



KEMENTERIAN
KESEHATAN
REPUBLIK
INDONESIA

PANDUAN PENATALAKSANAAN KANKER PAYUDARA

KOMITE PENANGGULANGAN KANKER NASIONAL





KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
PANDUAN PENATALAKSANAAN
KANKER PAYUDARA

Disetujui oleh :

Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)
Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam
Indonesia (PERHOMPEDIN)
Ikatan Ahli Patologi Anatomi Indonesia (IAPI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (PDSRI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Fisik & Rehabilitasi
Indonesia (PERDOSRI)
Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia (PDGKI)

DAFTAR KONTRIBUTOR

Sonar Panigoro, dr. SpB(K)Onk, M.Epid, MARS
Bethy S Hernowo, Dr., dr, Sp PA (K) , Phd
Heru Purwanto, dr, M Epid, SpB(K)Onk Djoko
Handoyo, dr. SpB(K)Onk
Samuel J. Haryono, Dr. dr.
SpB(K)Onk Wirisma Arif, dr.
SpB(K)Onk Ramadhan, dr.
SpB(K)Onk Kardina, dr. SpRad(K)
Siti Aisah Boediardja, Prof, dr, SpKK(K)
Arry Harryanto Reksodiputro, Prof, Dr, dr, SpPD-KHOM
Soehartati Gondhowiardjo, Prof. Dr. dr, SpRad(K)OnkRad
Ratna Soediro, dr, SpOnkRad
Henry Kodrat, dr, SpOnkRad
Haryono Tjahjadi, dr, SpPA(K)
Dyah Fauziah, dr, Sp PA Susilo
Chandra, dr. SpAn(K) Achmad
Kurnia, dr. SpB(K)Onk Alban W.
Dien, dr, SpB(K)Onk Denni J
Purwanto, dr, SpB(K)Onk Walta
Gautama, ST, dr, SpB(K)Onk Diani
Kartini, dr, SpB(K)Onk

Bayu Brahma, dr.SpB(K)Onk
I. Wayan Sudarsa, dr. SpB(K)Onk
Emir T. Pasaribu, dr, SpB(K)Onk
R. Maman Abdurahman, dr. SpB(K)Onk
Desak GA. Suprabawati,dr. SpB(K)Onk
Drajat Suardi Dr.SpB (K)Onk
Fransisca Badudu Dr., Sp B(K)Onk
Made Putra Sedana Dr.SpPD (K)HOM
Mohammad Bahtiar Budianto Dr, Sp B(K)Onk
Suyatno Fariz Dr, SpB(K)Onk
Kunta Setiaji Dr, SpB(K)Onk
Daan Khambri, Dr, SpB (K)Onk
Daniel Sampepayung, Prof, Dr,Sp B(K)Onk
Kamal Basri Siregar Dr.Sp B(K)Onk
Fiastuti Witjaksono, Dr. dr., MSc, MS, SpGK(K)
Nurul Ratna Mutu Manikam, dr, MGizi, SpGK
Lily Indriani Octovia, MT, dr., MGizi, SpGK
Maya Surjajadja, dr., MGizi, SpGK
Siti Annisa Nuhonni, dr, Sp.KFR(K)
Indriani, dr, Sp.KFR(K)
Kumara Bakti Hera Pratiwi, dr, Sp.KFR(K)

KATA PENGANTAR

PENYANGKALAN

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

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

PNPK ini disusun dengan pertimbangan pelayanan kesehatan dengan fasilitas dan SDM sesuai kompetensi yang dibutuhkan tersedia.

Bila fasilitas atau SDM dengan kompetensi yang dibutuhkan tidak terpenuhi, agar melaksanakan sistem rujukan.

KLASIFIKASI TINGKAT PELAYANAN KESEHATAN



Tingkat Pelayanan Primer {I}

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

- Dokter Praktek Mandiri,
- Klinik Pratama (Dokter Umum) dan
- Puskesmas.

Tingkat Pelayanan Sekunder {II}

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

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

Tingkat Pelayanan Tersier {III}

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

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

DAFTAR ISI		Tatalaksana Menurut Stadium	27
		Dukungan Nutrisi	29
		Rehabilitasi Medik	36
PENGERTIAN DAN EPIDEMIOLOGI	1	FOLLOW UP	41
FAKTOR RISIKO DAN PENCEGAHAN	1	PROGNOSIS	43
DIAGNOSIS	4	ALGORITMA TATALAKSANA KANKER PAYUDARA	44
Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	4	Stadium I, IIA, IIB, IIIA	44
Pemeriksaan Laboratorium	7	Stadium IIIB, IIIC	45
Pemeriksaan Pencitraan	7	Radioterapi Kanker Payudara	46
Pemeriksaan Patologi Anatomi	8		
STADIUM	11		
TATALAKSANA	13		
Pembedahan	14		
Terapi Sistemik	18		
Terapi Hormonal	19		
Terapi Target	20		
Radioterapi	20		

PENGERTIAN DAN EPIDEMIOLOGI

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. (Data Kanker di Indonesia Tahun 2010, menurut data Histopatologi ; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI)). Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki - laki dengan frekuensi sekitar 1 %. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal.

FAKTOR RISIKO DAN PENCEGAHAN

Faktor Risiko

Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun,

riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)), riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mamografi), riwayat menstruasi dini (< 12 tahun) atau menarche lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, faktor lingkungan.

Prevensi Dan Deteksi Dini

Pencegahan (primer) adalah usaha agar tidak terkena kanker payudara . Pencegahan pri mer berupa mengurangi atau meniadakan faktor-faktor risiko yang diduga sangat erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara. Pencegahan primer atau supaya tidak terjadinya kanker secara sederhana adalah mengetahui faktor -faktor risiko kanker payudara, seperti yang telah disebutkan di atas, dan berusaha menghindarinya.

Prevensi primer agar tidak terjadi kanker payudara saat ini memang masih sulit; yang bisa dilakukan adalah dengan meniadakan atau memperhatikan beberapa faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara seperti berikut : (level -3)

Pencegahan sekunder adalah melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara adalah pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara pada seseorang atau kelompok orang yang tidak me mp u n y a i k e l u h a n . T u j u a n d a r i

skrining adalah untuk menurunkan angka morbiditas akibat kanker payudara dan angka kematian. Pencegahan sekunder merupakan primadona dalam penanganan kanker secara keseluruhan.

Skrining untuk kanker payudara adalah mendapatkan orang atau kelompok orang yang terdeteksi mempunyai kelainan/abnormalitas yang mungkin kanker payudara dan selanjutnya memerlukan diagnosa konfirmasi. Skrining ditujukan untuk mendapatkan kanker payudara dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif; dengan demikian akan menurunkan angka kemungkinan kambuh, menurunkan mortalitas dan memperbaiki kualitas hidup (level -3).

Beberapa tindakan untuk skrining adalah :

1. Periksa Payudara Sendiri (SADARI)
2. Periksa Payudara Klinis (SADANIS)
3. Mammografi skrining

Pencegahan primer pada kanker payudara masih sulit diwujudkan oleh karena beberapa faktor risiko mempunyai OR/HR yang tidak terlalu tinggi dan masih bertentangan hasilnya

Skrining kanker payudara berupa:

1. Pemeriksaan payudara sendiri (SADARI)
2. Pemeriksaan payudara klinis (SADANIS)
3. Pemeriksaan payudara klinis oleh petugas yang terlatih
4. Mammografi skrining (lihat halaman 7)*
5. Prevensi dan skrining bertujuan menemukan kemungkinan adanya kanker payudara dalam stadium dini dan diharapkan akan menurunkan mortalitas.

(Rekomendasi C)

*Skrining mamografi bukan termasuk program nasional

DIAGNOSIS

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Keluhan Utama

1. Benjolan di payudara
2. Kecepatan tumbuh dengan/tanpa rasa sakit
3. Nipple discharge, retraksi puting susu, dan krusta
4. Kelainan kulit, dimpling, *peau d'orange*, ulserasi,

venektasi

5. Benjolan ketiak dan edema lengan

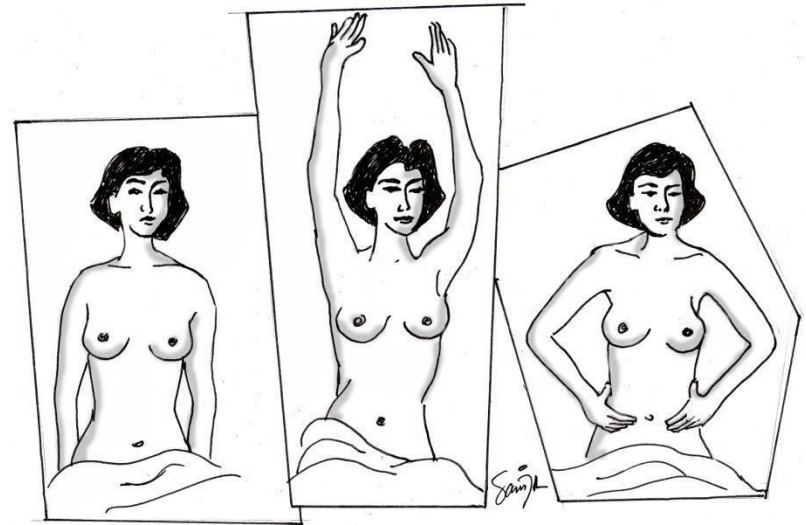
Keluhan Tambahan

1. Nyeri tulang (vertebra, femur)
2. Sesak dan lain sebagainya

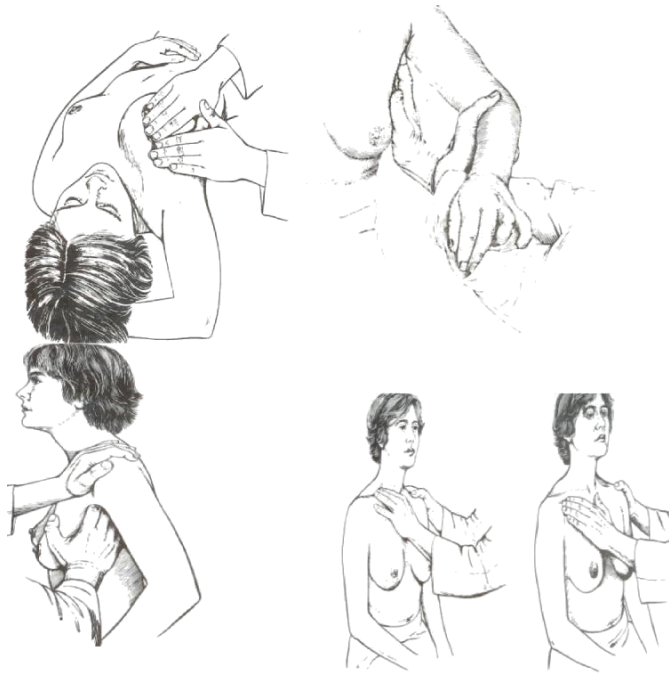
Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis, dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital-pemeriksaan menyeluruh tubuh) untuk mencari kemungkinan adanya metastase dan atau kelainan medis sekunder.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi. Inspeksi dilakukan dengan pasien duduk, pakaian atas dan bra dilepas dan posisi lengan di samping, di atas kepala dan bertolak pinggang. Inspeksi pada kedua payudara, aksila dan sekitar klavikula yang bertujuan untuk mengidentifikasi tanda tumor primer dan kemungkinan metastasis ke kelenjar getah bening. (lihat gambar 1)

Palpasi payudara dilakukan pada pasien dalam posisi terlentang (supine), lengan ipsilateral di atas kepala dan punggung diganjal bantal. kedua payudara dipalpasi secara sistematis, dan menyeluruh baik secara sirkular ataupun radial. Palpasi aksila dilakukan dilakukan dalam posisi pasien duduk dengan lengan pemeriksa menopang lengan pasien. Palpasi juga dilakukan pada infra dan supraklavikula.



Gambar 1. Teknik Melakukan Inspeksi Payudara dan Daerah Sekitarnya Dengan Lengan di Samping, di Atas Kepala, dan Bertolak Pinggang



Gambar.2. Teknik Melakukan Palpasi Parenkim Payudara untuk Identifikasi Tumor Primer dan Palpasi Aksila, Infraklavikula, dan Supraklavikula untuk Identifikasi Pembesaran Getah Bening Regional.

Kemudian dilakukan pencatatan hasil pemeriksaan fisik berupa :

- Status generalis (*Karnofsky Performance Score*)

- Status lokalis :
 - Payudara kanan atau kiri atau bilateral
 - Massa tumor :
 - Lokasi
 - Ukuran
 - Konsistensi
 - Bentuk dan batas tumor
 - Terfiksasi atau tidak ke kulit, m.pectoral atau dinding dada
 - Perubahan kulit
 - Kemerahan, dimpling, edema/nodul satelit
 - *Peau de orange*, ulserasi
 - Perubahan puting susu/nipple
 - Tertarik
 - Erosi
 - Krusta
 - Discharge
 - Status kelenjar getah bening
 - Kgb aksila: Jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap sesama atau jaringan sekitar
 - Kgb infraklavikula: idem
 - Kgb supraklavikula: idem
 - Pemeriksaan pada daerah metastasis
 - Lokasi : tulang, hati, paru, otak
 - Bentuk
 - Keluhan

Pemeriksaan Laboratorium

Dianjurkan:

- Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis
- *Tumor marker* : apabila hasil tinggi, perlu diulang untuk follow up

Pemeriksaan Pencitraan

Mamografi Payudara

Mamografi adalah pencitraan menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi. Mamogram adalah gambar hasil mamografi. Untuk memperoleh interpretasi hasil pencitraan yang baik, dibutuhkan dua posisi mamogram dengan proyeksi berbeda 45 derajat (kraniokaudal dan *mediolateraloblique*). Mamografi dapat bertujuan skrining kanker payudara, diagnosis kanker payudara, dan follow up / *kontrol* dalam pengobatan. Mammografi dikerjakan pada wanita usia diatas 35 tahun, namun karena payudara orang Indonesia lebih padat maka hasil terbaik mamografi sebaiknya dikerjakan pada usia >40 tahun.

Pemeriksaan Mamografi sebaiknya dikerjakan pada hari ke 7-10 dihitung dari hari pertama masa menstruasi; pada masa ini akan mengurangi rasa tidak nyaman pada wanita pada waktu di kompresi dan akan memberi hasil yang optimal. Untuk standarisasi penilaian dan pelaporan hasil mamografidigunakan BIRADS yang dikembangkan oleh *American College of Radiology*. Tanda primer berupa:

1. Densitas yang meninggi pada tumor
2. Batas tumor yang tidak teratur oleh karena adanya proses infiltrasi ke jaringan sekitarnya atau batas yang tidak jelas (komet sign).
3. Gambaran translusen disekitar tumor
4. Gambaran stelata.
5. Adanya mikrokalsifikasi sesuai kriteria Egan
6. Ukuran klinis tumor lebih besar dari radiologis.

Tanda sekunder :

1. Retraksi kulit atau penebalan kuli
2. Bertambahnya vaskularisasi
3. Perubahan posisi putting
4. Kelenjar getah bening aksila (+)
5. Keadaan daerah tumor dan jaringan fibroglandular tidak teratur
6. Kepadatan jaringan sub areolar yang berbentuk utas.

USG Payudara

Salah satu kelebihan USG adalah dalam mendeteksi massa kistik.

Gambaran USG pada benjolan yang harus dicurigai ganas di antaranya:

- Permukaan tidak rata
- Taller than wider
- Tepi hiperekoik
- Echo interna heterogen
- Vaskularisasi meningkat, tidak beraturan dan masuk ke dalam tumor membentuk sudut 90 derajat.

Penggunaan USG untuk tambahan mamografi meningkatkan akurasinya sampai 7,4 %. Namun USG tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai modalitas skrining oleh karena didasarkan penelitian ternyata USG gagal menunjukkan efikasinya.

MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dan CT-SCAN

Walaupun dalam beberapa hal MRI lebih baik daripada mamografi, namun secara umum tidak digunakan sebagai pemeriksaan skrining karena biaya mahal dan memerlukan waktu pemeriksaan yang lama. Akan tetapi MRI dapat dipertimbangkan pada wanita muda dengan payudara yang padat atau pada payudara dengan *implant*, dipertimbangkan pasien dengan risiko tinggi untuk menderita kanker payudara. (level 3)

Diagnosa Sentinel Node

Biopsi kelenjar sentinel ([*Sentinel lymph node biopsy*](#)) adalah mengangkat kelenjar getah bening aksila sentinel sewaktu operasi. (Kelenjar getah bening sentinel adalah kelenjar getah bening yang pertama kali menerima aliran limfatik dari tumor, menandakan mulainya terjadi penyebaran dari tumor primer).

Biopsi kelenjar getah bening sentinel dilakukan menggunakan *blue dye*, radiocolloid, maupun kombinasi keduanya. Bahan radioaktif dan atau *blue dye* disuntikkan disekitar tumor; Bahan tersebut mengalir mengikuti aliran getah bening menuju ke kelenjar getah bening (sentinel). Ahli bedah akan mengangkat kelenjar getah bening tersebut dan memintah ahli patologi untuk melakukan pemeriksaan histopatologi. Bila tidak ditemukan sel kanker pada kelenjar getah bening tersebut maka tidak perlu

dilakukan diseksi kelenjar aksila. Teknologi ideal adalah menggunakan teknik kombinasi *blue dye* dan radiocolloid.

Perbandingan rerata identifikasi kelenjar sentinel antara *blue dye* dan teknik kombinasi adalah 83% vs 92%. Namun biopsi kelenjar sentinel dapat dimodifikasi menggunakan teknik *blue dye* saja dengan isosulfan blue ataupun methylene blue. Methylene blue sebagai teknik tunggal dapat mengidentifikasi 90% kelenjar sentinel. Studi awal yang dilakukan RS Dharmais memperoleh identifikasi sebesar 95%. Jika pada akhir studi ini diperoleh angka identifikasi sekitar 90% maka methylene blue sebagai teknik tunggal untuk identifikasi kelenjar sentinel dapat menjadi alternatif untuk rumah sakit di Indonesia yang tidak memiliki fasilitas radiocolloid. (level 3)

Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan patologi pada kanker payudara meliputi pemeriksaan sitologi, morfologi (histopatologi), pemeriksaan immunohistokimia, in situ hibridisasi dan *gene array* (hanya dilakukan pada penelitian dan kasus khusus).

Cara Pengambilan Jaringan:

Biopsi Jarum Halus, Biopsi Apus dan Analisa Cairan

Biopsi jarum halus, biopsi apus dan analisa cairan akan menghasilkan penilaian sitologi. Biopsi jarum halus atau yang lebih dikenal dengan FNAB dapat dikerjakan secara rawat jalan (*ambulatory*). Pemeriksaan sitologi merupakan bagian dari *triple*

diagnostic untuk tumor payudara yang teraba atau pada tumor yang tidak teraba dengan bantuan penuntun pencitraan. Yang bisa diperoleh dari pemeriksaan sitologi adalah bantuan penentuan jinak/ganas; dan mungkin dapat juga sebagai bahan pemeriksaan ER dan PgR, tetapi tidak untuk pemeriksaan HER2Neu.

Tru-cut Biopsi atau *Core Biopsy*

Tru-cut biopsi dan *core biopsy* akan menghasilkan penilaian histopatologi. Tru-cut biopsi atau *core biopsy* dikerjakan dengan memakai alat khusus dan jarum khusus no G12-16. Secara prinsip spesimen dari *core biopsy* sama sahnya dengan pemeriksaan biopsi insisi.

Biopsi Terbuka dan Spesimen Operasi

Biopsi terbuka dan spesimen operasi akan menghasilkan penilaian histopatologi. Biopsi terbuka dengan menggunakan irisan pisau bedah dan mengambil sebagian atau seluruh tumor, baik dengan bius lokal atau bius umum.

Pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas untuk penentuan jinak/ ganas suatu jaringan; dan bisa dilanjutkan untuk pemeriksaan imunohistokimia.

Pemeriksaan Imunohistokimia

Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) adalah metode pemeriksaan menggunakan antibodi sebagai probe untuk mendeteksi antigen dalam potongan jaringan (*tissue sections*) ataupun bentuk preparasi sel lainnya. IHK merupakan standar dalam menentukan subtype kanker payudara. Pemeriksaan IHK pada karsinoma payudara berperan dalam membantu menentukan prediksi respons terapi sistemik dan prognosis.

Pemeriksaan imunohistokimia yang standar dikerjakan untuk kanker payudara adalah:

1. Reseptor hormonal yaitu reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR)
2. HER2
3. Ki-67

Pemeriksaan ER dan PR dilakukan pada material dari blok parafin (spesimen *core biopsy* dan ekresi), dan dapat juga dari hapusan sitologi atau cell block. Pemeriksaan harus dilakukan pada spesimen yang difiksasi dengan Neutral Buffer Formalin (NBF) 10%. Hasil dinyatakan positif apabila > 1% inti sel terwarnai (baik dengan intensitas lemah, sedang, ataupun kuat).

Pemeriksaan status HER2 (c-erbB-2, HER2/neu) saat ini telah direkomendasikan untuk karsinoma payudara invasif (DCIS tidak dievaluasi untuk HER2). Pemeriksaan HER2 harus dilakukan pada blok parafin dari jaringan yang difiksasi dengan NBF 10% dan tidak dapat dilakukan dari hapusan sitologi. Hasil dinyatakan HER2 positif pada HER2 +3, sedangkan HER2 +2 memerlukan pemeriksaan lanjutan berupa hibridisasi in situ.

Saat ini kanker payudara sudah tidak bisa dipandang sebagai gambaran morfologi patologi anatomi saja. Subtipe kanker payudara seharusnya dibagi menurut gambaran profil genetik, tetapi dalam praktik sehari-hari dipakai pendekatan pemeriksaan imunohistokimia seperti pada tabel di bawah ini:

Subtipe Intrinsik	Definisi patologi klinis dengan pendekatan	Notes
Luminal A	<p>Luminal A like</p> <p>ER dan PR positif</p> <p>HER2 negatif</p> <p>Ki-67 "low"</p> <p>Risiko rekurensi "low" berdasarkan multi-gene-expression-assay (jika tersedia)</p>	<p>Cut-point antara nilai "high" dan "low" untuk Ki67 bervariasi antara laboratorium.</p> <p>Ki67 IHC berkaitan dengan ekspresi gen dengan definisi luminal A berbasis pada hasil dalam referensi tunggal laboratorium. Demikian pula, nilai PR dapat membedakan 'luminal A-like' dari 'luminal B-like' menurut For et al yang menggunakan cut point PR \geq 20% yang berkaitan sangat baik dengan subtype Luminal A. Program jaminan kualitas laboratorium sangat penting untuk melaporkan hasil ini.</p>
Luminal B	<p>Luminal B like (HER2 negatif)</p> <p>ER positif</p> <p>HER2 negatif</p> <p>Dan sekurang-kurangnya 1 dari:</p> <p>Ki-67 "high"</p> <p>PR "negatif atau low"</p> <p>Risiko rekurensi "high" berdasarkan multi-gene-expression-assay (jika tersedia)</p>	<p>'Luminal B-like' terdiri dari kasus-kasus luminal yang tidak memiliki karakteristik yang disebutkan di atas untuk subtype 'luminal A-like'. Dengan demikian, baik nilai Ki-67 tinggi atau nilai PR rendah (tidak ada) dapat digunakan untuk membedakan antara 'luminal A-like' dan 'luminal B-like (HER2 negatif)'</p>

	<p>Luminal B like (HER2 positif)</p> <p>ER positif</p> <p>HER2 over ekspresi atau ter-amplifikasi</p> <p>Apapun hasil Ki-67</p> <p>Apapun hasil PR</p>	
Erb-B2 overexpression	<p>HER2 positive (non-luminal)</p> <p>HER2 over ekspresi atau ter-amplifikasi</p> <p>ER dan PR absen</p>	
Basal like	<p>Triple negative (ductal)</p> <p>ER dan PR absen</p> <p>HER2 negatif</p>	<p>Aksi 80% sampai lebih 80% antara 'triple-negative' dan subtype intrinsik 'basal like'. Beberapa kasus dengan persamaan ER low positif dapat terkolonisasi dengan subunit nonluminal pada analisis ekspresi gen. 'Triple negatif' juga mencakup beberapa jenis histologi khusus seperti adenoid kistik karsinoma.</p>

Mayoritas Panel menetapkan bahwa ambang batas \geq 20% adalah indikator dari status Ki-67 "high".

Source: St Gallen 2013

REKOMENDASI :

1. Diagnosa pada kanker meliputi : diagnosa utama-diagnosa sekunder-diagnosa komplikasi dan diagnosa patologi.(Rekomendasi C)
2. Diagnosa utama diawali dengan diagnosa klinis dan diteruskan dengan diagnosa pencitraan.(Rekomendasi C)
3. Mamografi bertujuan untuk skrining, diagnosa komfirmatif dan diagnosa pada waktu kontrol. (Rekomendasi C)
4. Diagnosa sentinel node hanya dikerjakan pada fasilitas kesehatan yang mempunyai sarana dan ahlinya.

STADIUM

Klasifikasi Stadium

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan Sistem Klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 2010, Edisi 7, untuk Kanker Payudara

Kategori T (Tumor)

- TX Tumor primer tidak bisa diperiksa
T0 Tumor primer tidak terbukti
Tis Karsinoma in situ

Tis (DCIS) = ductal carcinoma in situ

Tis (LCIS) = lobular carcinoma in situ

Tis (Paget's) = Paget's disease pada puting payudara tanpa tumor

- T1 Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar
- T1mic Mikroinvansi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar
 - T1a Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
 - T1b Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar
 - T1c Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar
- T2 Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
- T3 Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
- T4 Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada / kulit
- T4a Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
 - T4b Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara atau satellite skin nodules pada payudara yang sama
 - T4c Gabungan T4a dan T4b
 - T4d Inflammatory carcinoma

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

- Nx KGB regional tak dapat dinilai (mis.: sudah diangkat)
- N0 Tak ada metastasis KGB regional
- N1 Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
 - pN1mi Mikrometastasis >0,2 mm < 2 mm
 - pN1a 1-3 KGB aksila
 - pN1b KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui *sentinel node biopsy* tetapi tidak terlihat secara klinis
 - pN1c T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui *sentinel node biopsy* tetapi tidak terlihat secara klinis
- N2 Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau matted, atau KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
 - N2a Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain (*matted*) atau terfiksir pada struktur lain
 - pN2a 4-9 KGB aksila
 - N2b Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
 - pN2b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila

- N3 Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna
 - N3a Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
 - pN3a > 10 KGB aksila atau infraklavikula
 - N3b Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
 - pN3b KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui *sentinel node biopsy* namun tidak terlihat secara klinis
 - N3c Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
 - pN3c KGB supraklavikula
- *Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan imaging (tidak termasuk *lymphoscintigraphy*) atau pada pemeriksaan fisis atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis

Metastasis Jauh (M)

- Mx Metastasis jauh tak dapat dinilai
- M0 Tak ada metastasis jauh
- M1 Terdapat Metastasis jauh

Pengelompokan Stadium

Stadium	T	N	M
---------	---	---	---

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stadium IIIB	T4	N1-N2	M0
Stadium IIIC	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

1. Penetapan stadium harus dikerjakan sebelum dilakukan pengobatan.
2. Penetapan stadium berdasarkan AJCC dan UICC.
3. Penetapan stadium berguna untuk
 - a. Penetapan diagnosa
 - b. Penetapan strategi terapi
 - c. Prakiraan prognosa
 - d. Penetapan tindak lanjut setelah terapi (follow up)
 - e. Pengumpulan data epidemiologis dalam registrasi kanker (standarisasi)
 - f. Penilaian beban dan mutu layanan suatu institusi kesehatan

(Rekomendasi C)

TATALAKSANA

Terapi pada kanker payudara harus didahului dengan diagnosa yang lengkap dan akurat (termasuk penetapan stadium). Diagnosa dan terapi pada kanker payudara haruslah dilakukan dengan pendekatan humanis dan komprehensif.

Terapi pada kanker payudara sangat ditentukan luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi dari agen biomolekuler atau biomolekuler-signaling. Terapi pada kanker payudara selain mempunyai efek terapi yang diharapkan, juga mempunyai

beberapa efek yang tak diinginkan (*adverse effect*), sehingga sebelum memberikan terapi haruslah dipertimbangkan untung ruginya dan harus dikomunikasikan dengan pasien dan keluarga. Selain itu juga harus dipertimbangkan mengenai faktor usia, *co-morbid*, *evidence-based*, *cost effective*, dan kapan menghentikan seri pengobatan sistemik termasuk *end of life issues*.

Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan kanker payudara.

Terapi pembedahan dikenal sebagai berikut :

- Terapi atas masalah lokal dan regional : Mastektomi, breast conserving surgery, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional.
- Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal : ovariectomi, adrenalectomi, dsb.
- Terapi terhadap tumor residif dan metastase.
- Terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu (*delay*).

Jenis pembedahan pada kanker payudara:

- Mastektomi
 - Mastektomi Radikal Modifikasi (MRM)
MRM adalah tindakan pengangkatan tumor payudara dan seluruh payudara termasuk kompleks

puting-areola, disertai diseksi kelenjar getah bening aksilaris level I sampai II secara en bloc. Indikasi: Kanker payudara stadium I, II, IIIA dan IIIB. Bila diperlukan pada stadium IIIB, dapat dilakukan setelah terapi neoajuvan untuk pengecilan tumor.

- Mastektomi Radikal Klasik (*Classic Radical Mastectomy*)

Mastektomi radikal adalah tindakan pengangkatan payudara, kompleks puting-areola, otot pektoralis mayor dan minor, serta kelenjar getah bening aksilaris level I, II, III secara *en bloc*. Jenis tindakan ini merupakan tindakan operasi yang pertama kali dikenal oleh Halsted untuk kanker payudara, namun dengan makin meningkatnya pengetahuan biologis dan makin kecilnya tumor yang ditemukan maka makin berkembang operasi operasi yang lebih minimal

Indikasi:

- Kanker payudara stadium IIIB yang masih operable
 - Tumor dengan infiltrasi ke muskulus pektoralis mayor
- Mastektomi dengan teknik onkoplasti
Rekonstruksi bedah dapat dipertimbangkan pada institusi yang mampu ataupun ahli bedah yang kompeten dalam hal rekonstruksi payudara tanpa meninggalkan prinsip bedah onkologi. Rekonstruksi dapat dilakukan dengan menggunakan jaringan

autolog seperti latissimus dorsi (LD) flap atau transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap; atau dengan prosthesis seperti silikon. Rekonstruksi dapat dikerjakan satu tahap ataupun dua tahap, misal dengan menggunakan tissue expander sebelumnya.

- Mastektomi Sempel

Mastektomi simpel adalah pengangkatan seluruh payudara beserta kompleks puting- areolar, tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila.

Indikasi:

- Tumor phyllodes besar
- Keganasan payudara stadium lanjut dengan tujuan paliatif menghilangkan tumor.
- Penyakit Paget tanpa massa tumor
- DCIS

- Mastektomi Subkutan (*Nipple-skin-sparing mastectomy*)

Mastektomi subkutan adalah pengangkatan seluruh jaringan payudara, dengan preservasi kulit dan kompleks puting-areola, dengan atau tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila

Indikasi:

- Mastektomi profilaktik
- Prosedur onkoplasti

- *Breast Conserving Therapy* (BCT)

Pengertian BCT secara klasik meliputi : BCS (= *Breast Conserving Surgery*), dan Radioterapi (*whole breast dan tumor sit*).

BCS adalah pembedahan atas tumor payudara dengan mempertahankan bentuk (*cosmetic*) payudara, dibarengi atau tanpa dibarengi dengan rekonstruksi. Tindakan yang dilakukan adalah lumpektomi atau kuadrantektomi disertai diseksi kelenjar getah bening aksila level 1 dan level 2.

Tujuan utama dari BCT adalah eradikasi tumor secara onkologis dengan mempertahankan bentuk payudara dan fungsi sensasi.

BCT merupakan salah satu pilihan terapi lokal kanker payudara stadium awal. Beberapa penelitian RCT menunjukkan DFS dan OS yang sama antara BCT dan mastektomi. Namun pada follow up 20 tahun rekurensi lokal pada BCT lebih tinggi dibandingkan mastektomi tanpa ada perbedaan dalam OS. Sehingga pilihan BCT harus didiskusikan terutama pada pasien kanker payudara usia muda. Secara umum, BCT merupakan pilihan pembedahan yang aman pada pasien kanker payudara stadium awal dengan syarat tertentu.

Tambahan radioterapi pada BCS dikatakan memberikan hasil yang lebih baik

Indikasi :

- Kanker payudara stadium I dan II.
- Kanker payudara stadium III dengan respon parsial setelah terapi neoajuvan.

Kontra indikasi :

- Kanker payudara yang multisentris, terutama multisentris yang lebih dari 1 kwadran dari payudara.
- Kanker payudara dengan kehamilan
- Penyakit vaskuler dan kolagen (relatif)
- Tumor di kuadran sentral (relatif)

Syarat :

- Terjangkaunya sarana mamografi, potong beku, dan radioterapi.
- Proporsi antara ukuran tumor dan ukuran payudara yang memadai.
- Pilihan pasien dan sudah dilakukan diskusi yang mendalam.
- Dilakukan oleh dokter bedah yang kompeten dan mempunyai tim yang berpengalaman. (Spesialis bedah konsultan onkologi).

Rekomendasi

1. Mastektomi dikerjakan pada stadium I,II dan III bisa berbentuk mastektomi radikal modifikasi ataupun yang klasik, (Rekomendasi B)
2. BCT sebaiknya dikerjakan oleh ahli bedah konsultan yang berpengalaman mempunyai tim yang berpengalaman juga dan yang memiliki fasilitas pemeriksaan potong beku dan fasilitas mamografi dan radiasi (yang memenuhi syarat BCT). (Rekomendasi B)
3. Rekonstruksi payudara dapat dilakukan bersamaan dengan mastektomi (*immediate*) atau tertunda (*delayed*).
4. Teknik rekonstruksi tergantung kemampuan ahli bedah.

- Salfingo Ovariektomi Bilateral (SOB)
Salfingo ovariektomi bilateral adalah pengangkatan kedua ovarium dengan/ tanpa pengangkatan tuba Falopii baik dilakukan secara terbuka ataupun per-laparaskopi. Tindakan ini boleh dilakukan oleh spesialis bedah umum atau Spesialis Konsultan Bedah Onkologi, dengan ketentuan tak ada lesi primer di organ kandungan.
Indikasi :

- Karsinoma payudara stadium IV premenopausal dengan reseptor hormonal positif.

Catatan :Stadium IV dengan reseptor hormonal negatif dapat dilakukan dalam konteks penelitian klinis dan harus mendapatkan *ethical clearance* dari lembaga yang berwenang.

Rekomendasi
SOB dikerjakan pada kanker dengan hormonal positif.

- **Metastasektomi**
Metastasektomi adalah pengangkatan tumor metastasis pada kanker payudara. Tindakan ini memang masih terjadi kontroversi diantara para ahli, namun dikatakan metastasektomi mempunyai angka harapan hidup yang lebih panjang bila memenuhi indikasi dan syarat tertentu. Tindakan ini dilakukan pada kanker payudara dengan metastasis kulit, paru, hati, dan payudara kontralateral. Pada metastasis otak, metastasektomi memiliki manfaat klinis yang masih kontroversi.

Indikasi:

1. Tumor metastasis tunggal pada satu organ
2. Terdapat gejala dan tanda akibat desakan terhadap organ sekitar

Syarat:

1. Keadaan umum cukup baik (status performa baik = skorWHO >3)

2. Estimasi kesintasan lebih dari 6 bulan
3. Masa bebas penyakit > 36 bulan

Rekomendasi

Tindakan metastasektomi dikerjakan apabila diyakini lebih baik dibandingkan bila tidak dilakukan apa-apa atau tindakan lain. Tingkat bukti, level 3, Rekomendasi C

Terapi Sistemik

3.5.2.1 Kemoterapi

- Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi.
- Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima
- Hasil pemeriksaan imunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan.
- Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (*first line*) adalah :
 - CMF
 - Cyclophosphamide 100 mg/m², hari 1 s/d 14 (oral) (dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1 & 8)

- Methotrexate 50 mg / m² IV, hari 1 & 8
- 5 Fluoro-uracil 500 mg/m² IV, hari 1 & 8

Interval 3-4 minggu, 6 siklus

○ CAF

- Cyclophosphamide 500 mg/m², hari 1
- Doxorubin 50 mg/m², hari 1
- 5 Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus

○ CEF

Cyclophosphamide
500 mg/m², hari 1

- Epirubicin 70 mg/m², hari 1
- 5 Fluoro Uracil 500 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus

Regimen Kemoterapi

○ AC

- Adriamicin 80 mg/m², hari 1
- Cyclophosphamide 600 mg/m², hari 1

Interval 3-4 minggu, 4 siklus

○ TA (Kombinasi Taxane – Doxorubicin)

- Paclitaxel 170 mg/m², hari 1
- Doxorubin 90 mg/m², hari 1

atau

- Docetaxel 90 mg/m², hari 1
- Doxorubin 90 mg/m², hari 1

Interval 3 minggu / 21 hari, 4 siklus

○ ACT

TC

- Cisplatin 75 mg/m² IV, hari 1
 - Docetaxel 90 mg/m², hari 1
- Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus

- Pilihan kemoterapi kelompok Her2 negatif
 - Dose Dence AC + paclitaxel
 - Docetaxel cyclophosphamide
- Pilihan kemoterapi Her2 positif
 - AC + TH
 - TCH

Terapi Hormonal

- Pemeriksaan imunohistokimia memegang peranan penting dalam menentukan pilihan kemo atau hormonal sehingga diperlukan validasi pemeriksaan tersebut dengan baik.

- Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif.
- Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I sampai IV
- Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+,PR+,Her2-) pilihan terapi ajuvan utamanya adalah hormonal bukan kemoterapi. Kemoterapi tidak lebih baik dari hormonal terapi.
- Pilihan terapi tamoxifen sebaiknya didahulukan dibandingkan pemberian aromatase inhibitor apalagi pada pasien yang sudah menopause dan Her2-.
- Lama pemberian ajuvan hormonal selama 5-10 tahun.

Terapi Target

- Pemberian terapi anti target hanya diberikan di rumah sakit tipe A/B
- Pemberian anti-Her2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHK yang Her2 positif.
- Pilihan utama anti-Her2 adalah herceptin, lebih diutamakan pada kasus-kasus yang stadium dini dan yang mempunyai prognosis baik (selama satu tahun: tiap 3 minggu).
- Penggunaan anti VEGF atau m-tor inhibitor belum direkomendasikan.

Rekomendasi

1. Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi, biasanya diberikan secara bertahap sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. (Rekomendasi A)
2. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif, dan diberikan selama 5-10 tahun. (Rekomendasi A)
3. Pemberian anti-Her2 hanya pada kasus-kasus dengan pemeriksaan IHK yang Her2 positif. (Rekomendasi A)

Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker payudara. Radioterapi dalam tatalaksana kanker payudara dapat diberikan sebagai terapi kuratif ajuvan dan paliatif.

Radioterapi Kuratif Ajuvan

Radioterapi pasca BCS (radioterapi seluruh payudara)

Indikasi/tujuan

Radioterapi seluruh payudara pada pasca BCS diberikan pada semua kasus kanker payudara (*ESMO Level 1, grade A*). Hal ini disebabkan radioterapi pada BCS meningkatkan kontrol lokal dan mengurangi angka kematian karena kanker payudara dan memiliki kesintasan yang sama dengan pasien kanker payudara stadium dini yang ditatalaksana dengan MRM.

Radioterapi seluruh payudara dapat diabaikan pada pasien kanker payudara pasca BCS berusia > 70 tahun dengan syarat: (*ESMO Level 2, grade B, NCCN kategori 1*).

- Reseptor estrogen +
- Klinis N0
- T1 yang mendapat terapi hormonal

Target radiasi

Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 2 dimensi menggunakan prinsip penanda tulang dan batas-batas anatomi. Batas-batas lapangan radiasi pada kanker payudara dengan teknik 2 dimensi

- Batas medial: garis mid sternalis.
- Batas lateral: garis mid aksilaris atau minimal 2 cm dari payudara yang dapat teraba.
- Batas superior: caput clavivula atau pada sela iga ke-2.
- Batas inferior: 2 cm dari lipatan *infra mammary*.

- Batas dalam: 2-2.5 cm dari tulang iga sisi luar ke arah paru.
- Batas luar: 2 cm dari penanda di kulit.

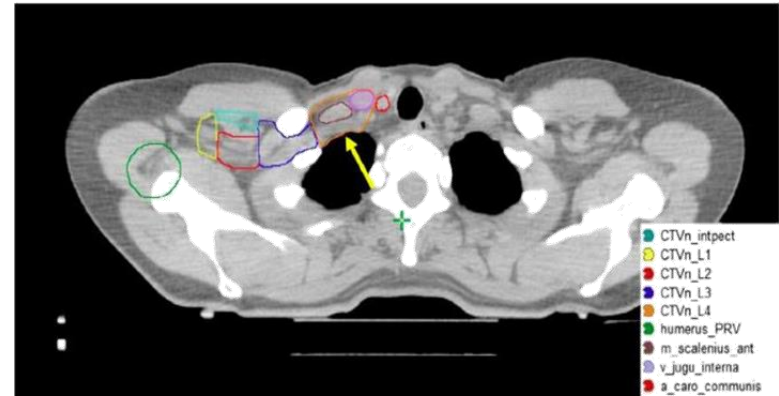
Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 3 dimensi harus berdasarkan terminologi *International Commission on Radiation Units and Measurements - 50* (ICRU-50); yaitu *gross tumor volume* (GTV), *clinical target volume* (CTV) dan *planning target volume* (PTV).

- i) GTV: tidak ada, karena pasca operasi radikal atau eksisi luas.
- ii) CTV: berdasarkan ESTRO *consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer* (Radiother Oncol 2015).
- iii) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan

Table 1
ESTRO definition guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins ->level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

ALND = axillary lymph node dissection.



*Catatan:

Radiasi regional adalah radiasi supraklavikula (CTV_L4) dan infraklavikula (CTV_L3) diberikan apabila pada diseksi KGB aksilla yang adekuat ditemukan

1. KGB aksilla yang mengandung massa tumor ≥ 4 (NCCN kategori 2A);
2. KGB aksilla yang mengandung massa tumor 1-3 (NCCN kategori 2B).

Radiasi aksilla (CTV_L1 dan CTV_L2) diberikan hanya pada:

1. KGB aksilla yang positif sudah dijumpai perluasan ekstra kapsular.
2. Terdapat massa tumor (GTV) pada daerah aksilla. Radioterapi pada KGB mamma interna dapat diberikan jika secara klinis dan radiologi ditemukan keterlibatan KGB mamma interna, namun terdapat data baru yang menyatakan KGB mamma interna

dapat disinari secara elektif pada keterlibatan KGB aksilla dan tumor yang berlokasi di sentromedial karena akan meningkatkan hasil pengobatan termasuk kesintasan. Namun radioterapi mammae interna ini harus diberikan dengan teknik radioterapi yang lebih terkini.

Dosis radiasi

Dosis radioterapi seluruh payudara adalah

1. 25 fraksi x 2 Gy diikuti booster tumor bed 5-8 fraksi x 2 Gy (regimen konvensional). [booster tumor bed (*ESMO Level 1, grade A*)]
2. 16 fraksi x 2.65 Gy (tanpa booster) (regimen hipofraksinasi Wheelan).
3. 15 fraksi x 2.68 Gy (booster 5 fraksi x 2 Gy) (regimen hipofraksinasi START B). (*ESMO Level 1, grade B*).

Dosis radioterapi pada daerah supraklavikula (bila ada indikasi) adalah 25 fraksi x 2 Gy. Radioterapi pada kanker payudara diberikan 1 fraksi per hari, 5 hari per minggu.

Teknik radiasi eksternal

Teknik yang diperbolehkan dengan pengaturan berkas tangensial adalah:

1. Teknik 2 dimensi dengan bantuan *treatment planning system*. [pesawat Cobalt-60 dan LINAC].
2. Teknik konformal 3 dimensi (*3 dimensional conformal radiotherapy/3D-CRT*) [LINAC].
3. Teknik *field-in-field* (FIF) [LINAC].

Untuk teknik 2 dimensi, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan Elektronik Portal Image Devices (EPID) untuk fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

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

Radioterapi pasca mastektomi (radioterapi dinding dada)

Indikasi/tujuan

Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan pada

1. Tumor T3-4 (*ESMO Level 2, grade B*).
2. KGB aksilla yang diangkat ≥ 4 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat (*ESMO Level 2, grade B*).
3. Batas sayatan positif atau dekat dengan tumor.
4. KGB aksilla yang diangkat 1-3 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat dengan faktor resiko kekambuhan, antara lain derajat tinggi (diferensiasi jelek) atau invasi limfo vaskuler.

Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan karena dapat menurunkan kekambuhan dan kematian karena kanker payudara (*level 2 evidence*).

Target radiasi

Pendefinisian target radiasi untuk radioterapi 2 dimensi menggunakan prinsip penanda tulang dan batas-batas anatomi.

Batas-batas lapangan radiasi pada kanker payudara dengan teknik 2 dimensi

- Batas medial: garis mid sternalis.
- Batas lateral: garis mid aksilaris atau minimal 2 cm dari payudara yang dapat teraba.
- Batas superior: caput clavivula atau pada sela iga ke-2.
- Batas inferior: 2 cm dari lipatan *infra mammary*.
- Batas dalam: 2-2.5 cm dari tulang iga sisi luar ke arah paru.
- Batas luar: 2 cm dari penanda di kulit.

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

- i) GTV: tidak ada, karena pasca operasi radikal atau eksisi luas.
- ii) CTV: berdasarkan ESTRO consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer (Radiother Oncol 2015).
- iii) PTV: 0.5-1 cm tergantung metode imobilisasi dan verifikasi posisi yang digunakan

Dosis radiasi

Dosis radioterapi seluruh payudara adalah

1. 25 fraksi x 2 Gy tanpa booster

2. Booster skar operasi 5-8 fraksi x 2 Gy (regimen konvensional) diberikan pada batas sayatan positif atau dekat.

Dosis radioterapi pada daerah supraklavikula (bila ada indikasi) adalah 25 fraksi x 2 Gy. Radioterapi pada kanker payudara diberikan 1 fraksi per hari, 5 hari per minggu.

Teknik radiasi eksterna

Teknik yang diperbolehkan dengan pengaturan berkas sinar tangensial adalah :

1. Teknik 2 dimensi dengan bantuan *treatment planning system*. [pesawat Cobalt-60 dan LINAC].
2. Teknik konformal 3 dimensi (*3 dimensional conformal radiotherapy/3D-CRT*) [LINAC].
3. Teknik *field-in-field* (FIF) [LINAC].
4. Teknik lapangan langsung dengan elektron (dinding dada tipis) [LINAC].

Untuk teknik 2 dimensi, verifikasi posisi harus dilakukan setiap fraksi dengan *Elektronik Portal Image Devices* (EPID) untuk fraksi pertama, diikuti dengan setiap 5 fraksi.

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

Radioterapi paliatif

Radioterapi paliatif diberikan pada kanker payudara yang

- Bermetastases ke tulang dan menimbulkan rasa nyeri.
- Metastases otak
- Kanker payudara inoperable yang disertai ulkus berdarah dan berbau.
- Kanker payudara inoperable setelah kemoterapi dosis penuh.

Tujuan paliatif diberikan untuk meredakan gejala sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien. Radioterapi pada tatalaksana metastases tulang merupakan salah satu modalitas terapi selain imobilisasi dengan korset atau tindakan bedah, bisfosfonat, terapi hormonal, terapi target donosumumab, terapi radionuklir dan kemoterapi.

Indikasi/Tujuan

Radioterapi pada metastases tulang dapat diberikan atas indikasi:

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

Target radiasi

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

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

Radioterapi 3D-CRT pada metastases tulang.

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

Dosis

Dosis yang diberikan pada radioterapi paliatif adalah

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

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 buat 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)

Teknik Radioterapi Eksterna

Teknik yang diperbolehkan adalah

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

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

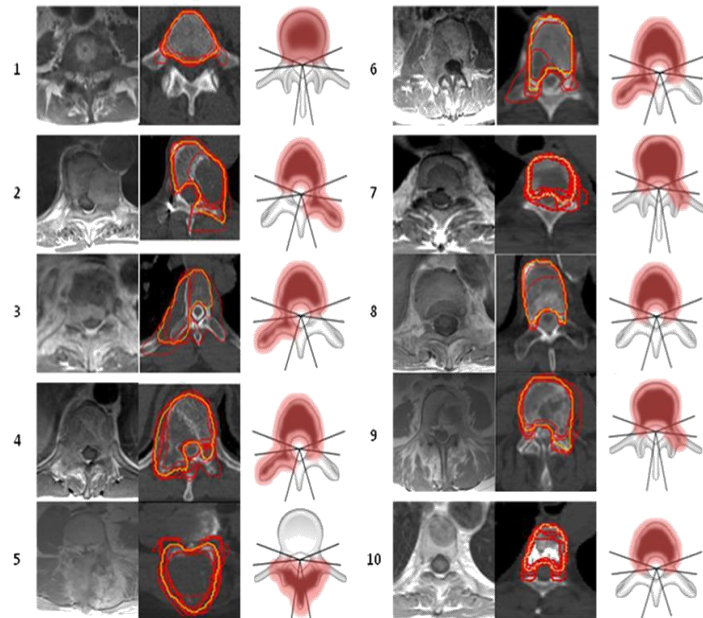
Characteristic	Inclusion	Exclusion
Radiographic	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal or paraspinal metastasis by MRI (50, 51) 2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved (50-53) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Spinal MRI cannot be completed for any reason (50, 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 ≥ 18 y (50, 54) 2) KPS of $\geq 40-50$ (50, 51, 54, 55) 3) Medically inoperable (or patient refused surgery) (50, 51) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Active connective tissue disease (50) 2) Worsening or progressive neurologic deficit (50-52, 57) 3) Inability to lie flat on table for SBRT (50-52) 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 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	<p>Any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Previous EBRT <45-Gy total dose 2) Failure of previous surgery to that spinal level (50-52) 3) Presence of gross residual disease after surgery 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Previous SBRT to same level 2) Systemic radionuclide delivery within 30 days before SBRT (50-52) 3) EBRT within 90 days before SBRT (50-52) 4) Chemotherapy within 30 days of SBRT (50-53)

Pedoman deliniasi pada SBRT adalah sebagai berikut

Table 4 Summary of contouring guidelines for GTV, CTV, and PTV in spinal stereotactic radiosurgery

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 ≤ 3 mm Modified at dural margin and adjacent critical structures to allow spacing at discretion of the treating physician unless GTV compromised Never overlaps with cord Should contain entire GTV and CTV

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



Rekomendasi

- Radioterapi seluruh payudara diberikan pada pasca BCS kecuali pada pasien berusia > 70 tahun dengan syarat Reseptor Estrogen (+), klinis N0, dan T1 yang mendapat terapi hormonal (Rekomendasi A)
- Radioterapi dinding dada pada pasca MRM diberikan pada :
 - Tumor T3-T4 (Rekomendasi A)
 - KGB aksilla yang diangkat ≥ 4 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat (Rekomendasi B)
 - Batas sayatan positif atau dekat dengan tumor
 - KGB aksilla yang diangkat 1-3 yang mengandung sel tumor dari sediaan diseksi aksilla yang adekuat dengan faktor resiko kekambuhan, antara lain derajat tinggi atau invasi limfovaskuler
- Radioterapi regional adalah radiasi supraklavikula dan infraklavikula yang diberikan apabila pada diseksi KGB aksilla yang adekuat ditemukan KGB aksilla yang mengandung massa tumor ≥ 4 (Rekomendasi A). Sedangkan radiasi aksilla diberikan hanya pada KGB aksilla yang positif dengan perluasan ekstra kapsular serta terdapat massa tumor pada daerah aksilla
- Radioterapi paliatif diberikan pada kanker payudara yang:
 - bermetastasis ke tulang dan menimbulkan rasa nyeri.
 - metastasis otak.
 - kanker payudara inoperable yang disertai ulkus berdarah dan berbau.
 - kanker payudara inoperable setelah kemoterapi dosis penuh

(Rekomendasi A)

Tatalaksana Menurut Stadium

1. Kanker payudara stadium 0 (TIS / T0, N0M0)

Terapi definitif pada T0 bergantung pada pemeriksaan histopatologi. Lokasi didasarkan pada hasil pemeriksaan radiologik.

2. Kanker payudara stadium dini / operabel (stadium I dan II)

Dilakukan tindakan operasi :

- *Breast Conserving Therapy* (BCT) (harus memenuhi persyaratan tertentu)

Terapi adjuvan operasi:

- Kemoterapi adjuvan bila :
 - Grade III
 - TNBC
 - Ki 67 bertambah kuat
 - Usia muda
 - Emboli lymphatic dan vascular
 - KGB > 3
- Radiasi bila :
 - Setelah tindakan operasi terbatas (BCT)
 - Tepi sayatan dekat / tidak bebas tumor
 - Tumor sentral / medial

- KGB(+)>3 atau dengan ekstensi ekstrakapsuler

Radiasi eksterna diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster; pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

Indikasi BCT :

- Tumor tidak lebih dari 3 cm
- Atas permintaan pasien
- Memenuhi persyaratan sebagai berikut :
 - Tidak multipel dan/atau mikrokalsifikasi luas dan/atau terletak sentral
 - Ukuran T dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik
 - Bukan ductal carcinoma in situ (DCIS) atau lobular carcinoma in situ (LCIS)
- Belum pernah diradiasi dibagian dada
- Tidak ada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau skleroderma
- Memiliki alat radiasi yang adekuat

3. Kanker payudara *locally advanced* (lokal lanjut)

A. Operabel (III A)

- Mastektomi simpel + radiasi dengan kemoterapi adjuvan dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target

- Mastektomi radikal modifikasi + radiasi dengan kemoterapi adjuvant, dengan/tanpa hormonal, dengan/ tanpa terapi target
- Kemoradiasi preoperasi dilanjutkan dengan atau tanpa BCT atau mastektomi simple, dengan/tanpa hormonal, dengan/tanpa terapi target

B. Inoperabel (III B)

- Radiasi preoperasi dengan/tanpa operasi + kemoterapi + hormonal terapi
- Kemoterapi preoperasi/neoadjuvan dengan/tanpa operasi + kemoterapi + radiasi + terapi hormonal + dengan/tanpa terapi target
- Kemoradiasi preoperasi/neoadjuvan dengan/tanpa operasi dengan/ tanpa radiasi adjuvan dengan/ kemoterapi + dengan/ tanpa terapi target

Radiasi eksterna pasca mastektomi diberikan dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster; pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

4. Kanker payudara stadium lanjut

Prinsip :

- Sifat terapi paliatif
- Terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal)
- Terapi lokoregional (radiasi dan bedah) apabila

diperlukan

- *Hospice home care*

Dukungan Nutrisi

Saat ini, prevalensi obesitas meningkat di seluruh dunia, dan obesitas diketahui akan meningkatkan risiko kanker, termasuk kanker payudara. Obesitas dapat memengaruhi hasil klinis terapi kanker. Prevalensi kaheksia pada pasien kanker payudara rendah, meskipun demikian, pasien tetap memerlukan tatalaksana nutrisi secara adekuat.

Skrining

Status gizi merupakan salah satu faktor yang berperan penting pada kualitas hidup pasien kanker. Masalah nutrisi perlu mendapat perhatian serius dalam tatalaksana pasien kanker, sehingga harus dilakukan skrining dan diagnosis lebih lanjut. European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) dan The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien kanker dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik.

Rekomendasi tingkat A

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tatalaksana nutrisi:

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

Rekomendasi tingkat A

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

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: (1) penurunan kekuatan otot, (2) *fatigue* atau kelelahan, (3) anoreksia, (4) massa lemak tubuh rendah, dan (5) abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (*C Reactive Protein* (CRP)

>5 mg/L atau IL-6 >4pg/dL), anemia (Hb <12 g/dL), penurunan albumin serum (<3,2 g/dL), yang dapat dilihat pada Box 1.

Box 1. Kriteria diagnosis sindrom kaheksia

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

Ditambah

3 dari 5 gejala berikut ini:

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

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

1. *Fatigue* diartikan sebagai kelelahan fisik ataupun mental dan ketidakmampuan melakukan aktivitas fisik dengan intensitas dan performa sebaik sebelumnya.

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

Tatalaksana Nutrisi Umum pada Kanker

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

1. Kebutuhan nutrisi umum pada pasien kanker:
 - a. Kebutuhan energi
Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek. Namun, apabila tidak tersedia, penentuan kebutuhan energi pada pasien kanker dapat dilakukan dengan formula standar, misalnya rumus Harris Benedict yang ditambahkan dengan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu. Penghitungan

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

- 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

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

b. Makronutrien

- Kebutuhan protein : 1.2–2,0 g/kg BB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.
- Kebutuhan lemak : 25–30% dari kalori total

- Kebutuhan karbohidrat : Sisa dari perhitungan protein dan lemak

c. Mikronutrien

Sampai saat ini, pemenuhan mikronutrien untuk pasien kanker hanya berdasarkan empiris saja, karena belum diketahui jumlah pasti kebutuhan mikronutrien untuk pasien kanker. ESPEN menyatakan bahwa suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan sesuai dengan angka kecukupan gizi (AKG).

Rekomendasi tingkat A

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

d. Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar:

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

Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien kanker yang menjalani radiasi dan/atau kemo-terapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan

cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

e. Nutrien spesifik

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

BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano (1996). Penelitian intervensi BCAA pada pasien kanker oleh Le Bricon, menunjukkan bahwa suplementasi BCAA melalui oral sebanyak 3 kali 4,8 g/hari selama 7 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, polong-polongan

Rekomendasi tingkat D

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

2)

Asam lemak omega-3

Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien. Konsumsi harian asam lemak omega-3 yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara dengan 2 gram asam eikosapentaenoat atau *eicosapentaenoic acid* (EPA).Jika suplementasi tidak memungkinkan untuk diberikan, pasien dapat dianjurkan untuk meningkatkan asupan bahan makanan sumber asam lemak omega-3, yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel, ikan teri, dan ikan lele.

Rekomendasi tingkat D

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

2. Jalur pemberian nutrisi

Pilihan pertama pemberian nutrisi melalui jalur oral.Apabila asupan belum adekuat dapat diberikan *oral nutritional supplementation* (ONS) hingga asupan optimal.

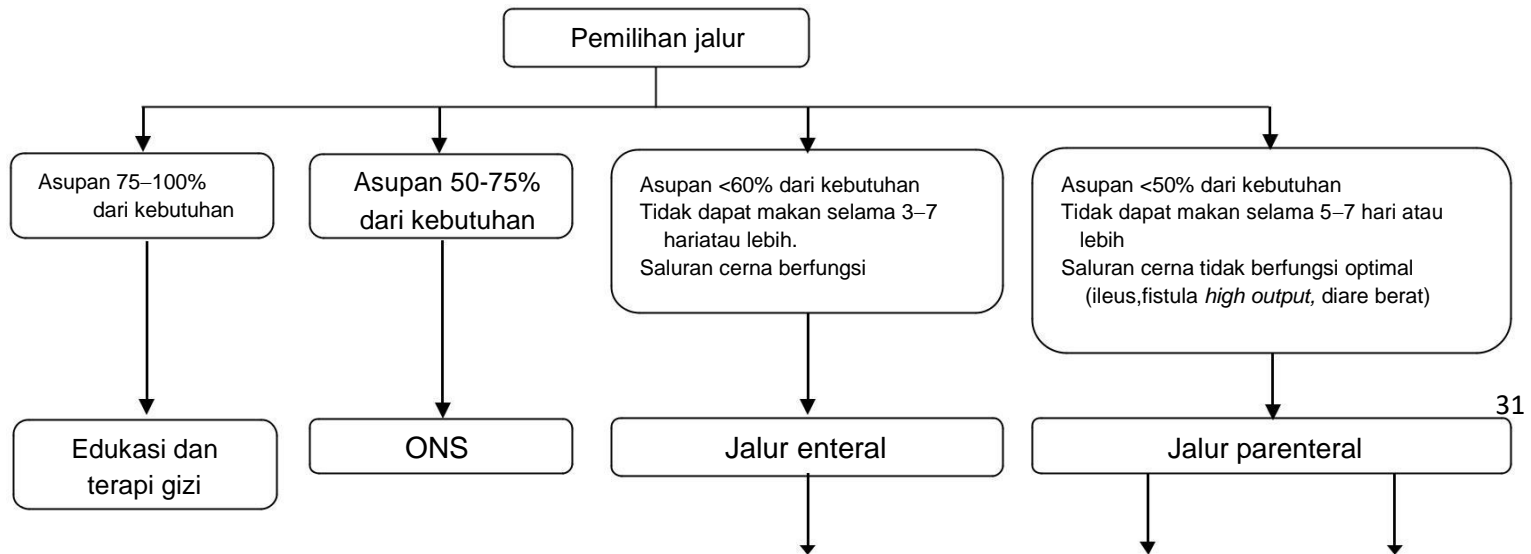
Bila 5–7 hari asupan kurang dari 60% dari kebutuhan, maka indikasi pemberian enteral. Pemberian enteral jangka pendek (<4–6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4–6 minggu) menggunakan *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat.

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.

Nutrisi parenteral digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal misalnya perdarahan masif. Algoritma jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan

Bagan pemilihan jalur pemberian nutrisi



3. Farmakoterapi

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal

a. Progestin

Menurut studi meta-analisis MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup pasien. Dosis optimal penggunaan MA adalah sebesar 480–800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap apabila selama dua minggu tidak memberikan efek optimal.

Rekomendasi tingkat D

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

b. Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksia dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien

Rekomendasi tingkat D

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

c. Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-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).

4. Aktivitas fisik

Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada pasien kanker selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik dan metabolisme tubuh (Rekomendasi tingkat A).

Tatalaksana Nutrisi Khusus

Pasien kanker payudara dapat mengalami gangguan saluran cerna, berupa mual dan vomitus akibat tindakan pembedahan serta kemo- dan /atau radio-terapi, yang dapat diatasi dengan:

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

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

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

Tabel 1. Pemberian antiemetik berdasarkan penyebab

Penyebab	Tatalaksana
Gastroparesis	Metokloperamid 4 x 5–10 mg (p.o), diberikan 30 menit sebelum makan
Obstruksi usus	Pembedahan, pemasangan NGT atau PEG, nutrisi parenteral total
Obstruksi karena tumor intra abdomen, metastasis hati	– Dekompresi – <i>Endoscopic stenting</i> – Pemberian kortikosteroid, metokloperamid, penghambat pompa proton
Gastritis	– Penghambat pompa proton – H ₂ antagonis

Nutrisi bagi Penyintas Kanker

Para penyintas kanker sebaiknya memiliki BB yang sehat (ideal) dan menerapkan pola makan yang 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 pasien. Para penyintas kanker juga dianjurkan untuk melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan masing-masing. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pengendalian BB dan obesitas dapat menurunkan progresi penyakit dan rekurensi serta meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara.

Rekomendasi tingkat A

- Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol.
- Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari sedentari

Rehabilitasi Medik

Rehabilitasi medik bertujuan untuk pengembalian gangguan kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta

meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai kemampuan yang ada.

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tahapan & pengobatan penyakit yang disesuaikan

dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker → preventif, restorasi, suportif atau paliatif.

Disabilitas pada Pasien Kanker Payudara

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

Keterbatasan Aktifitas

1. Gangguan mobilitas lengan sisi sakit, akibat :
 - Keterbatasan lingkup gerak sendi bahu : pascaoperasi, pascaradiasi, hendaya pada payudara dan area sekitarnya (ulkus, tumor)
 - Pembengkakan lengan sisi sakit / limfedema
 - Kelemahan otot lengan sisi sakit
 - Nyeri pada pascaoperasi, *axillary cord syndrome*, ulkus payudara, penekanan pleksus brachialis dengan atau tanpa pembengkakan lengan

2. Nyeri pada metastasis tulang & jaringan serta penjarannya
3. Gangguan mobilisasi akibat nyeri, metastasis tulang, cedera medula spinalis dan metastasis otak serta tirah baring lama
4. Gangguan fungsi kardiorespirasi akibat metastasis paru dan efek terapi (fibrosis paru pascakemoradiasi dan kardiomiopati pascakemoterapi)
5. Sindrom dekondisi akibat tirah baring lama
6. Gangguan fungsi otak akibat metastasis dan hendaya otak
7. Gangguan berkemih dan defekasi pada hendaya otak dan medula spinalis
8. Gangguan pemrosesan sensoris pada neuropati pascatindakan operasi, radiasi atau kemoterapi; hendaya otak, dan cedera medula spinalis
9. Gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual

Hambatan Partisipasi

1. Gangguan aktivitas sehari-hari
2. Gangguan prevokasional dan okupasi
3. Gangguan *leisure*
4. Gangguan seksual pada disabilitas

Pemeriksaan/Asesmen

- Uji fleksibilitas dan lingkup gerak sendi bahu sisi sakit
- Pengukuran lingkup lengan
- Asesmen nyeri
- Evaluasi ortosis dan alat bantu jalan
- Uji kemampuan fungsi dan perawatan (*Barthel Index, Karnofsky Performance Scale*)

- Pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprehensif

Pemeriksaan Penunjang

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

Tujuan Tatalaksana

- Pengembalian fungsi gerak sendi bahu sisi sakit
- Minimalisasi lengan bengkak / limfedema
- Pengontrolan nyeri
- Proteksi fraktur yang mengancam/ *impending* dan cedera medula spinalis
- Meningkatkan dan memelihara kebugaran kardiorespirasi
- Memperbaiki fungsi sensoris dan motorik
- Mengoptimalkan pengembalian kemampuan mobilisasi
- Memaksimalkan pengembalian fungsi otak sesuai kondisi
- Memperbaiki kemampuan aktivitas fungsional
- Memperbaiki fungsi berkemih dan fungsi defekasi
- Memelihara dan atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual
- Meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional

Tatalaksana Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Medik Pasien Kanker Payudara

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

1. Promotif → fungsi fisik dan psiko-sosio-spiritual serta kualitas hidup

2. Preventif terhadap keterbatasan/ gangguan fungsi yang dapat timbul
3. Penanganan terhadap keterbatasan/ gangguan fungsi yang sudah ada

B. Pasca Tindakan (operasi, kemoterapi dan radioterapi)

1. Penanggulangan keluhan nyeri
 - Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi
 - Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri (Level 1).

Rekomendasi

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

- Terapimedikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri *World Health Organization (WHO)* (Level 4) & *WHO analgesic ladder* (Level 2).
- Terapi Non Medikamentosa Modalitas Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
 - *Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS)* (Level 1)
 - Mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktifitas aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan dan atau dengan alat fiksasi eksternal tulang serta

dengan pendekatan psikososial-spiritual

Rekomendasi

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

2. Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat timbul pascatindakan
 - operasi: gangguan fungsi gerak lengan, sensasi, nyeri, limfedema
 - kemoterapi : gangguan fungsi mobilitas, kardiorespirasi, dan sensasi (*CIPN : Chemotherapy Induced Polyneuropathy*)
 - radioterapi : nyeri area radiasi, gangguan mobilitas gerak bahu dan lengan sisi sakit pada fibrosis pascaradiasi.
Pencegahan : latihan lingkup gerak sendi dini dan

peregangan lengan & bahu sisi radiasi setiap hari sepanjang hidup

- Sindrom dekondisi pada tirah baring lama
3. Penanganan gangguan fungsi/ disabilitas yang ada (lihat butir C)

C. Tatalaksana Gangguan Fungsi/ Disabilitas

1. Gangguan fungsi/ keterbatasan gerak sendi bahu & lengan sisi sakit, pada pascatindakan operasi & radiasi; limfedema/ cedera saraf.
 - Latihan gerak lengan dilakukan segera pascaoperasi, kecuali pada operasi dengan rekonstruksi (Level 1)
 - Mobilisasi sendi bahu dan lengan segera pascaoperasi menurunkan morbiditas payudara pascaoperasi (Level 1)

Rekomendasi

1. Terapi fisik pascaoperasi sebaiknya dimulai 1 hari pascaoperasi (Level 1). Penundaan latihan tidak terbukti menguntungkan (Level 1).
2. Latihan peregangan aktif dapat dimulai 1 minggu pascaoperasi atau saat drainase dilepas, dan diteruskan hingga 6-8 minggu atau sampai lingkup gerak sendi penuh tercapai pada sisi lengan operasi.
3. Latihan resistif progresif/penguatan dapat dimulai dengan beban ringan 1-2 pon dalam 4-6 minggu pascaoperasi.

(REKOMENDASI A)

1. Pembengkakan lengan sisi sakit / Limfedema

- Penanganan ditujukan untuk pengontrolan lengan bengkak dan komplikasi serta pengembalian fungsi lengan sisi sakit
- Prinsip Penanganan Limfedema
- Edukasi
 - Promotif - Preventif → pengenalan dini dan pencegahan lengan bengkak sisi sakit, hal boleh / tidak boleh dilakukan
 - Penanganan lengan bengkak di rumah.
- Reduksi lengan bengkak → masase khusus / *Manual Lymph Drainage* dan kompresi eksternal (Level 1)²¹,

kompresi garmen dengan balut / stocking¹⁹, latihan gerak lengan dan pernafasan (Level 1).²²

- Atasi komplikasi: nyeri, infeksi, limforrhoea, dll¹⁹⁻²⁰

3. Penanganan gangguan fungsi/ disabilitas selain payudara & lengan

1. Pemeliharaan fungsi psikososial spiritual

- a) Penanganan gangguan fungsi/ disabilitas lain
- b) Nyeri & gangguan fungsi pada kasus pascaoperasi, metastasis tulang, cedera syaraf dan medula spinalis → tatalaksana medikamentosa & non-medikamentosa: modalitas rehabilitasi (lihat butir B.1 diatas)^{1-3,10-12}

c) Gangguan fungsi mobilisasi, pada:

- Metastasis tulang dengan atau tanpa fraktur → patologis dan cedera medula spinalis → tatalaksana: edukasi pencegahan fraktur patologis, mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal tulang dan atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat sesuai lokasi metastasis tulang.
 - Kelemahan umum, fatigue & tirah baring lama dengan sindrom dekondisi. Tatalaksana sesuai gangguan fungsi & hendaya yang terjadi : fungsi mobilisasi, dan kebugaran kardiorespirasi serta adaptasi aktivitas hidup.
- #### d) Gangguan fungsi respirasi pada metastasis paru dan fibrosis paru pascakemoradiasi →

tatalaksana sesuai gangguan fungsi pada
hendaya paru dan jantung.

- e) Gangguan fungsi pada metastasis otak tatalaksana sesuai stroke like syndrome yang terjadi →
- f) Gangguansensorispolineuropati pascakemoterapi

- 3 Evaluasi dan Tatalaksana Kondisi Psiko-Sosial-Spiritual
- 4 Adaptasi Aktivitas Kehidupan Sehari-hari
- 5 Rehabilitasi Prevokasional dan Rehabilitasi Okupasi
- 6 Rehabilitasi Medik Paliatif

FOLLOW UP

Pengertian

Optimalisasi *Follow up* adalah suatu strategi pengelolaan penderita (kanker payudara) setelah mendapatkan pengobatan definitif, terutama pengobatan operasi yang diharapkan akan memberikan manfaat yang optimal pada penanganan pasien secara keseluruhan. *Follow up* rutin pada penderita kanker payudara merupakan beban kerja yang sangat besar di klinik-klinik spesialis RS tertier yang sebenarnya dapat dialihkan atau didelegasikan ke fasilitas kesehatan yang dibawahnya dan berlokasi lebih dekat dengan kediaman penderita. Tetapi agar tidak ada kegamangan pada pelayan kesehatan dan penderitanya; maka pelayan kesehatan harus mengerti prinsip prinsip *follow up* secara benar dan efektif. Bila melakukan *follow*

up di RS tertier akan menemukan suasana yang *inconvenience*, *overcrowded*, jarak yang jauh dan dilayani oleh dokter yang paling junior di RS. Karena itu perlu pemikiran yang mendalam tentang management *follow—up* di RS dan perlunya peranan yang lebih besar dari dokter umum/keluarga yang lebih dekat dari kediaman pasien.

Ada 2 strategi dalam sistim *follow up* pada pasien kanker payudara yaitu *follow up* yang dilakukan secara terjadwal/rutin atau *follow up* atau kontrol hanya bila ada keluhan Di Indonesia karena kebanyakan kasus dalam stadium yang sudah tinggi dan faktor pendidikan dari pasien dan keluarga yang belum tinggi maka sistim *follow up* yang dianjurkan adalah yang terjadwal/rutin. *Follow up* ini juga sangat diperlukan meskipun belum tentu kekambuhan lokal-regional atau jauh itu dapat disembuhkan tetapi paling tidak akan memperbaiki kualitas hidup dan memberikan dukungan psikologis pada penderita.

Penderita dan keluarga haruslah menjadi partner yang aktif dalam konteks *follow up* ini agar ia ingat akan jadwal *follow-up* dan harus segera melaporkan secara dini/segera (*early*) dan jelas – lengkap (*prompt*) semua keluhan dan gejala yang diketahuinya. Ada dua fase didalam sistim *follow up*, yaitu: Perawatan/penilaian lanjutan dari penyakitnya setelah mendapat pengobatan dan penilaian penderita secara keseluruhan.

Tujuan

Banyak dokter dan penderita menganggap tujuan utama dari *follow up* adalah deteksi akan adanya kekambuhan dan berharap dapat diterapi dengan baik. Memang risiko menderita keganasan

yang kedua pada organ yang sama atau organ lain adalah lebih tinggi pada orang yang pernah menderita kanker sebelumnya. Tetapi sebenarnya *follow up* mempunyai tujuan yang lebih luas, yaitu :

- merawat atau menilai hasil terapi dan mengatasi komplikasi terapi.
- mengenali adanya kekambuhan,
- mengenal adanya kanker baru,
- membimbing perubahan gaya hidup sehingga menurunkan risiko terjadinya kanker baru, seperti gaya hidup aktif, diet sehat, membatasi penggunaan alkohol, dan memiliki berat badan ideal (20-25 BMI),
- mengetahui dan selalu menganalisa seluruh keadaan penderita.

Pelaksanaan

Hal-hal yang Harus Di-*follow Up*

- Menilai secara keseluruhan penderita
- Pendekatan psikologis terhadap penderita sehingga penderita bisa merasakan pentingnya arti kunjungan kali ini. Hal hal yang harus ditanyakan adalah perasaan perasaan umum, seperti : nafsu makan – apakah tidurnya terganggu atau tidak- apakah dalam menjalankan pekerjaan sehari hari ada hambatan dan berat badan.
- Menilai adanya kekambuhan

- Menilai kekambuhan secara klinis (anamnesa, pemeriksaan fisik), pemeriksaan laboratorium, biomarker, dan pencitraan.

Pandya et. al. melaporkan dari 175 penderita dengan kanker payudara yang mengalami kekambuhan, 38% mempunyai keluhan, 18.3% ditemukan pada pemeriksaan diri sendiri oleh penderita, 19.4% ditemukan dengan pemeriksaan oleh dokter, 12% dengan kelainan pada pemeriksaan darah, 5.1% kelainan pada torak, 1.1% dengan kelainan mammogram. Jelas disini 75% kekambuhan dapat dideteksi secara klinis.

Kekambuhan terbanyak adalah timbulnya “*distant metastase*” keadaan ini sudah sangat jauh menurun setelah diberikannya terapi ajuvan sistemik, terbukti dari beberapa studi. Tempat metastase yang tersering adalah : tulang, paru (termasuk pleura), soft tissue, liver, CNS dan tempat lain, keadaan ini tak berubah dengan pemberian terapi ajuvan.

Pola kekambuhan untuk stadium I,II ataupun untuk stadium yang lebih lanjut adalah sama. Pencitraan dapat dilakukan secara periodik dan pada saat didapatkan keluhan. Lihat jadwal pelaksanaan kegiatan *follow up*.

Beberapa petanda tumor untuk kanker payudara sampai saat ini masih dalam penelitian yang mendalam atas kegunaannya dalam mendeteksi kekambuhan pada penderita-penderita yang

simptomatik. Petanda tumor untuk kanker payudara yang mungkin berguna adalah: CEA - Ca 15-3-MSA

- Menilai dan merawat akan hasil dan komplikasi pengobatan yang dinilai adalah hasil dan komplikasi pembedahan, terapi kemo, terapi radiasi, terapi hormon dll.

Komplikasi yang mungkin terjadi :

Pembedahan: infeksi-penumpukan seroma-nekrosis flap-edema lengan- perlunya mobilisasi dini dll

Terapi hormon: hot Flashes, vaginal discharge dan menstruasi yang tak teratur. Kejadian thromboemboli juga merupakan komplikasi yang mungkin terjadi. Penderita yang mendapat pengobatan tamoksifen harus mendapatkan evaluasi ginekologik setiap tahun secara periodik atas kemungkinannya terkena karsinoma endometrial. Sedangkan penderita yang menggunakan aromatase inhibitor dilakukan pemeriksaan BMD (*Bone Mineral Densitometry*) sebelum memulai pengobatan dan diulang secara periodik.

Kemoterapi: dini atau lambat (*late*)

Agenda Follow-up

Berikut ini adalah agenda *follow up* yang dianjurkan:

	Tahun pertama (dalam bulan)				Tahun ke 2-5 (bulan)	
	3	6	9	12	6	12

Anamnesa	X	X	X	X	X	X	X
Pemeriksaan fisik	X	X	X	X	X	X	X
Pemeriksaan foto Thorax		X		X	X	X	X
Pemeriksaan laboratorium, dan tumor marker		X		X	X	X	X
Bone Scan				X		X	X
USG liver				X		X	X
Breast Self Examination	X	X	X	X	X	X	X
CT scan kepala	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
PET Scan Whole Body				Y		Y	Y

Keterangan :

Y : bila ada keluhan

*Pemeriksaan Laboratorium : Darah Perifer Lengkap, fungsi liver

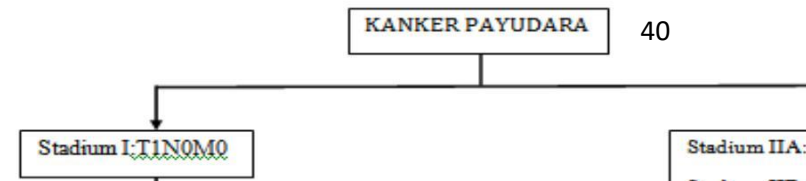
**Pemeriksaan tumor marker : Ca15.3, CEA, MSA

PROGNOSIS

sesudahnya Kesintasan Panduan 5 tahun Praktik stadium Klinis I (100%), stadium II (92%), stadium (tahunan) III (72%), stadium IV (22%)

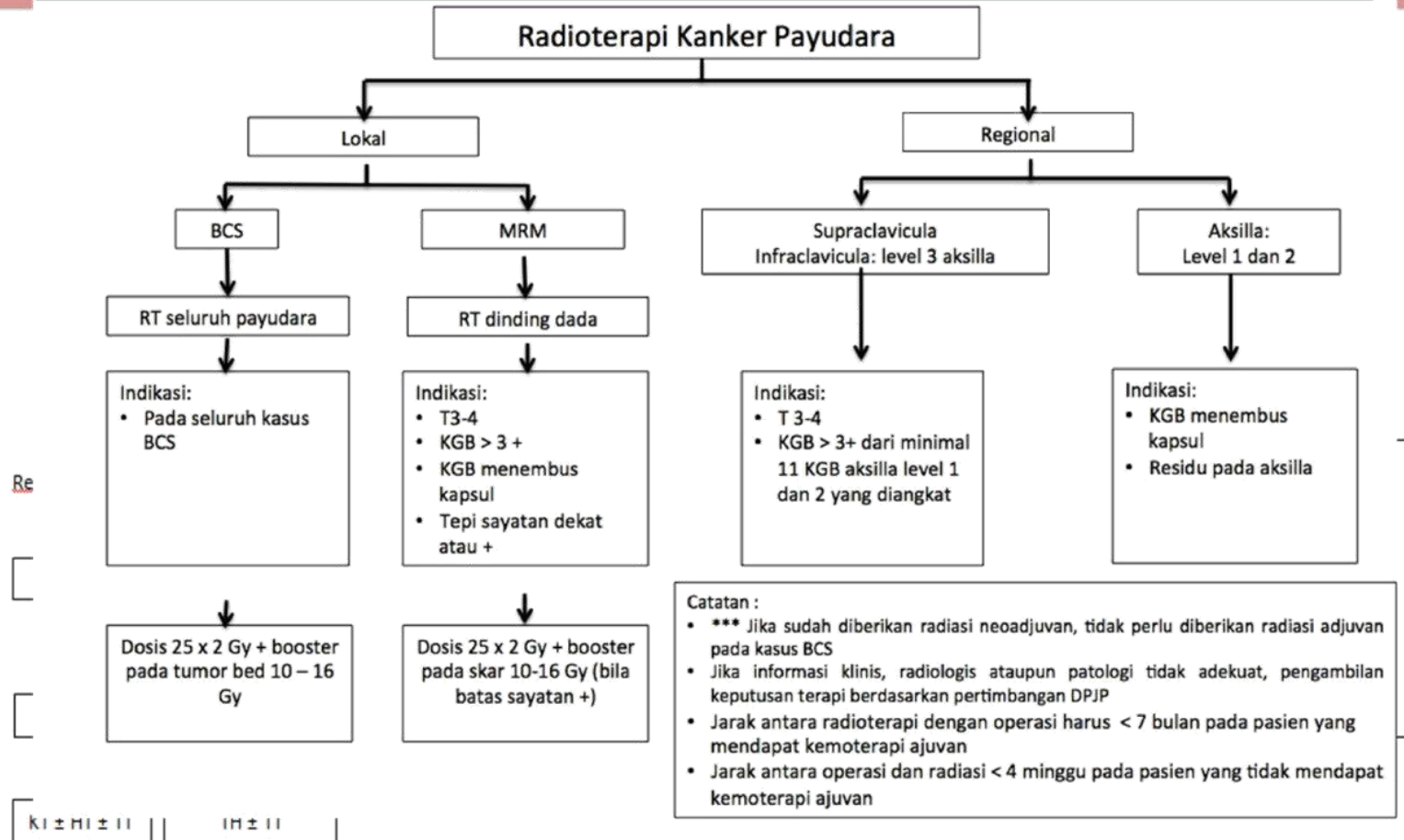


KANKER PAYUDARA





KANKER PAYUDARA



Daftar Pustaka

1. Suzanna E, Sirait T, Rahayu PS, Shalmon G, Anwar E, Andalusia R et al. Registrasi kanker berbasis rumah sakit di rumah sakit kanker "Dharmais"-pusat kanker nasional, 1993-2007. *Indonesian Journal of Cancer*. 2012;6: 1-12.
2. Screening in Chronic Diseases
3. Baines cj ,*The Canadian National Breast Screening Study. Why? What next? And so what?* *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):2107-12.
4. Schmidt.S,et al. Breast cancer risk assessment: use of complete pedigree information and the effect of misspecified ages at diagnosis of affected relatives. *Springer-Verlag* 1998:102:348-356
5. Haryono, Samuel J. 2012. *Kanker payudara familial: penelusuran gena predisposisi terwaris dan perhitungan risiko*. Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, 2012
6. Monica Morrow, Physical Examination of the Breast. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 25-28.
7. Senkus E, Kyriakides S, Liorca P, Portmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and Follow up. *Annals of Oncology*. 2013. 0. 1-17.
8. Kwon DS, Kelly CM, Ching CD. Invasive Breast Cancer. In: Feig BW, Ching CD. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. Lippicott William and Wilkin Fifth edition. 2012. Page 36.
9. NCCN Clinical Practice Guidline in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2016
10. Willet AM, Michell MJ, Lee MJR. Best Practice Diagnostic Guidlines for Patients Presenting with Breast Symtoms. RCPG, NHS, ABC, RCP, Breast Group, Association of Breast Surgery, Breakthrough Breast Cancer, RCN. November 2010.
11. Onlineavailable from:www.nationalbreastcancer.org/clinical-breast-exam.
12. Kim, Theodore, Armando E. Giuliano, and Gary H.Lyman. Lymphatic Mapping andSentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma: A Metaanalysis. *American Cancer Society*, 2005. Publish online 2 December 2005 in *Willer InterScience*.
13. Simmons, Rache M, Sharon M. Rosenbaum Smith, and Michael P. Osborne. Methylene Blue Dye as an Alternative to Isosulfan Blue Dye for Sentinel Node Localization. 2001. Blackwell Science Inc. *The Breast Journal*, Volume 7, Number 3, 2001 p.181-183.
14. Brahma, Bayu, Samuel J. Haryono, Ramadhan, Lenny Sari. Methylene Blue Dye as A Single Agent in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Initial Study of Cancer. Presented in 19thAsian Congress of Surgery & 1st SingHealth Surgical Congress.2013
15. Sanders, M. A.; Roland, L.; Sahoo, S. (2010). "Clinical Implications of Subcategorizing BI- RADS 4 Breast Lesions associated with Microcalcification: A RadiologyâPathology Correlation Study". *The Breast Journal*16 (1): 28–31. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00863.x. PMID 19929890. edit
16. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI- RADS Atlas). Reston, Va: © American College of Radiology; 2003
17. Pennant M1, Takwoingi Y, Pennant L, et al A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence.,*HealthTechnology Assess*.2010 Oct;14(50):1-103. doi: 10.3310/hta14500.
18. Goldhirsch1,*E. P. Winer2,A. S. Coates3R. D. Gelber4,M. Piccart-Gebhart5 , B. Thürlimann6 and H.-J. Senn7 Panel members†Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*Ann Oncol* (2013) doi: 10.1093/annonc/mdt303 First published online: August 4, 2013
19. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
20. Veronesi Umberto, C Natale, L Mariani, et.al. Twenty Year Follow Up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy For Early Breast Cancer. *MAssachusetts Medical Society*, October 17, 2002 .: 347.
21. Fisher B, Stewart A, Bryant J, et al. Twenty Year Follow-Up a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy Plus Irradiation For The Treatment of Invasive Breast Cancer.*New England Journal of Medicine*, Vol 347, No.16. October 17, 2002.
22. Litiere S, Werustky G, Fentiman Ian, et.al. Breast Conserveing Therapy versus Mastectomy for Stage I-II Breast Cancer: 20 Year Follow-Up of the EORTC 10801 phase 3 Randomised Trial.*Lancet Oncol* 2012 p. 412-419.
23. Fisher Bernard, Role of Science in the treatment of Breast Cancer When Tumor multicentricity is Present, *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1292-1298.
24. Citron, L. Marc, Donald A. Berry, et.al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal Clinical Oncology* 21:1431-1439. 2003.
25. Dang, Chau, Monica Fornier et.al. The Safety of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Transtuzumab in Her2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 26, No.8, March 10, 2008.
26. Jones, Stephen, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, et.al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin andCyclophosphamide: 7-Year Follow-

- Up of US Oncology. Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 27. No.8, March 10, 2009.
27. Citron, L. Marc, Donald A. Berry, et.al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal Clinical Oncology* 21:1431-1439. 2003.
 28. Dang, Chau, Monica Fornier et.al. The Safety of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Trastuzumab in Her2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 26, No.8, March 10, 2008.
 29. Jones, Stephen, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, et.al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology. Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 27. No.8, March 10, 2009.
 30. Bedognetti D, Sertoli RM, Pronzato P et al, Concurrent vs Sequential Adjuvant Chemotherapy and Hormone Therapy in Breast cancer :A Multicentre Randomized Phase III Trial. *JNCI*, Vol 103, Issue20, October 2011, 1529-1539.
 31. Burstein, Harold J. Ann Alexis Prestrud, et.al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 28 No.23 August 10, 2010.
 32. Love, Richard R., Nguyen Van Dinh, Tran Tu Quy, et.al. Survival After Adjuvant Mastectomy and Tamoxifen in Operable Breast Cancer In Premenopausal Woman. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 26. No.2 January 10, 2008.
 33. Fang, Lei, Zeinab Barekari, Bei Zhang, Zhiyong Liu, Xiaoyan Zhong. Targeted Therapy in Breast Cancer: What's New? *The European Journal of Medical Sciences*. Published June 27, 2011.
 34. Slamon, Dennis, Wolfgang Eiermann, Nicholas Robert, et.al. Adjuvant Trastuzumab in Her2-Positive Breast Cancer . *The New England Journal of Medicine*. Vol.365. No.14, October 6, 2011.
 35. Fang, Lei, Zeinab Barekari, Bei Zhang, Zhiyong Liu, Xiaoyan Zhong. Targeted Therapy in Breast Cancer: What's New? *The European Journal of Medical Sciences*. Published June 27, 2011.
 36. Romera, J.Lao, T.J. Puertolas Hernandez et.al. Update On Adjuvant Hormonal Treatment of Early Breast Cancer. *Springer Health Care*, January 27, 2011. Vol. 28 (Suppl.6) p.1-18.
 37. Dahabreh, Issa J., Helen Linardou, Fotios Siannis, George Fountzilas, Samuel Murray. Trastuzumab in the Adjuvant treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Oncologist* 2008, Vol.13: 620-630.
 38. Gennari A, Sormani MP, Prozanto P et al, HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracyclin in Early Breast Cancer : A pooled Analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 14-20
 39. Early breast cancer trialist'collaborative group. Effects of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10.801 women in 17 randomised trials. *Lancet Oncol* 2011; 378: 1707-1716.
 40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1233-1241.
 41. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Limbergen EV et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(4): 412-419.
 42. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB et al. ESTRO consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 3-10.
 43. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutger E et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(s5): 8-30.
 44. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, WObb J, Bennett SE et al. The role of internal mammary node radiation as part of modern breast cancer radiotherapy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016: article in press.
 45. Early breast cancer trialist'collaborative group. Effects of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Oncol* 2014; 383: 2127-2135.
 46. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB et al. ESTRO consensus guideline on target volume definition for elective radiation therapy for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 3-10.
 47. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutger E et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(s5): 8-30.
 48. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, WObb J, Bennett SE et al. The role of internal mammary node radiation as part of modern breast cancer radiotherapy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016: article in press.
 49. 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.
 50. 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.

51. Ryu S, Pugh SL, Gertzten PC. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Prac Radiat Oncol* 2014; 4: 76-81.
52. Sande TA, Ruenes R, Lund Ja et al. Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomized multicenter trial. *Radiother Oncol* 2009; 91: 261-266.
53. August DA, Huhmann MB, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33(5): 472-500.
54. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*.2005;9(suppl 2):S39-S50.
55. Donohue CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011; doi:10.155/2011/601434.
56. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Sleek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition- An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40
57. Cancer Cachexia Hub. About cancer cachexia [Internet]. 2014 [accessed 2014 Feb 14]. Available from: <http://www.cancercachexia.com/about-cancer-cachexia>
58. Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer. 36th ESPEN Congress 2014
59. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*.1991;325(8):525-32.
60. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, Wu ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol*.2006;12(15):2441-4.
61. 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
62. Arends J. Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy. ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: http://nutrition.com/mod_III/TOPIC26/m_264.pdf
63. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care* 2010;16:129-37
64. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010;2:27-38
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Choudry HA, Pan M, Karinch AM, Souba WW. Branched-chain amino acid-enriched nutritional support in surgical and cancer patients. *J Nutr* 2006;136: 314S-318S.
69. 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.
70. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immuno-metabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002;132(5):805-814.
71. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*. 1992;112(1):56-67.
72. de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Aller R. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1505-1508.
73. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):323-332.
74. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000;130:396S-402S.
75. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2016
76. 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
77. August DA, Huhmann MB, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33(5): 472-500.Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer. 36th ESPEN Congress 2014
78. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Sleek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40
79. Evan WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
80. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95

81. 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.
82. 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.
83. 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
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Ruiz GV, Lopez-Briz E, Corbonell Sanchis R, Gonzavez Paraes JL, Bort-Marti S. Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review). *The Cochrane Library* 2013, issue 3
88. Arends J. Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy. ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: http://nutrition.com/mod_III/TOPI26/m_264.pdf
89. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care* 2010;16:129-37
90. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010;2:27-38
91. 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.
92. Wiser W, Berger A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology* 2005;19:1-14; Ettinger DS, Kloth DD, Noonan K, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Antiemesis. Version 2:2006
93. Tulaar ABM, Wahyuni L.K, Nuhonni S.A., et al. Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas. Jakarta: Perdosri; 2015. p.13-7; 339-79.
94. Wahyuni LK, Tulaar ABM. Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Perdosri; 2014. p. 95-6.
95. Nuhonni, S.A, Indriani, et.al. Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas Pada Kanker. Jakarta: Perdosri; 2014. P. 9-33
96. Campbell KL, Pusic AL, Zucker DS, McNeely ML, Binkley JM, Chevillle AL, et al. A prospective Model of Care for Breast Cancer Rehabilitation. *Function. Cancer*. 2012;118:2300-11.
97. 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. 2879-81.
98. Black JF. Cancer and Rehabilitation. 2013 March 19. [cited 2014 Sept 10] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/320261-overview>
99. 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. 1167.
100. Kevorkian CG. History of cancer rehabilitation. In: Stubblefield DM, O'dell MW. Cancer Rehabilitation, Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 8.
101. Stubblefield DM, O'dell M, Tuohy MS. Savodnik A. Postsurgical rehabilitation in cancer. In: Stubblefield DM, O'dell MW. Cancer Rehabilitation, Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 813-23.
102. The British Pain Society. Cancer pain management. London: The British Pain Society; 2010. p. 7-8.
103. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Control of pain in adult with cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guideline Network; 2008. p. 14.
104. 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.
105. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment (review). The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons, Ltd; 2010. p. 6-16.
106. 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.
107. Box RC, Reul-Hirce HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Shoulder movement after breast cancer surgery : result of a randomised controlled study of postoperative physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;75:35-50.
108. Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, Marchetti MR, Bonifacino A, et al. Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012;48:601-11.

109. Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercise following surgery for breast cancer : a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90:263-71.
110. Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, McNeely ML. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation. *Cancer.* 2012;118:2312-24.
111. National Cancer Institute. Lymphedema. 2014 March 18. [cited 2014 July 11]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/healthprofessional/page2>.
112. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International consensus. London: Medical Education Partnership; 2006. p. 23.
113. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer.* 2002;95(11):2260-7.
114. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med.* 2009;361(7):664-73.
115. Schmitz KH, Troxel AB, Grant LL, Cheville A, Bryan CJ, Gross CR, et al. Physical activity and lymphedema (The PAL Trial): Assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clinical Trials.* 2009;30(3):233-45.
116. Wahyuni LK, Tulaar ABM. Cedera medula spinalis (Spinal cord injury - SCI). Dalam: *Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik Dan Rehabilitasi.* Jakarta: Perdosri; 2012. p. 10-4.
117. Wahyuni LK, Tulaar ABM. Sindroma Dekondisi. Dalam: *Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik Dan Rehabilitasi.* Jakarta: Perdosri; 2012. p. 226-39.
118. Black JF. Cancer and Rehabilitation. 2013 March 19. [cited 2013 Sept 10] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/320261-overview>.
119. Kevorkian CG. History of Cancer Rehabilitation. In: Stubblefield DM, O'dell M. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice.* New York: demosMedical; 2009. p. 8.
120. Stubblefield DM, O'dell M, Tuohy MS, Savodnik A. Postsurgical Rehabilitation in Cancer. In: Stubblefield DM, O'dell M. *Cancer Rehabilitation, Principles and Practice.* New York: demosMedical; 2009. p. 813-23.
121. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; p. 6-16.
122. Lacomba TM, Goni ZA, Merino PD. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340;b5396
123. National Cancer Institute. Lymphedema. 2014 March 18. [cited 2014 July 11] Available from:
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/lymphedema/healthprofessional/page2>.
124. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009;361(7):664-73.
125. Schmitz KH, Troxel A, Cheville A, et al. Physical Activity and Lymphedema (The PAL Trial): Assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemp Clinical Trials.* NIH-PA 2009;30(3):233-245.
126. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002;95(11):2260-7.
127. national cancer institute <http://m.cancer.gov/topics/factsheets/followup> follow up care after cancer treatment (cited 17/05/2010), diambil 30 agustus 2014.
128. universitas twente, NL , <http://www.utwente.nl/mb/htsr/QR%20Code%20%28downloads%29/2011/SMDM%20Chicago%202011/optimization%20breast%20cancer%20follow-up>, optimization of breast cancer follow up, diambil tgl 30 agustus 2014
129. Pandey M, Thomas BC, SreeRekha P, et al, Quality of life determinants in women with breast cancer undergoing treatment with curative intent. *World J Surg Oncol.* 2005 Sep 27;3:63.