LW, Combs SE, Lu JJ, editor. Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy. New York: Springer; 2015. p.361-86
73. <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/ProstatePelvicLymphNodes.aspx>
74. Lawton CA, Michalsky J, El-Naga I, et al. *RTOG GU radiation oncology specialist reach consensus on plevic lymph node volumes for high-*

- risk prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(2):383-7.
75. Harris VA, Staffurth J, Naismith O, et al. *Consensus guidelines and contouring atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node intensity modulated radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92(4):874-83.
76. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/ProstatePostOp.aspx>
77. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman, et al. *Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology genito-urinary Group*. Radiother Oncol 2008;88(1):10-9.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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-
82. Utech AE, Tadros EM, Hayes TG, dan Garcia JM. *Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3:245-251.
83. Ledesma N. Prostate Cancer. In: Marian M, Robert S, eds. *Clinical Nutrition for Oncology Patients*. Jones and Bartlett Publishers;2010;245-259
84. Arends J. *ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer*. 36th ESPEN Congress 2014
85. 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;34:335-4
86. Evan WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, et al.

- Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
87. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
 88. 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.
 89. Bozzetti F. *Nutritional support of the oncology patient*. *Critical Review in Oncology/Hematology* 2013;87:172-200.
 90. 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.
 91. 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
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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/>.)
 95. 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.
 96. 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
 97. Arends J. *Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy*. *ESPEN Long Life Learning Programme*. Available from: llnutrition.com/mod_111/TOPIC26/m_264.pdf
 98. Tazi E, Errihani H. *Treatment of cachexia in oncology*. *Indian J Palliant*

- Care 2010;16:129-37
99. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. *Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome*. Cancer Manag Res 2010;2:27-38
 100. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Baracos V, Fearon K. *Clinical practice guideline on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia*. Aachen: Departement of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative: 2010.
 101. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline: Prostate Cancer Version 2.2016. www.nccn.org
 102. Prostate Cancer Foundation. Bowel Dysfunction. (Diakses tanggal 25 April 2016 dari http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEpH/b.5836623/k.B486/Bowel_Dysfunction.htm).
 103. Ligibe JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA., Chlebowski RT, et al. *American Society of Clinical Oncology Position Statement on Obesity and Cancer*. J Clin Oncol 2014;32:3568-3574.
 104. Tulaar ABM, Wahyuni L.K, Nuhoni S.A, et. al. *Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas*. Jakarta: Pedosri; p. 13-7
 105. Wahyuni LK, Tulaar ABM. *Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Perdosri; 2014. p. 5-54,148-50,
 106. Nuhonni, S.A, Indriani, et.al. *Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas Pada Kanker*. Jakarta: Perdosri; 2014. P. 9-17, 59-66
 107. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. *Radical prostatectomy : long term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta")*. Urology.2005;66:83
 108. 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. 1173.
 109. National Cancer Institute. SEER State Fact Sheets :Prostate Cancer. 2014 [cited 2014 October 3]. Available from:

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.

110. 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. 2875.
111. The British Pain Society. Cancer pain management. London: The British Pain Society; 2010. p. 7-8.
112. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Control of pain in adult with cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guideline Network; 2008. p. 14.
113. 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.
114. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. *Clinical exercise interventions in prostate cancer patients: A systematic review of randomized controlled trials*. Support Care Cancer. 2012;20:221- 33
115. Campbell SE, Glazener CMA, Hunter KF, Cody JD, Moore KN. *Conservative management for post-prostatectomy urinary incontinence (Cochrane Review)*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
116. Rajkowska-Labon E, Bakula S, Kucharzewski M, Sliwinski Z. Efficacy of physiotherapy for urinary incontinence following prostate cancer surgery. BioMED Research International; 2014.
117. Filocamo MT, Marzi VL, Popolo GD, Cecconi F, Marzocco M, Tosto A, et al. *Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence*. European Urology. 2005;48:734-8.
118. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Physical therapies*. In : Management of urinary continence in primary care: a National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2004. p. 8.
119. Pannek J, Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Del Pololo G, Kramer G, et al. *Guidelines for catheterization*. In: Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. European Association of Urology; 2011. p. 32-3.
120. Mariotti G, Sciarra A, Gentilucci A, Salciccia S, Alfarone A, Piero GD, et al. *Early recovery of urinary continence after radical prostatectomy using*

- early pelvic floor electrical stimulation and biofeedback association treatment.* The Journal of Urology. 2009;181:788-93.
121. Lacomba MT, Sanchez MJ, Goni AZ, Merino DP, Tellez EC, Mogollon EM. *Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial.* BMJ. 2010;340;b5396.
122. National Cancer Institute. Lymphedema. 2014 March 18. [cited 2014 July 11]. Available from:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/healthprofessional/page2>.
123. Lymphoedema Framework. *Best practice for the management of lymphoedema. International consensus.* London: Medical Education Partnership; 2006. p. 23
124. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N. *Guidelines on Prostate Cancer.* 2011. 103-110
125. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, et al. *Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus.* Int J Clin Pract 2004;58(4):382-90.
126. Moul JW. *Prostate specific antigen only progression of prostate cancer.* J Urol 2000;163(6):1632-42.
127. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, et al. *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 ;65(4):965-74.
128. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, et al. *Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade.* Br J Urol 1997;79(6):933-41.
129. Tombal B, Berges R . Corrigendum to: How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? [Eur Urol Suppl 4/8 (2005) 30-6]. Eur Urol 2006;49(5):937.
130. Morote J, Esquena S, Abascal JM, et al. *Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer.* Urol Int 2006;77(2):135-8.
131. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. *Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer.* Eur Urol

- 2006;49(1):54-8; discussion 58.
132. Smith MR, Lee H, Nathan DM. *Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1305-8.
 133. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. *Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study.* Diabetes Care 2000;23(4):490-4.
 134. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. *Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy.* J Clin Oncol 2006;24(24):3979-83.
 135. Higano CS. *Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer.* Urol Oncol 2003;21(5):392-8.
 136. Cookson Michael.S, et all. *Castration-resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. American Urological Association (AUA) Guideline.* Approved by the AUA Board of Directors April 2014.© 2014 by the American Urological Association.
 137. Beltran H, et al. *New therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: efficacy and safety.* European urology 2011;60:279-290.
 138. Isaacs JT, Coffey DS. *Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma.* Cancer Res 1981;41(12 Pt 1):5070-5.
 139. Oxnard GR, et al. *When Progressive Disease Does Not Mean Treatment Failure: Reconsidering The Criteria for Progression.* J Natl Cancer Inst 2012; 104: 1534-1541
 140. Mottet N, et all. *Guidelines on Prostate Cancer.* European Association of Urology 2014
 141. Horwich A, et all. *Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology 2013; 24 (Supplement 6): vi 106-vi114.
 142. Schet HI, et al, *Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.* J Clin Oncol 2008; 26:1148-1159.

143. Armstrong AJ, et al. *Biomarkers in The Management and Treatment of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol. 2012 March; 61 (3): 549-559.
144. Kaya E, Feuer D. *Prostate cancer: palliative care and pain relief*. Prostate Cancer and Prostatic Dis 2004; 7:311-315
145. Thompson JC, Wood J, Feuer D. *Prostate cancer: palliative care and pain relief*. Br Med Bulletin 2007; 83: 341-354
146. Ok JH, Meyers FJ, Evans C. *Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies*. J Urol 2005;174:1177-1182
147. European Association of Urology (EAU). *Guidelines on prostate cancer*. EAU, 2015.
148. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN guideline: Prostate Cancer*. Version 2.2016
149. Thompson I, et al. *Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline*. ASTRO/AUA, 2013.
150. Hoskin, et al. *GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: An update*. Radiother Oncol 2013; 107: 325 – 332.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK