



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/88/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
OSTEOSARKOMA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;

b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Perhimpunan Dokter Spesialis Orthopaedi dan Traumatologi Indonesia Nomor 346/SKP/X/18/ZNH tanggal 02 Oktober 2018.

MEMUTUSKAN:

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

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

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma, yang selanjutnya disebut PNPK Osteosarkoma merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Osteosarkoma sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Osteosarkoma sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Osteosarkoma sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Osteosarkoma dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, Gubernur, dan Bupati/Wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Osteosarkoma dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 19 Februari 2019

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
NOMOR HK.01.07/MENKES/88/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
OSTEOSARKOMA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Osteosarkoma adalah tumor ganas tulang primer yang berasal dari sel mesenkimal primitif yang memproduksi tulang dan matriks osteoid. Osteosarkoma merupakan tumor ganas tulang primer non *hemopoetik* yang paling sering ditemukan. Insiden osteosarkoma pada semua populasi menurut WHO sekitar 4-5 per 1.000.000 penduduk. Perkiraan insiden osteosarkoma meningkat menjadi 8-11 per 1.000.000 penduduk per tahun pada usia 15-19 tahun. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo terdapat 219 kasus (16.8 kasus/tahun) dalam kurun waktu 13 tahun (1995-2007) yang merupakan jumlah terbanyak dari seluruh keganasan tulang (70,59%) dengan distribusi terbanyak pada dekade ke-2.

Osteosarkoma konvensional lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dengan perbandingan 3:2. Hal ini bisa disebabkan masa pertumbuhan tulang pada pria lebih lama daripada wanita. Tumor ini paling sering diderita oleh anak-anak usia dekade ke-2 kehidupan, lebih dari 60% pada pasien kurang dari 25 tahun. Insiden osteosarkoma dapat meningkat kembali pada usia di atas 60 tahun, sehingga penyakit ini disebut juga memiliki distribusi yang bersifat bimodal.

Dahulu osteosarkoma memiliki prognosis yang buruk dengan kesintasan sekitar 20%, meskipun untuk osteosarkoma yang masih terlokalisir. Perkembangan kemoterapi dan teknik operasi mampu menurunkan morbiditas dan meningkatkan kesintasan secara signifikan, dengan kesintasan 5 tahun dapat mencapai diatas 60%.

Penegakan diagnosis penyakit ini membutuhkan ketrampilan dan sarana yang tidak sederhana dan memerlukan pendekatan multidisiplin kedokteran. Penanganan penyakit ini membutuhkan kerja sama yang erat dan terpadu. Penemuan osteosarkoma pada stadium terlokalisir akan sangat membantu penderita, dan penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya.

Diagnosis dan penatalaksanaan osteosarkoma memerlukan pendekatan multidisiplin; sementara itu belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan diagnostik dan terapi yang komprehensif. Selain itu terdapat kesenjangan fasilitas dan sumber daya manusia dari berbagai fasilitas/institusi layanan kesehatan di Indonesia. Atas dasar permasalahan tersebut diperlukan panduan diagnostik dan penatalaksanaan osteosarkoma, agar masing masing fasilitas kesehatan dapat berperan optimal dan menghasilkan keluaran onkologi dan fungsional yang baik.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran Pustaka

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

B. Telaah Kritis

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

C. Peringkat Bukti

Peringkat bukti yang digunakan adalah:

1. Level I A: metaanalisis, uji klinis
2. Level I B: Uji klinis yang besar dengan validitas yang baik IC *all or none*
3. Level II : uji klinis tidak terandomisasi
4. Level III : studi observasional (kohort,kasus control)
5. Level IV : konsensus dan pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat di atas dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

1. Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level I A atau I C
2. Rekomendasi B bila berdasar pada bukti level II
3. Rekomendasi C bila berdasar pada bukti level III
4. Rekomendasi D bila berdasar pada bukti level IV

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Epidemiologi

Osteosarkoma adalah keganasan tulang primer yang tersering pada kelompok anak-anak dan dewasa muda. Insidensi osteosarkoma menunjukkan sifat bimodal, yaitu kasus osteosarkoma sering dijumpai pada kelompok umur anak-anak dan dewasa muda, selanjutnya menurun pada kelompok umur lebih tua, dan meningkat kembali pada kelompok umur di atas 65 tahun. Osteosarkoma lebih sering ditemukan pada lelaki daripada wanita dengan perbandingan

Lokasi yang menjadi predileksi osteosarkoma adalah femur distal dan tibia proksimal diikuti oleh humerus proksimal. Osteosarkoma muncul terutama pada daerah metafisis tulang panjang dengan rasio pertumbuhan yang cepat meskipun tidak menutup kemungkinan dapat terjadi pada semua tulang.

B. Faktor risiko

Menurut *Fuchs* dan *Pritchard* (2002) osteosarkoma dapat disebabkan oleh beberapa faktor :

1. Senyawa kimia : Senyawa antrasiklin dan senyawa pengalkil, *beryllium* dan *methylocholanthrene* merupakan senyawa yang dapat menyebabkan perubahan genetik
2. Virus : Rous sarcoma virus yang mengandung gen V-Src yang merupakan proto-onkogen, virus FBJ yang mengandung proto-onkogen c-Fos yang menyebabkan kurang responsif terhadap kemoterapi.
3. Radiasi, dihubungkan dengan osteosarkoma sekunder pada orang yang pernah mendapatkan radiasi untuk terapi kanker.
4. Penyakit lain : *Paget's disease*, osteomielitis kronis, osteochondroma, poliostotik displasia fibrosis, eksostosis herediter multipel dll.
5. Genetik : Sindroma Li-Fraumeni, retinoblastoma, sindrom Werner, Rothmund-Thomson, bloom.

Aspek molekuler / genetik

Perubahan genetik yang paling penting pada osteosarkoma adalah *loss of heterozygosity* dari gen retinoblastoma (RB) yang merupakan tumor suppressor. TGF- β yang merupakan faktor pertumbuhan ditemukan dalam level yang tinggi pada osteosarkoma high-grade dan dikenal dapat menghambat produksi gen-RB.

Mutasi P53 (gen tumor supresor) juga dihubungkan dengan osteosarkoma. *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (Her-2 atau Erb-2) adalah aspek molekuler lain yang dihubungkan dengan osteosarkoma. Over ekspresi Her-2 dihubungkan dengan agresivitas tumor, dan peningkatan potensial metastatis, rekurensi yang memendek, dan kesintasan yang lebih buruk.

P-Glycoprotein sebagai mediator *multi-drug resistance* pada sel tumor dan VEGF dilaporkan berhubungan dengan prognosis osteosarkoma.

C. Diagnosis

Ditegaskan berdasarkan anamnesis (usia umumnya muda, adanya keluhan nyeri), pemeriksaan fisik (lokalisasi, besar tumor), dan pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Dari anamnesis dapat ditemukan tanda dan gejala, antar lain nyeri local yang semakin progresif (yang awalnya ringan dan intermiten namun lama kelamaan menjadi semakin hebat dan menetap. Sementara pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan edema, keterbatasan gerak, penurunan berat badan, anemia, dan fraktur.

2. Pemeriksaan Penunjang

a. Radiografi konvensional

Merupakan pemeriksaan radiologi pertama pada kasus-kasus osteosarkoma.

- 1) Osteosarkoma konvensional menunjukkan lesi litik mothaten atau permeatif, lesi blastik, destruksi korteks, reaksi periosteal tipe agresif (segitiga Codman, *sunburst*, *haironend*), massa jaringan lunak, dan formasi matriks (osteoid maupun campuran osteoid dan

khondroid).

- 2) Osteosarkoma parosteal menunjukkan massa eksofitik berlobulasi dengan kalsifikasi sentral berdensitas tinggi, berlokasi di dekat tulang, kadang disertai gambaran *string sign*. Osteosarkoma periosteal memperlihatkan massa jaringan lunak dengan reaksi periosteal perpendikuler, erosikortikal, dan penebalan korteks.
- 3) *High grade surface* osteosarkoma menunjukkan ossifikasi berdensitas tinggi, reaksi periosteal, erosi dan penebalan korteks. Dapat juga ditemukan *invasi intramedular*.
- 4) Osteosarkoma telangi ektatik memperlihatkan lesi litik geografik ekspansila simetrik, tepi sklerotik minimal dan destruksi korteks yang menunjukkan pola pertumbuhan agresif. Dapat ditemukan fraktur patologik dan matriks osteoid minimal.
- 5) *Small cell* osteosarkoma memperlihatkan lesi litik permeatif, destruksi korteks, massa jaringan lunak, reaksi periosteal, serta kalsifikasi matriks osteoid.
- 6) *Low grade central* osteosarkoma memperlihatkan lesi litik destruktif ekspansil, disrupsi korteks, massa jaringan lunak dan reaksi periosteal.

Pasca-kemoterapi, radiografi konvensional dapat digunakan untuk menilai pengurangan ukuran massa, penambahan ossifikasi, dan pembentukan peripheral bonyshell. Foto x-ray thorax proyeksi AP / PA, untuk melihat adanya metastasis paru dengan ukuran yang cukup besar.

b. *Computed Tomography (CT)*

CT-scan dapat berguna untuk memperlihatkan detail lesi pada tulang kompleks dan mendeteksi matriks ossifikasi minimal. Selain itu dapat digunakan untuk mendeteksi metastasis paru. Kegunaan lain dari CT-scan adalah tuntunan biopsi tulang (*CT guided bone biopsy*). CT-scan thoraks berguna untuk mengidentifikasi adanya metastasis mikro pada paru dan organ thoraks.

c. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI merupakan modalitas terpilih untuk evaluasi ekstensi lokal tumor dan membantu menentukan manajemen bedah yang paling sesuai. MRI dapat menilai perluasan massa keintramedular (ekstensi longitudinal, keterlibatan epifisis, skiplesion), perluasan massa ke jaringan lunak sekitarnya dan intra-artikular, serta keterlibatan struktur neurovaskular. Pemberian kontras gadolinium dapat memperlihatkan kanalisasi lesi, invasi vaskular, dan area kistik atau nekrotik. Penilaian batas sayatan diperoleh dari jaringan intra-medulari segmen tulang proksimal.

Pasca-kemoterapi, MRI digunakan untuk menilai ekstensi massa dan penambahan komponen nekrotik intra-massa. *Dynamic MRI* juga dapat digunakan untuk menilai respon pasca-kemoterapi.

d. Kedokteran Nuklir

Bone scintigraphy digunakan untuk menunjukkan suatu skip metastasis atau suatu osteosarkoma multi-sentrik dan penyakit sistemik.

e. Biopsi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan menggunakan biopsi jarum halus (*fine needle aspiration biopsy* - FNAB) atau dengan *core biopsy* bila hasil FNAB inkonklusif. FNAB mempunyai ketepatan diagnosis antara 70-90%.

Penilaian skor Huvos untuk mengevaluasi secara histologis respons kemoterapi neo-adjuvant. Pemeriksaan ini memerlukan minimal 20 *coupe*. Penilaian dilakukan secara semi-kuantitatif dengan membandingkan luasnya area nekrosis terhadap sisa tumor :

- 1) Grade1 : sedikit atau tidak ada nekrosis (0-50%)
- 2) Grade2 : nekrosis >50 - <90%
- 3) Grade3 : nekrosis 90-99%
- 4) Grade4 : nekrosis 100%

Penilaian batas sayatan diperoleh dari jaringan intra-medulari segmen tulang proksimal.

f. Pemeriksaan lainnya

Pemeriksaan lainnya sebagai penunjang, adalah fungsi organ-organ sebagai persiapan operasi, radiasi maupun kemoterapi. Khususnya kemoterapi merupakan pemberian sitostatika, bersifat sistemik baik khasiat maupun efek samping, sehingga fungsi organ-organ harus baik.

Disamping itu juga diperiksa adanya komorbiditas yang aktif, sehingga harus diobati, atau dicari jalan keluarnya sehingga penderita tidak mendapat efek samping yang berat, bahkan dapat menyebabkan morbiditas, bahkan mungkin mortalitas pada waktu terekspose kemoterapi (*treatment related morbidity / mortality*).

Pemeriksaan tersebut : fungsi paru, fungsi jantung (*echo*), fungsi liver , darah lengkap, termasuk hemostasis, *D-Dimer*, fungsi ginjal, elektrolit, dan LDH sebagai cermin adanya kerusakan sel yang dapat digunakan sebagai prognosis. Pada waktu tindakan, fungsi organ yang relevan harus dapat toleran terhadap tindakan tersebut.

D. Klasifikasi histologi dan stadium

1. Klasifikasi histologi

Terdapat 3 jenis sub tipe secara histologi :

a. *Intramedullary*

- 1) *High - grade intra-medullary osteosarkoma*
- 2) *Low - grade intramedullary osteosarkoma*

b. *Surface*

- 1) *Parosteal osteosarkomas*
- 2) *Periosteal osteosarkomas*
- 3) *High -gradesurfaceosteosarkoma*

c. *Extraskkeletal*

2. Penentuan stadium

Terdapat 2 jenis klasifikasi stadium, yaitu berdasarkan *Musculo-skeletal Tumor Society (MSTS)* untuk stratifikasi tumor berdasarkan derajat dan ekstensi local serta stadium berdasarkan

American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi ke-7.

Sistem Klasifikasi Stadium MSTS (Enneking) :

- a. IA : derajat keganasan rendah, lokasi intra-kompartemen, tanpa metastasis.
- b. IB : derajat keganasan rendah, lokasi ekstra-kompartemen, tanpa metastasis.
- c. IIA : derajat keganasan tinggi, lokasi intra-kompartemen, tanpa metastasis.
- d. IIB : derajat keganasan tinggi, lokasi ekstra-kompartemen, tanpa metastasis.
- e. III : ditemukan adanya metastasis.

Sistem klasifikasi AJCC edisi ke-7 :

- a. IA : derajat keganasan rendah, ukuran ≤ 8 .
- b. IB : derajat keganasan rendah, ukuran > 8 atau adanya diskontinuitas.
- c. IIA : derajat keganasan tinggi, ukuran ≤ 8 .
- d. IIB : derajat keganasan tinggi, ukuran > 8 .
- e. III : derajat keganasan tinggi, adanya diskontinuitas.
- f. IVA : metastasis paru.
- g. IVB : metastasis lain.

E. Prognosis

Beberapa faktor yang menentukan prognosis pada pasien osteosarkoma

1. Terkait tumor : Lokasi tumor, ukuran tumor, histopatologi (*high grade, low grade*), luasnya (infiltratif, kelenjar regional, metastasis lokal, atau jauh), respon terhadap pengobatan, respon histologi terhadap kemoterapi (Huvos), tipe dan margin operasi, ALP dan LDH level : menggambarkan luasnya lesi, *D-dimer* (hiperkoagulasi).
2. Terkait pasien : *usia, status gizi (BMI), performance status*, komorbiditas (mis. TB, hepatitis, gagal ginjal, gagal jantung).
3. Terkait terapi : diagnosis terlambat dan terapi, pengalaman tenaga medis (operasi, kemoterapi, radiasi, dan suportif terapi), fasilitas kurang (tenaga dan alat).

F. Tata laksana

Tata laksana osteosarkoma meliputi pembedahan penyelamatan ekstremitas / *limb salvage surgery* (LSS) atau amputasi bila terdapat kontraindikasi LSS, kemoterapi dengan atau tanpa radioterapi yang diberikan konkuren ataupun sekuensial sesuai indikasi.

Bila tata laksana pasien osteosarkoma hanya dengan pembedahan amputasi saja (tanpa adjuvan kemoterapi), kesintasan 5 tahun hanya berkisar antara 10-20%. Pemberian kemoterapi neoadjuvan, adjuvan, atau kombinasi keduanya di samping pembedahan LSS maupun amputasi meningkatkan kesintasan 5 tahun mencapai 75-80%.

1. Pembedahan

a. *Limb salvage surgery*

LSS merupakan suatu prosedur pembedahan yang dilakukan untuk menghilangkan tumor, pada ekstremitas dengan tujuan untuk menyelamatkan ekstremitas. Prosedur LSS merupakan tindakan yang terdiri dari pengangkatan tumor tulang atau sarkoma jaringan lunak secara *en-bloc* dan rekonstruksi defek tulang atau sendi dengan megaprotesis (endoprotesis), *biological reconstruction* (*massive bone graft* baik *auto* maupun *allograft*) atau kombinasi megaprotesis dan *bone graft*.

Dalam melakukan tindakan LSS harus dipertimbangkan hal-hal sebagai berikut :

- 1) Rekurensinya dan kesintasan pasien tidak lebih buruk dari pada amputasi.
- 2) Prosedur yang dilakukan tidak boleh menunda terapi adjuvant.
- 3) Fungsi ekstremitas harus lebih baik dari amputasi. Fungsi ekstremitas pasca-rekonstruksi harus mencapai functional outcome yang baik, mengurangi morbiditas jangka panjang dan mengurangi / meminimalkan perlunya pembedahan tambahan.
- 4) Rekonstruksi yang dilakukan tidak boleh menimbulkan komplikasi yang membutuhkan pembedahan berikutnya atau hospitalisasi yang berulang-ulang.

LSS adalah prosedur pembedahan osteosarkoma secara *en block* (eksisi luas secara *en block*) dan rekonstruksi defek tulang dengan tujuan mempertahankan fungsi semaksimal mungkin. Tata laksana osteosarkoma dengan cara LSS harus didahului pemberian 3 siklus kemoterapi neoadjuvan (bisa 4 siklus pemberian) terlebih dahulu. Jika setelah kemoterapi neoadjuvan ukuran tumor mengecil tanpa keterlibatan struktur neuro-vaskuler utama (sesuai indikasi LSS) dan didukung oleh pemeriksaan radiologi MRI (*restaging*), prosedur pembedahan penyelamatan ekstremitas LSS dapat dilakukan. Sebaliknya, bila terjadi pertumbuhan tumor yang progresif disertai keterlibatan struktur neuro-vaskuler utama atau ekstensi jaringan lunak yang sangat luas, prosedur amputasi menjadi pilihan utama pembedahan.

Pasca-pembedahan LSS, pasien dipersiapkan untuk pemberian kemoterapi adjuvan 3 siklus atau lebih dengan regimen yang sama (bila hasil Huvos minimal 3); bila hasil Huvos kurang dari atau sama dengan 2, regimen kemoterapinya diganti dengan obat anti kanker lainnya (*second line*).

Tindakan LSS dikontraindikasikan bila: terdapat keterlibatan struktur pembuluh darah dan saraf utama, fraktur patologis (kontra-indikasi relatif), biopsi dengan kontaminasi tumor yang luas, infeksi serta ekstensi tumor ke jaringan lunak yang sangat luas

a) *Limb salvage surgery* dengan megaprostesis

Megaprostesis adalah alat yang terbuat dari logam yang didesain sebagai pengganti segmen tulang dan atau sendi pada defek tulang yang terjadi pasca-reseksi. Penggunaan megaprostesis, memungkinkan pasien lebih cepat pulih dan lebih awal menjalani rehabilitasi dan *weight bearing*. Dalam dua minggu pasca-operasi latihan isometrik atau *non-bending exercise* dapat dimulai. Dalam periode dua minggu pasien sudah berjalan *weight bearing* sesuai dengan toleransi pasien. Pembedahan LSS

dengan megaprostesis merupakan metode pilihan utama penyelamatan ekstremitas. Bila tidak tersedia, pembedahan LSS dapat dilakukan dengan metode alternatif lain yaitu salah satu metode *biological reconstruction* atau kombinasi *biological reconstruction* dengan endoprotesis.

b) *Limb salvage surgery* dengan *biological reconstruction*

Biological reconstruction adalah metode rekonstruksi yang ditandai dengan integrasi autograft dan atau proses inisiasi pembentukan tulang secara *de novo* pada rekonstruksi defek tulang atau sendi. Dalam ruang lingkup onkologi ortopaedi, *biological reconstruction* diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu: 1). transplantasi tulang yang *vital-vascularized* atau *non-vascularized autograft*, 2). implantasi tulang non-vital berupa *extracorporeal devitalized autograft (allograft)*, dan 3). sintesis tulang secara *de novo* dengan *distraction osteogenesis*. Pendekatan LSS dengan metode *biological reconstruction* dapat dilakukan dengan menggunakan teknik *extracorporeal irradiation (ECI) autograft*, *pasteurized autograft*, *massive allograft* (donor tulang), serta *free microvascular bone transfer*.

(1) *Limb salvage surgery* dengan *allograft*

Massive allograft merupakan salah satu metode *biological reconstruction* yang sering digunakan pada defek yang besar. Secara umum inkorporasi tulang *allograft* lebih lambat dan tidak sempurna *autograft*. *Fresh allograft* mencetuskan respons imunologi yang berdampak pada resorpsi yang agresif pada jaringan yang ditransplantasikan serta mengurangi aktivitas biologisnya.

Penggunaan *massive allograft* mempunyai kelebihan /keuntungan: dapat mengembalikan *bone stock* yang mampu menahan beban mekanik, memungkinkan perlekatan jaringan lunak sekitarnya (ligamen dan otot-otot), dan mempunyai

potensi untuk menyatu dengan tulang pejamu (*union*). Beberapa keterbatasan / kekurangan penggunaan *massive allograft*, yaitu: 1). sangat terbatasnya jumlah donor tulang, oleh karena belum diterimanya konsep donasi tulang secara luas oleh masyarakat di negara-negara Asia khususnya di Indonesia, 2). adanya kemungkinan transmisi penyakit dari donor kepada resipien (walaupun dapat diabaikan dengan proses skrining dan prosedur sterilisasi), 3). respons imunologi (reaksi penolakan) dari pejamu terhadap *massive allograft*. Ketersediaan *massive allograft* di Indonesia sangat terbatas sekali dikarenakan sangat sedikit orang yang bersedia mendonasikan badannya setelah meninggal dunia. Fasilitas bank jaringan yang melakukan pengelolaan *massive allograft* saat ini di bank jaringan Rumah sakit dr. Soetomo Surabaya.

(2) *Limb salvage surgery* dengan *extracorporeal irradiation (ECI) autograft*

Pada LSS dengan metode ECI dilakukan reseksi dan reimplantasi tulang *autograft* pasca devitalisasi tumor dengan *extracorporeal irradiation*. Berbagai metode devitalisasi *extracorporeal autograft* lain yang dikenal adalah *autoclave*, pasteurisasi, penggunaan *liquid nitrogen*, *boiling* (merebus) dan *steam sterilization*.

Di antara semua prosedur devitalisasi, metode devitalisasi dengan radiasi mempunyai keunggulan dalam hal preservasi integritas matriks kolagen dan protein osteoinduktif intrinsik. Akan tetapi devitalisasi dengan radiasi dosis tinggi juga menunjukkan pengaruh negatif terhadap kekuatan mekanik tulang. Seperti halnya *massive allograft*, *extracorporeal irradiation autograft* juga memberikan struktur rangka dengan kekuatan mekanik serta mengalami proses *slow creeping substitution*.

Dosis radiasi yang digunakan pada *extracorporeal irradiation* antara 30 sampai 300 Gy. Dosis tersebut bersifat letal bagi sel tumor dan *autograft* tulang. Selanjutnya tulang *autograft* pasca-ECI dapat digunakan untuk merekonstruksi defek tulang dan sendi. Saat ini dosis radiasi 50 Gy per fraksi tunggal menyebabkan kematian 100% sel tumor dan mencegah rekurensi lokal.

Metode ECI sebagai salah satu alternatif pada LSS mempunyai keuntungan, sebagai berikut: 1). besarnya dosis radiasi yang adekuat dapat diberikan pada segmen tulang *autograft* tanpa menyebabkan bahaya radiasi pada jaringan sekitarnya; 2). merupakan metode mudah dan murah dibandingkan megaprotesis dan *allograft*; 3). ukuran dan bentuk graft sesuai dengan kebutuhan (*matching*); 4). hampir semua tendon dan ligamen serta otot dapat diinsersikan ke tempatnya semula 5). pada ECI *autograft* tidak diperlukan bank jaringan yang mahal dan kompleks serta dapat dilakukan pada institusi yang mempunyai fasilitas radiasi / berdekatan dengan lokasi fasilitas tersebut; dan 6). risiko kontaminasi lebih rendah bila dibandingkan *allograft*, yang terjadi pada saat pengambilan donor (*harvesting*), *processing*, dan penyimpanan serta tidak ada risiko transmisi infeksi dan respons imunologi, yang dapat mengganggu integrasi graft dengan pejamu. Prosedur *extracorporeal irradiation* hanya dapat dilakukan di BATAN (Badan Tenaga Nuklir) Serpong.

c) *Limb salvage surgery* dengan metode lainnya

Metode LSS lainnya dilakukan pada osteosarkoma yang mengenai tulang *expandable* seperti fibula proksimal, ulna distal, ilium dengan indikasi *pelvic resection* tipe I, costae yang di indikasikan untuk reseksi tanpa rekonstruksi. Pada ekstremitas dengan defek tulang

masif yang tidak memungkinkan dilakukan rekonstruksi dengan megaprostesis atau *biological reconstruction*, seperti defek tulang pada tibia atau distal femur, rekonstruksi artrodesis dapat dilakukan dengan IM *nail* atau *plate* dengan *bone cement* atau disesuaikan dengan fasilitas yang tersedia di RS setempat.

Lesi metastasis osteosarkoma diklasifikasikan sebagai lesi *resectable* dan *un-resectable*. Pada pasien osteosarkoma dengan lesi metastasis *resectable* (metastasis paru, visceral), tata laksana tumor primernya sama seperti dengan tata laksana osteosarkoma tanpa metastasis dan pengangkatan lesi metastasisnya (*metastasectomy*). Metastasis ke organ lain bukanlah kontraindikasi untuk LSS. Pada lesi metastasis *unresectable* dilakukan kemoterapi patiatif, radioterapi dan evaluasi tumor primer untuk dilakukan prosedur LSS atau amputasi sesuai dengan indikasinya.

Amputasi

Amputasi pada osteosarkoma di indikasikan bila persyaratan LSS di atas tidak terpenuhi. Pada kasus osteosarkoma yang tidak memungkinkan pemberian kemoterapi neoadjuvan (seperti pada osteosarkoma yang disertai ulkus, perdarahan, atau ukuran yang sangat besar), pembedahan amputasi (disartikulasi) dilakukan terlebih dahulu dan dilanjutkan dengan pemberian kemoterapi adjuvant 3 siklus.

2. Kemoterapi

Osteosarkoma merupakan salah satu dari tumor solid yang memberikan respons terhadap kemoterapi atau kemoterapi terbukti bermanfaat pada tata laksana osteosarkoma. Pemberian kemoterapi berguna untuk mengontrol mikro metastasis, memungkinkan penilaian respons kemoterapi secara histopatologi (Huvos), memungkinkan perencanaan LSS serta memudahkan tindakan reseksi tumor pada saat tindakan LSS.

Ketentuan umum:

- a. Karena kemoterapi adalah terapi sistemik, akan memengaruhi dan dipengaruhi organ-organ lain. Pemberian kemoterapi dilakukan oleh dokter spesialis anak, spesialis penyakit dalam yang telah menjalani pendidikan onkologi medis atau pelatihan singkat onkologi medis bersertifikat.
- b. *Performance status* 0,1 (WHO), fungsi organ-organ (jantung, paru, liver, ginjal) baik. Komorbid infeksi, tuberkulosis TBC, hepatitis B dan C: bila ada diobati.

Pasca kemoterapi: evaluasi respons terapi yang terukur: klinis (diameter, vaskularisasi), radiologi, darah perifer lengkap, alkali fosfatase (ALP), laktat dehidrogenase (LDH), ureum-kreatinin dan fungsi organ lain yang terkait.

- c. Kemoterapi neoadjuvan diberikan 2-4 siklus, selanjutnya dikonsultasikan kepada ahli orthopaedi onkologi. Penilaian respons kemoterapi neoadjuvan dilakukan secara klinis (diameter, vaskularisasi), darah perifer lengkap, alkali fosfatase (ALP), laktat dehidrogenase (LDH), ureum-kreatinin dan fungsi organ lain yang terkait serta radiologi (foto x-ray dan MRI lokasi osteosarkoma, x-ray thoraks).

Penilaian respons kemoterapi secara histopatologi (berdasarkan kriteria HUVOS) dilakukan melalui pemeriksaan jaringan osteosarkoma pasca-pembedahan LSS atau amputasi. Pasca-pembedahan, pasien dipersiapkan untuk pemberian kemoterapi adjuvan 3 siklus atau lebih dengan regimen yang sama (bila hasil Huvos minimal 3); bila hasil Huvos kurang dari atau sama dengan 2, regimen kemoterapinya diganti dengan obat anti kanker lainnya (*second line*).

- d. Pemberian kemoterapi paliatif dilakukan bergantung respons penyakitnya. Tujuan pemberian kemoterapi paliatif memperbaiki kualitas hidup dan kesintasan pasien.

Kemoterapi terdiri dari berbagai obat kemo dan protokol. Namun untuk mempermudah dibagi dalam berbagai kelompok:

- a. Terapi lini pertama (*primary /neoadjuvant /adjuvant therapy or metastatic disease*) : Cisplatin dan doxorubicin, MAP (*High-dose* Methotrexate, cisplatin dan doxorubicin), doxorubicin, cisplatin, ifosfamid dan *high dose* methotrexate, Ifosfamide, cisplatin dan epirubicin.

Protokol tersebut merupakan komponen utama. Dengan bukti *reccurent rate* 80% tanpa *adjuvant* versus 30% dengan *adjuvant* kemoterapi. Dan 2 tahun bebas relaps adalah 17% pada kelompok observasi versus 66% pada kelompok *adjuvant*.

Penelitian EOI (*European Osteosarkoma Intergroup*), 6 siklus cisplatin-doxorubicyn versus 4 siklus *high-dose* MTX, doxorubicin dan cisplatin, walau statistik tidak bermakna, pada kelompok cisplatin-doxorubicyn, *overall survival* (OS) lebih tinggi 64% versus 50%. Dan 5 tahun *disease free survival* (DFS) pada kelompok cisplatin-doxorubicyn lebih tinggi, yakni 57% versus 41%, dimana secara statistik bermakna $p=0,02$. (Mayoclinic). Pemilihan protokol dianjurkan cisplatin-doxorubicyn sebagai *first line*.

- b. Terapi lini kedua (*relapsed/refractory or metastatic disease*):
 - 1) Docetaxel dan gemcitabine
 - 2) Cyclophosphamide dan etoposide
 - 3) Gemcitabine
 - 4) Ifosfamide dan etoposide
 - 5) Ifosfamide, carboplatin, dan etoposide
 - 6) *High dose* methotrexate, etoposide, dan ifosfamide

Follow-up kemoterapi dilakukan tiap minggu, yakni pemeriksaan darah perifer ditambah *absolute neutrophil count*. Bila rendah dikoreksi dengan *growth factor* ataupun *transfuse*. Pemeriksaan ureum-kreatinin tiap 3 minggu. Ekhocardiografi bila ada indikasi. Hal ini supaya pasien biasa mendapat kemoterapi sesuai jadwal tiap 3 minggu.

Jadwal kontrol pasien dilakukan tiap 3 bulan pada tahun pertama dan kedua terapi, tiap 4 bulan pada tahun ke-3, tiap 6 bulan pada tahun ke-4 dan 5, dan *follow up* pada tahun berikutnya dilakukan setahun sekali. Jika terjadi relaps maka dilakukan kemoterapi dan/atau reseksi jika memungkinkan, *targeted therapy (mTOR inhibitor, sorafenib)*, transplatasi *stem cell* (HDT / SCT) atau terapi suportif.

Apabila pasien relaps, target adalah *palliative* terapi, yaitu kualitas hidup, dan bila mungkin disertai *survival* lebih panjang. Apabila memungkinkan dilakukan *salvage* kemoterapi paliatif dengan regimen sebagai berikut:

- 1) *Ifosfamide-etoposide*
- 2) *HighdoseMTX-carboplatin*
- 3) *Gemcitabine -docetaxel*.

3. Radioterapi

Radioterapi mempunyai peran yang relatif kecil pada tata laksana osteosarkoma. Pasca-pembedahan baik LSS maupun amputasi dengan margin positif, dipertimbangkan untuk melakukan reseksi kembali dan atau radioterapi. Pada pasien osteosarkoma yang menolak dilakukan tindakan pembedahan amputasi, dipertimbangkan untuk pemberian kemoterapi dan radioterapi. Radioterapi di indikasikan pada osteosarkoma yang terdapat pada tulang aksial dan tulang wajah karena keterbatasan tindakan bedah.

Prinsip radioterapi pada osteosarkoma dapat dibedakan untuk lokasi tumor primer dan lesi metastasis.

a. Radiasi pada tumor primer

- 1) Radiasi eksterna dipertimbangkan pada kasus batas sayatan positif pasca-operasi dan kasus yang tidak dapat dioperasi.
- 2) Dosis radiasi pasca-operasi: 54-66 Gy.
- 3) Dosis radiasi pada kasus *unresectable*: 60-70 Gy, bergantung pada toleransi jaringan sehat.

Radiasi juga dapat diberikan sebagai terapi paliatif pada kasus metastasis, misalnya nyeri hebat atau perdarahan. Dosis paliatif biasanya 40 Gy yang dapat terbagi dalam fraksinasi konvensional, 2 Gy/hari atau hipofraksinasi.

b. *Localized disease*

Menurut rekomendasi *guidelines*, *wide excision* merupakan terapi primer pada pasien dengan *low grade (intra-medullary dan surface)* osteosarkoma dan lesi parosteal. Pada periosteal osteosarkoma tata laksana disesuaikan dengan *high grade* osteosarkoma lainnya. Setelah *wide excision* maka dilanjutkan dengan kemoterapi setelah operasi. Operasi re-reseksi dengan atau tanpa radioterapi perlu dipertimbangkan untuk pasien dengan margin jaringan positif.

c. Osteosarkoma yang disertai metastasis

10 sampai dengan 20% pasien osteosarkoma terdiagnosis saat sudah terjadi metastasis. Walau kemoterapi menunjukkan hasil yang membaik pada pasien non-metastatik, *high grade, localized osteosarcoma* kemoterapi justru menunjukkan hasil kurang memuaskan pada osteosarkoma yang disertai metastasis.

Pada yang *resectable* dengan metastasis paru, visceral, atau tulang, maka terapi untuk tumor primernya sama dengan tata laksana osteosarkoma derajat keganasan tinggi dan didukung dengan kemoterapi serta meta-stasektomi. Pada yang *unresectable* tata laksana yang dilakukan adalah kemoterapi, radioterapi dan melakukan evaluasi ulang tumor primer untuk mengontrol tumor secara lokal.

d. Tata laksana nyeri

Tata laksana nyeri dapat mengikuti 3 langkah WHO:

Apabila nyeri ringan maka diberikan analgetik sederhana seperti NSAID atau paracetamol, nyeri sedang diberikan opioid lemah dan analgetik sederhana dan pada nyeri berat diberikan kombinasi opioid kuat dan analgetik sederhana

Nyeri *break through* dapat ditangani dengan opioid kerja cepat seperti morfin lepas cepat, morfin intra-vena atau fentanyl intra-vena.

G. Rehabilitasi medik pasien osteosarkoma

Layanan rehabilitasi medik pada pasien osteosarkoma bertujuan untuk pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman dan efektif, sesuai kemampuan fungsional yang ada. Pendekatan layanan tersebut dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tingkat tahapan dan pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker yaitu bersifat preventif, restorasi, suportif atau paliatif.

1. Disabilitas pada pasien kanker osteosarkoma

Kedokteran fisik dan rehabilitasi memerlukan konsep fungsi dan keterbatasan dalam penanganan pasien. Pada kanker osteosarkoma, 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. Gangguan mobilitas dan perawatan diri umum terjadi pada sarkoma ekstremitas bawah (45%) dan atas (15%).

Keterbatasan aktivitas

- a. Nyeri, akibat massa tumor pada muskuloskeletal, pasca-operasi dan radiasi serta kemoterapi; *impending fracture* atau fraktur patologis.
- b. Gangguan mobilisasi akibat :
 - 1) Nyeri (lihat butir 1).
 - 2) Gangguan defek anggota tubuh pada muskuloskeletal: *Impending fracture* / fraktur patologis.
 - 3) Keterbatasan lingkup gerak sendi (sesuai lokasi massa tumor) sebelum dan atau sesudah operasi : amputasi atau LSS.
 - 4) Pembengkakan ekstremitas / limfedema pada disfungsi drainase limfatik.
 - 5) Gangguan kekuatan otot pada cedera saraf tepi pradan atau pasca-operasi.

- c. *Impending* / sindrom dekondisi akibat tirah baring lama.
- d. Gangguan fungsi kardio-respirasi pada metastasis paru, sindrom dekondisi.
- e. Gangguan fungsi psikososial-spiritual.

Hambatan partisipasi

- a. Gangguan aktivitas sehari-hari.
- b. Gangguan prevokasional dan okupasi.
- c. Gangguan *leisure*.
- d. Gangguan seksual pada disabilitas.

Pemeriksaan/ Asesmen

- a. Asesmen nyeri.
- b. Uji fleksibilitas dan lingkup gerak sendi.
- c. Uji kekuatan otot.
- d. Uji kemampuan fungsional dan perawatan.
- e. Evaluasi alat bantu jalan dan prostesis.
- f. Pemeriksaan komprehensif Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi.

Tujuan tata laksana

- a. Pengontrolan nyeri.
- b. Pengembalian dan pemeliharaan fungsi lingkup gerak sendi (fleksibilitas).
- c. Mengoptimalkan pengembalian kemampuan mobilisasi.
- d. Memaksimalkan dan memelihara *endurance* / kebugaran kardio-respirasi.
- e. Memelihara dan atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual.
- f. Meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional.

2. Tata laksana kedokteran fisik dan rehabilitasi pasien kanker osteosarkoma

- a. Sebelum tindakan (operasi, kemoterapi, dan radioterapi)
 - 1) Promotif : peningkatan fungsi fisik, psiko-sosial dan 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
 - a) Nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar dapat menimbulkan disabilitas.
 - b) Edukasi, farmakoterapi, modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi.
 - c) Edukasi pasien untuk ikut serta dalam penanganan nyeri memberi efek baik pada pengontrolan nyeri (peringkat 1).

Rekomendasi

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

- (Rekomendasi B)

Terapi medika amentosa sesuai prinsip tata laksana nyeri *World Health Organization* (WHO) (Level4) & *WHO analgesic ladder* (peringkat 2).

- a) Terapi non medikamentosa modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi
- b) *Trans Electrical Nerve Stimulation* (TENS) (peringkat 1).
- c) Mengoptimalkan pengembalian mobilisasi dengan modifikasi aktifitas aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan serta dengan pendekatan psikososial-spiritual.

Rekomendasi

- Prinsip pengontrolan nyeri WHO sebaiknya digunakan ketika mengobati pasien kanker dengan nyeri (Rekomendasi D).
- Penggunaan WHO *Analgesic ladder* pada pasien kanker dengan nyeri digunakan sesuai dengan tingkat nyeri pasien (Rekomendasi B).
- Asesmen nyeri kronis secara komprehensif termasuk skirining rutin psikologis (Rekomendasi B).

- 1) Preventif terhadap gangguan fungsi yang dapat terjadi pasca-tindakan : keterbatasan lingkup gerak sendi (fleksibilitas), gangguan mobilitas, dan sindrom dekondisi.
 - 2) Penanganan gangguan fungsi / disabilitas yang ada (lihat butir C).
- c. Tata laksana gangguan fungsi / disabilitas
- 1) Tata laksana gangguan fungsi mobilisasi, pada :
 - a) Nyeri (lihat butir B.1).
 - b) Gangguan defek anggota tubuh / muskuloskeletal pada kasus :
 - (1) *Impending fracture* atau sudah terjadi fraktur patologis tata laksana pencegahan fraktur patologis :
 - (a) Edukasi pencegahan fraktur patologis : prinsip menjaga kesegaran dan pengurangan beban pada tulang dengan gangguan / hendaya.
 - (b) Latihan ambulasi dan latihan keseimbangan aman dengan alat bantu jalan, pembebanan sesuai kondisi tulang.
 - (c) Berkoordinasi dengan ahli orthopaedi onkologi untuk rencana tata laksana definitif.
 - (2) Keterbatasan lingkup gerak sendi pada area sekitar massa tumor atau area operasi, sejak sebelum dan atau sesudah operasi.
Tata laksana sesuai jenis operasi dan hendaya yang ada:
 - (a) Operasi amputasi, tata laksana:
 - Pemeliharaan lingkup gerak sendi dan penguatan sisi puntung.
 - Evaluasi prostesis sesuai tipe operasi.

- latihan ambulasi dan keseimbangan dengan alat bantu jalan, dengan atau tanpa prostesis.
 - pemilihan alat bantu jalan sesuai gangguan pasca-operasi.
- (b) LSS: bekerja sama dengan ahli orthopaedi onkologi yang melakukan tindakan LSS.
- Latihan sesuai hendaya pasca-tindakan LSS: jenis metode LSS yang dilakukan.
 - latihan ambulasi dengan atau tanpa alat bantu jalan.
 - Pemilihan alat bantu jalan sesuai gangguan pasca-operasi.
- (c) Operasi eksisi: latihan lingkup gerak sendi dan peregangan sesuai hendaya, *precaution*, dan toleransi.
- (3) Tungkai bengkak / limfedema ekstremitas bawah pada disfungsi drainase limfatik.³⁰ Tata laksana ditujukan untuk pengontrolan tungkai bengkak dan komplikasi / keluhan serta pengembalian fungsi tungkai terkena dengan: edukasi, reduksi edema dengan *manual lymphatic drainage* (MLD) dan kompresi eksternal, serta kompresi garmen dengan balutan / *stocking*, latihan gerak ekstremitas dan pernafasan. Atas komplikasi: nyeri, infeksi, limforrhea.
- c) Gangguan kekuatan otot pada cedera saraf tepi sebelum dan atau sesudah operasi. Tata laksana sesuai hendaya / gangguan yang ada: latihan penguatan dan stimulasi saraf dari otot yang terganggu serta pengembalian kemampuan aktivitas.
- d) Kelemahan umum, *fatigue* dan sindrom dekondisi akibat tirah baring lama. Tata laksana sesuai hendaya / gangguan yang ada. Pencegahan sindrom

dekondisi dengan latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardio-pulmonar, ambulasi dan keseimbangan, dan *Electrical Stimulation* (ES / NMES).

- 2) Penanganan gangguan fungsi / disabilitas pada sistem organ lain akibat kanker tulang osteosarkoma.

Gangguan fungsi kardio-respirasi akibat metastasis paru, infeksi, tirah baring lama, dan efek penanganan. Tata laksana sesuai gangguan fungsi pada hendaya paru dan jantung, latihan respirasi dan ketahanan kardio-pulmonal.

- 3) Evaluasi dan tata laksana kondisi psikososial dan spiritual.
- 4) Adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari.
- 5) Rehabilitasi prevokasional dan rehabilitasi okupasi.
- 6) Rehabilitasi medik paliatif.

H. Dukungan nutrisi

Sebanyak 50-80% pasien kanker mengalami kakeksia, termasuk osteosarkoma. Pasien osteosarkoma harus menjalani terapi pembedahan, kemoterapi dan radioterapi, yang dapat meningkatkan meningkatkan stres metabolisme dan risiko malnutrisi, sehingga pasien perlu mendapatkan tata laksana nutrisi secara optimal. Tata laksana nutrisi dimulai dari skrining, diagnosis, serta tata laksana, baik umum maupun khusus, sesuai dengan kondisi dan terapi yang dijalani pasien. Pasien yang menjadi penyintas masih memerlukan tata laksana nutrisi, yang meliputi edukasi dan terapi gizi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

1. Skrining

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

European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) dan *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi

untuk mendeteksi adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien kanker dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik. Pada semua pasien kanker lanjut, disarankan untuk dilakukan skrining rutin untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat serta penilaian BB dan IMT, yang apabila berisiko, perlu dilakukan diagnosis lebih lanjut.

Rekomendasi tingkat A

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

2. Diagnosis

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

- a. Pilihan 1 : $IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- b. Pilihan 2 : Penurunan BB yang tidak direncanakan $> 10\%$ dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan $> 5\%$ dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu pilihan berikut :
 - 1) $IMT < 20 \text{ kg/m}^2$ pada usia < 70 tahun atau $IMT < 22 \text{ kg/m}^2$ pada usia ≥ 70 tahun

- 2) *Fat free mass index* (FFMI) $<15 \text{ kg/m}^2$ untuk perempuan
atau FFMI $<17 \text{ kg/m}^2$ untuk lelaki

Selain diagnosis malnutrisi, dapat ditegakkan diagnosis kakeksia apabila tersedia sarana dan prasarana yang memungkinkan. Kakeksia adalah suatu sindrom kehilangan massa otot, dengan ataupun tanpa lipolisis, yang tidak dapat dipulihkan dengan dukungan nutrisi konvensional, serta dapat menyebabkan gangguan fungsional progresif.^{36,37} Diagnosis kakeksia ditegakkan apabila terdapat penurunan BB $\geq 5\%$ dalam waktu ≤ 12 bulan atau IMT $<20 \text{ kg/m}^2$ disertai dengan 3 dari 5 kriteria : (1) penurunan kekuatan otot, (2) *fatigue* atau kelelahan, (3) anoreksia, (4) massa lemak tubuh rendah, dan (5) abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (C *Reactive Protein* (CRP) $>5 \text{ mg/L}$ atau IL-6 $>4 \text{ pg/dL}$), anemia (Hb $<12 \text{ g/dL}$), penurunan albumin serum ($<3,2 \text{ g/dL}$), yang selanjutnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Kriteria diagnosis sindrom kakeksia:

Adanya penurunan BB 5% dalam 12 bulan atau kurang (atau
IMT $< 20 \text{ kg/m}^2$)

Ditambah

3 dari 5 gejala berikut ini:

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

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 performase 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 :
 - a) Hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin, atau
 - b) Bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA), diperoleh hasil pada laki-laki $<7,25 \text{ kg/m}^2$ dan perempuan $<5,45 \text{ kg/m}^2$.

3. Tata laksana nutrisi umum

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

a. Kebutuhan nutrisi umum:

1) Kebutuhan energi

Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalori metri 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* :

- a) Pasien *ambulatory* : 30-35 kkal/kg BB/hari
- b) Pasien *bedridden* : 20-25 kkal/kg BB/hari

- c) 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

2) Makronutrien

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

3) Mikronutrien

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

Rekomendasi tingkat A

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

4) Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar :

- a) Usia kurang dari 55 tahun : 30-40 mL/kgBB/hari
- b) Usia 55-65 tahun : 30 mL/kgBB/hari
- c) Usia lebih dari 65 tahun : 25 mL/kgBB/hari

Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien kanker yang menjalani radio- dan/atau kemo-terapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

Rekomendasi tingkat E

- Pada pasien kakeksia, direkomendasikan pemberian cairan dan natrium kurang dari 30mL/kg BB/hari dan 1 mmol/kg BB/hari.

5) Nutrien spesifik

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

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

anoreksia pada kelompok BCAA dibandingkan plasebo.

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

Rekomendasi tingkat D

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

b) Asam lemak *omega-3*

Suplementasi asam lemak *omega-3* secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien. Konsumsi harian asam lemak *omega-3* yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara dengan 2 gram asam eikosapentaenoat atau *eicosapentaenoic acid* (EPA).

Jika suplementasi tidak memungkinkan untuk diberikan, pasien dapat dianjurkan untuk meningkatkan asupan bahan makanan sumber asam lemak *omega-3*, yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel,

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

eri, dan ikan lele.

b. Jalur pemberian nutrisi

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

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

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

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

Jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan

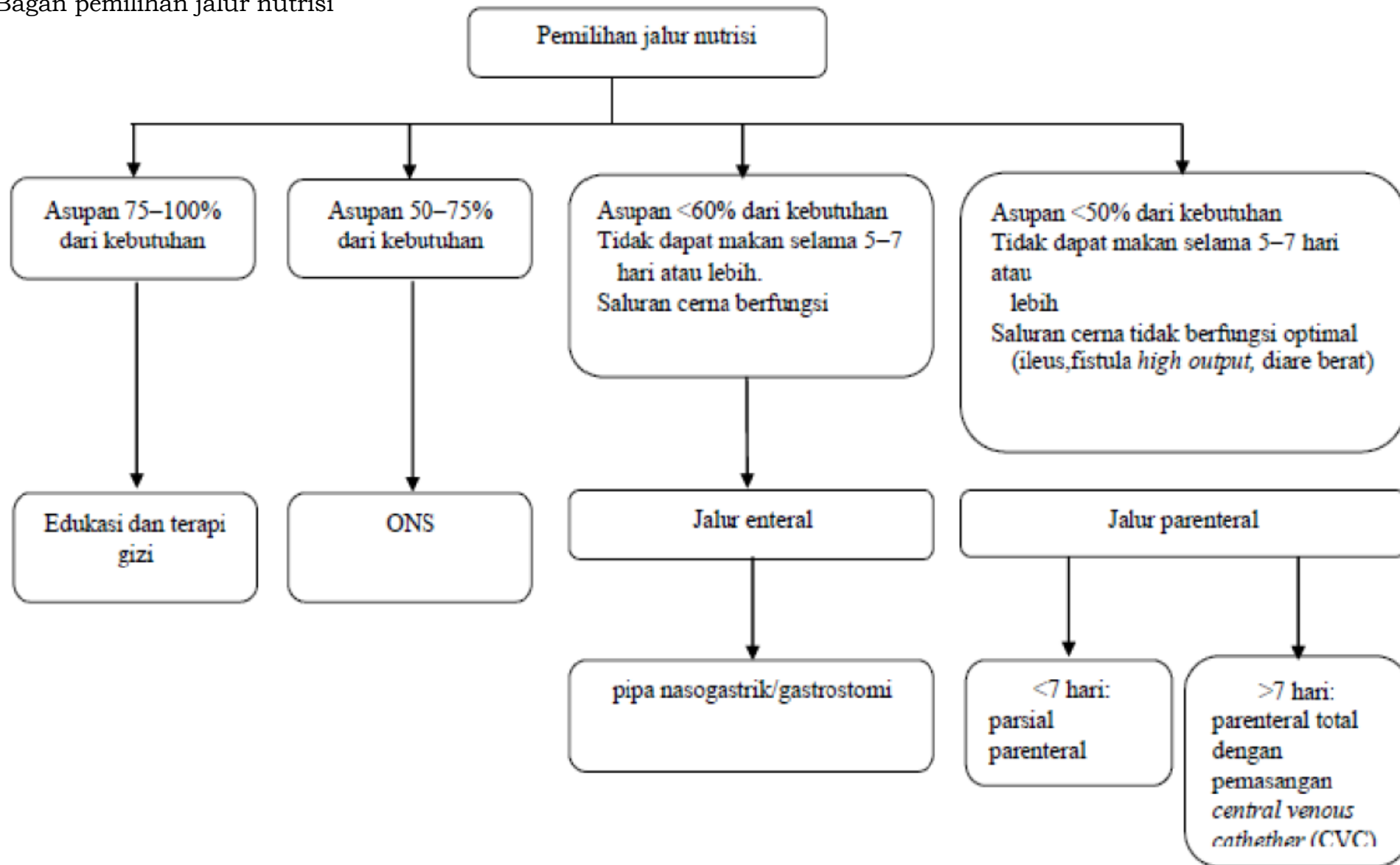
Rekomendasi tingkat A

- Direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi malnutrisi atau berisiko malnutrisi, meliputi saran diet, pengobatan gejala dan

gangguan yang menghambat asupan makan, dan menawarkan ONS.

- Direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral tidak cukup atau memungkinkan.
- Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral.
- Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi; nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis parah, mukositis berat, atau obstruksi massa kanker kepala-leher / esofagus.

Bagan pemilihan jalur nutrisi



c. Farmakoterapi

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

1) Progestin

Studi meta analisis menunjukkan bahwa MA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kakeksia, 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

- Direkomendasikan untuk mempertimbangkan menggunakan kortikosteroid untuk meningkatkan selera makan pasien kanker anorektik untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping

2) Kortikosteroid

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

Rekomendasi tingkat D

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

3) Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT₃, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan BB pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan

kakeksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa (Rekomendasi tingkat E).

d. 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).

e. Terapi nutrisi operatif

1) Pra-pembedahan

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

2) Pasca-pembedahan

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

4. Tata laksana nutrisi khusus

Pasien osteosarkoma dapat mengalami gangguan saluran cerna, berupa *nausea*, *vomitus*, kembung, konstipasi, disgeusia, dan *fatigue*, akibat tindakan pembedahan serta kemo- dan /atau radio-terapi. Tata laksana khusus pada kondisi tersebut, diberikan sesuai dengan kondisi pasien:

a. *Nausea* dan *Vomitus*

- 1) Edukasi dan terapi gizi
- 2) 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	Tata laksana
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,	- Dekompresi - <i>Endoscopic stenting</i> - Pemberian kortikosteroid, metokloperamid,
metastasis hati	Penghambat pompa proton
Gastritis	- Penghambat pompa proton - H2 antagonis

- b. Kembung
 - 1) Edukasi dan terapi gizi
 - 2) MedikamentosaApabila memungkinkan, pasien dapat diberikan simetikon.
- c. Konstipasi
 - 1) Edukasi dan terapi gizi.
 - 2) Suplementasi dan medikamentosa
 - a) Suplemen serat
 - b) Laksatif, terdiri atas golongan surfaktan (*stool softener*), lubrikan, salin, stimulan, hiperosmotik, prokinetik, dan antagonis reseptor opioid.

d. *Disgeusia*

Pasien diberikan edukasi dan terapi gizi.

e. *Fatigue*

Pasien diberikan edukasi dan terapi gizi.

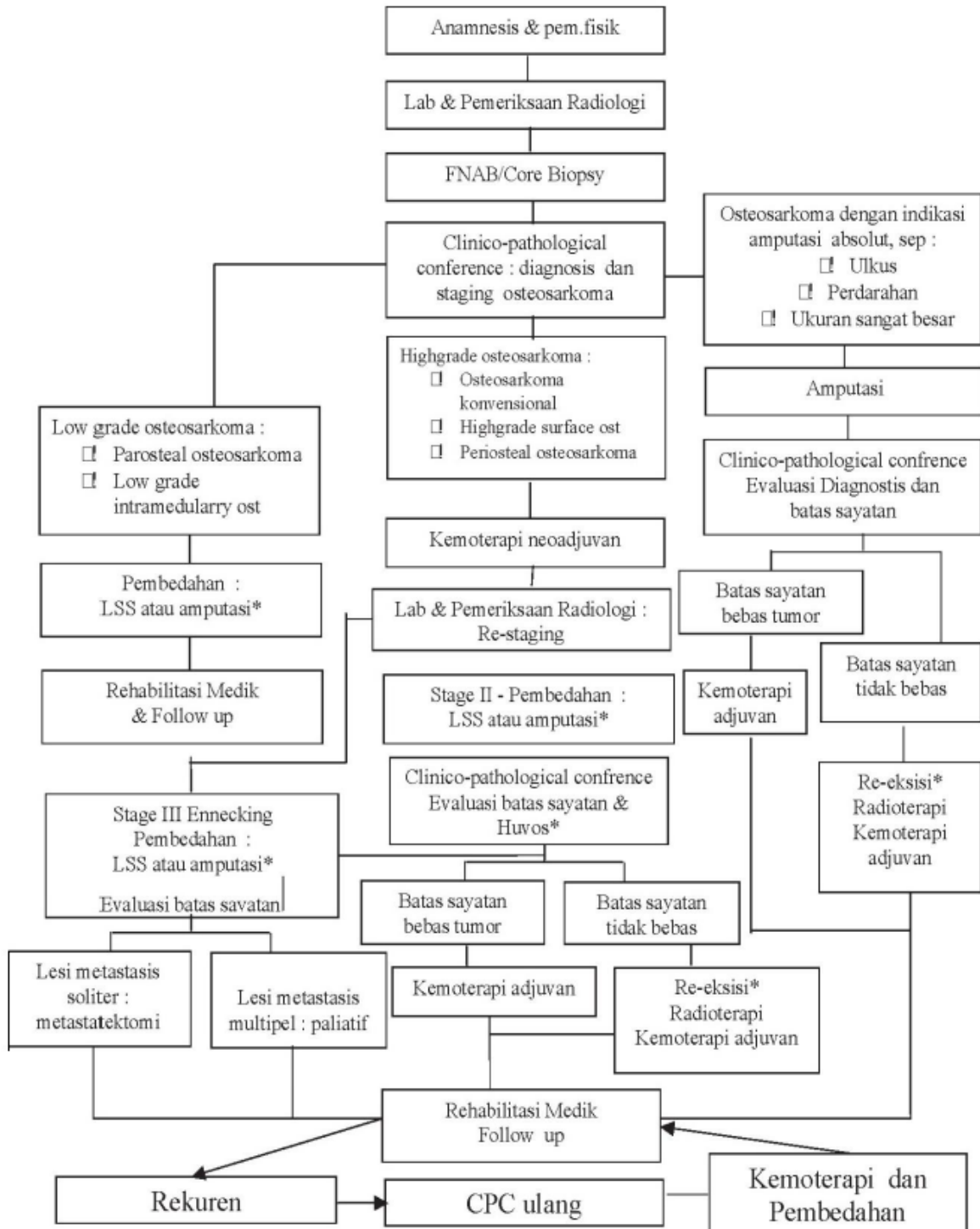
5. Nutrisi bagi penyintas osteosarcoma

Penyintas kanker perlu mendapat edukasi dan terapi gizi serta preskripsi gizi. Para penyintas disarankan memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Para penyintas kanker juga dianjurkan untuk melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan masing-masing.

Rekomendasi tingkat A

- Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur, dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol.

Algoritme diagnosis dan tata laksana



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK