



MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/156/2026

TENTANG

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS

TATA LAKSANA KANKER LARING

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa dalam rangka tata laksana penyakit atau kondisi klinis yang spesifik dan didasarkan pada bukti ilmiah (*scientific evidence*), diperlukan standar pelayanan dalam bentuk pedoman nasional pelayanan klinis;

b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam penatalaksanaan kanker laring dan penyusunan standar prosedur operasional, perlu menetapkan pedoman nasional pelayanan klinis tata laksana kanker laring;

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

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara

Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);

3. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 17 Tahun 2025 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 1128);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA KANKER LARING.

KESATU : Menetapkan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Kanker Laring yang selanjutnya disebut PNPK Kanker Laring sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : PNPK Kanker Laring sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan pedoman bagi tenaga medis, tenaga kesehatan sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

KETIGA : PNPK Kanker Laring sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus dijadikan acuan dalam

- penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KEEMPAT : Kepatuhan terhadap PNPK Kanker Laring sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertujuan untuk memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KELIMA : Penyesuaian terhadap pelaksanaan tata laksana kanker laring dapat dilakukan oleh tenaga medis dan tenaga kesehatan hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis.
- KEENAM : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Kanker Laring dan dapat melibatkan organisasi profesi.
- KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 2 Maret 2026

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Plt. Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.

NIP 197802122003122003

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/156/2026  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS  
TATA LAKSANA KANKER LARING

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS  
TATA LAKSANA KANKER LARING

BAB I  
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker laring adalah tumor ganas yang berasal dari epitel laring. Kanker laring terbagi menjadi tiga regio atau yang dikenal sebagai *subsite*, yaitu supraglotis, glotis dan subglotis. *Subsite* pada kanker laring merujuk pada lokasi spesifik di dalam laring (kotak suara) tempat kanker tersebut tumbuh. Pemahaman terkait *subsite* ini penting untuk menentukan stadium kanker dan strategi pengobatan yang tepat, karena setiap *subsite* memiliki karakteristik penyebaran dan gejala yang berbeda.

Laring sangat penting dalam fungsi menelan, berbicara, dan bernapas. Laring merupakan struktur yang bertanggung jawab untuk menjaga dan melindungi saluran napas dari aspirasi. Keganasan yang muncul dapat mempengaruhi satu atau lebih fungsi dari laring. Kanker laring merupakan jenis kanker kepala dan leher kedua yang paling sering ditemui setelah kanker tiroid.

Dari data *American Cancer Society* tahun 2023, terdapat 12.380 kasus baru kanker laring dengan 3.820 kematian. Berdasarkan data statistik yang diperoleh dari Pusat Kanker Nasional Korea tahun 2013, prevalensi kanker laring adalah 72,7 per 100.000 orang. Berdasarkan data *Cancer Research UK* dan badan statistik kesehatan nasional Inggris, selama tahun 2011 terdapat 2.360 pasien yang terdiagnosis kanker laring di *United Kingdom* (UK) dimana sebanyak 1.506 terdiagnosis di Inggris, 108 di Wales, 245 di Skotlandia dan 73 orang terdiagnosis di Irlandia Utara. Data tersebut

melaporkan sebanyak 1.932 (82 %) kasus terjadi pada laki-laki dan 428 (18 %) pada perempuan.

Berdasarkan kejadian secara geografis di Inggris, kanker laring lebih sering didiagnosis pada kelompok sosial ekonomi yang rendah. Alkohol dan tembakau merupakan faktor risiko utama dari kanker laring. Kanker laring jarang terjadi pada pasien yang berusia kurang dari 40 tahun, dan kasusnya akan meningkat seiring bertambahnya usia, serta mencapai puncaknya pada dekade kedelapan. Tiga perempat dari pasien yang terdiagnosis berusia lebih dari 60 tahun.

Insidensi kanker laring sudah mencapai 1,1% dari seluruh kasus keganasan di Indonesia. Tidak ada data pasti tentang jumlah kasus kanker laring di Indonesia, namun mengacu pada penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana tahun 2022, diperkirakan ada sebanyak 2.657 kasus per tahun. Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker laring di Indonesia menempati peringkat ke-21 dan ke-20 untuk insidensi dan mortalitas terbanyak yaitu 104.330 kasus baru dan 58.849 kasus kematian. Berdasarkan data dari Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama periode 2000 – 2005 ditemukan 3.344 kasus tumor ganas di daerah kepala dan leher, dan kanker laring menempati urutan kedua yaitu sekitar 225 kasus (6,73%) dan di tahun 2006 – 2014 ditemukan 310 kasus kanker laring di FKUI/RSCM. Di RS M. Djamil Padang periode 2017— 2021 tercatat 75 kasus, di Bandung didapatkan sebanyak 100 (6,95%) penderita kanker laring dari 1,439 keganasan kepala dan leher, sedangkan di RS Kanker Dharmais tahun 2018-2023 terdapat 172 kasus kanker laring dengan 90% penderita adalah laki-laki. Secara histologi, kanker sel skuamosa (KSS) merupakan 95 – 98% dari seluruh kasus kanker laring.

Diagnosis kanker laring ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang baik sejak awal. Gambaran klinis kanker laring sangat bervariasi dan bergantung pada lokasi/*subsite* dan ukuran tumor primernya. Seperti pada tumor glotis, biasanya ditemukan pada tahap yang dini saat bermanifestasi sebagai suara serak. Pada tumor supraglotis cenderung ditemukan terlambat dengan gejala nyeri, suara serak, atau kesulitan menelan. Tidak jarang pasien dengan kanker laring menunda pengobatan medis untuk mengatasi gejala awal tersebut, hingga pada tahap selanjutnya ditemukan gejala

kesulitan menelan yang lebih berat, terdapat masa di leher atau bahkan terdapat sumbatan jalan napas.

Penegakan diagnosis tumor dilakukan dengan teliti melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laringoskopi indirek (kaca laring, endoskopi rigid atau fleksibel), pemeriksaan laringoskopi direk dengan anestesi umum untuk dilakukan biopsi, serta pemeriksaan radiologis. Dalam banyak kasus kanker laring terlihat jelas setelah dilakukan pemeriksaan laring dengan laringoskopi fleksibel di pelayanan rawat jalan. Penilaian awal stadium tumor bergantung pada klinis dan pemeriksaan radiologis khususnya *CT-scan*.

Pada awalnya terapi kanker laring oleh *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dan *National Cancer Institute*, sebagian besar berupa terapi operatif yaitu laringektomi total, yang mengakibatkan hilangnya suara pasien secara permanen dan berdampak pada kualitas hidup pasca operasi, namun adanya hasil uji klinis yang dilakukan oleh *The Veterans Affairs Administration*, mendapatkan terapi non operatif dapat menjadi alternatif terapi untuk kanker laring.

Di negara berkembang seperti Indonesia dengan metode pembiayaan jaminan kesehatan yang telah ada, diperlukan panduan yang jelas mengenai metode penegakan diagnosis, pemeriksaan penunjang dan penatalaksanaan yang tepat bagi pasien kanker laring pada pelayanan kesehatan primer hingga pelayanan kesehatan lanjutan. Belum terdapatnya Pedoman Nasional Pelayanan Klinis (PNPK) kanker laring menjadi alasan sulitnya menstandarisasi upaya preventif, diagnosis, dan tata laksana penyakit ini. Penting dibuat PNPk untuk menjawab pertanyaan klinis, menyamakan persepsi diagnosis ataupun tata laksana sesuai dengan standar yang akan ditentukan.

Pedoman ini dibuat berdasarkan metode adaptasi *guidelines* dengan menjawab berbagai pertanyaan klinis seputar diagnosis, tata laksana dan prognosis dari kanker Laring. Harapannya PNPk ini akan membantu tenaga medis dan tenaga kesehatan dalam memberikan tata laksana komprehensif pada kanker laring.

B. Permasalahan

1. Tingginya angka kejadian kanker laring yang dijumpai dalam pelayanan kesehatan mulai dari fasilitas pelayanan kesehatan tingkat primer hingga fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.
2. Keterlambatan diagnosis awal kanker laring menyebabkan temuan kasus pada stadium lanjut sehingga mempengaruhi tata laksana dan prognosis.
3. Kanker laring merupakan penyakit yang memiliki angka morbiditas yang tinggi sehingga menyebabkan penurunan kualitas hidup dan beban biaya yang lebih besar.
4. Perbedaan tata laksana kanker laring yang masih bervariasi.
5. Belum adanya PNPk sebagai standar penegakan diagnosis dan tata laksana yang komprehensif, holistik dan melibatkan multidisiplin.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum  
Sebagai pedoman nasional untuk penatalaksanaan kanker laring di fasilitas pelayanan kesehatan.
2. Tujuan Khusus
  - a. Membuat rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu tenaga medis dan tenaga kesehatan dalam menegakkan diagnosis, tata laksana serta evaluasi kanker laring.
  - b. Menjadi acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan untuk penyusunan Panduan Praktik Klinik (PPK) tata laksana kanker laring.
  - c. Meningkatkan mutu pelayanan dalam tata laksana pasien kanker laring, sehingga kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.

D. Sasaran

1. Semua tenaga medis dan tenaga kesehatan yang terlibat dalam penanganan kasus kanker laring di fasilitas pelayanan kesehatan.
2. Pembuat kebijakan di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan organisasi profesi terkait.

## BAB II METODOLOGI

### A. Penelusuran pustaka

Penelusuran dilakukan dengan mencari *guideline* yang sudah dipublikasikan melalui *database guidelines* seperti *Guideline International Network (G-I-N)* dan *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, serta *website* organisasi profesi seperti *American Academy of Otolaryngology Head Neck Surgery (AAO-HNS)*, *American Head and Neck society* dan organisasi Bedah Kepala dan leher lainnya seperti *Laryngeal Cancer UK MDT*, *Korean Society of Thyroid Head and Neck Surgery Laryngeal Cancer*, dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Pencarian juga dilakukan melalui situs pencarian *guideline* seperti PubMed/Medline. Pencarian dilakukan dengan kata kunci "*laryngeal cancer AND guideline*".

Apabila tidak ditemukan *guidelines* yang relevan maka penelusuran literatur secara sistematis dengan kata kunci yang sesuai akan dilanjutkan dengan identifikasi *systematic review/meta-analysis* dan/atau penelitian primer yang sesuai dengan pertanyaan klinis yang telah ditetapkan. Strategi pencarian terkait pertanyaan yang tidak terdapat dalam *guidelines* dicantumkan dalam lampiran.

### B. Telaah kritis

Literatur-literatur yang relevan selanjutnya akan dilakukan proses telaah kritis yang meliputi penilaian validitas, *importance* dan *applicability* menggunakan instrumen *Oxford Centre for Evidence Based-Medicine (OCEBM)*. Penilaian telaah kritis *Guidelines* dilakukan melalui berbagai tahapan yaitu penilaian kesesuaian *guidelines* dengan pertanyaan yang diajukan (menggunakan instrumen ADAPTE), penilaian kualitas *guidelines* yang relevan (menggunakan instrument AGREE) dan penilaian kemampuserapan *guidelines* (menggunakan instrumen *The GuideLine Implementability Appraisal/GLIA*). Keseluruhan proses ini dilakukan secara independen sekurang-kurangnya oleh dua orang *reviewer*.

Tahapan penilaian dilakukan oleh minimal dua orang perwakilan dari tim ahli Onkologi BKL, Laring Faring dan THT-BKL Komunitas secara independen. Sebelum dilakukan penilaian, terlebih dahulu para penelaah

diberikan pelatihan dan uji coba dari masing-masing instrumen yang digunakan. Jika terjadi ketidaksesuaian dalam penilaian, maka diselesaikan melalui dengan diskusi. Setelah didapatkan *guidelines* yang terpilih untuk diadaptasi kedalam PNPK ini, maka tim penyusun, apabila diperlukan, meminta izin kepada penyusun *guidelines* tersebut terkait dengan rencana adaptasi yang akan dilakukan.

C. Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)

*Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh OCEBM pada tahun 2011 serta dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga ditentukan peringkat bukti sebagai berikut:

Tabel 1. *Level of Evidence OCEBM*

Level of Evidence	Terapi	Diagnosis	Prognosis
1	<i>Systematic review</i> dari <i>randomized trials</i>	<i>Systematic review</i> dari studi <i>cross-sectional</i> dengan penerapan standar dan <i>blinding</i> yang konsisten.	<i>Systematic review</i> dari studi kohort inisiasi
2	<i>Randomized trials</i> atau studi observasional ( <i>with dramatic effect</i> )	Studi <i>cross-sectional</i> individual dengan penerapan referensi standar dan <i>blinding</i> yang konsisten	Studi kohort inisiasi
3	<i>Non-randomized controlled cohort/studi follow up</i>	<i>Non-consecutive studies</i> , atau studi tanpa penerapan	Studi kohort <i>control arm of randomized trial</i>

		referensi yang konsisten.	
4	<i>Case series, case control, atau historically controlled studies</i>	<i>Case control studies, atau “poor or non-independent reference standard“</i>	<i>Case control studies, atau “poor or non-independent reference standard”</i>
5	Penalaran berbasis mekanisme	n/a	n/a

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat tersebut dapat dibuat derajat rekomendasi sebagai berikut:

Tabel 2. Derajat Rekomendasi

Derajat Rekomendasi	
A	Berdasarkan studi level 1 yang konsisten
B	Berdasarkan studi level 2 atau 3 yang konsisten atau ekstrapolasi dari studi level 1
C	Berdasarkan studi level 4 atau ekstrapolasi dari studi level 2 atau 3
D	Berdasarkan opini ahli atau studi yang tidak konklusif/ tidak konsisten dari level manapun

BAB III  
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi dan Klasifikasi

Kanker laring adalah tumor ganas asal mukosa yang berasal dari supraglotis, glotis, dan subglotis. Secara khusus struktur supraglotis meliputi epiglotis baik fasies lingual dan laringeal, plika ariepiglotika, plika ventrikularis dan aritenoid. Struktur glotis meliputi plika vokalis, komisura anterior, area interaritenoid dan dasar ventrikularis. Struktur subglotik meliputi 1 cm di bawah apek ventrikularis sampai tepi bawah kartilago krikoid.

Stadium klinis kanker laring ditentukan berdasarkan tumor primer (T), metastasis pada kelenjar limfe regional (N) dan metastasis jauh pada organ lain (M). Klasifikasi kanker laring berdasarkan AJCC edisi ke-8 (*American Joint Committee on Cancer*) 2018 adalah seperti yang digambarkan pada tabel berikut:

Tabel 3. Klasifikasi kanker laring berdasarkan AJCC

<b>Tumor Primer (T)</b>	<b>Supraglotis:</b>
	Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.
	Tis : Kanker <i>in situ</i> .
	T1 :Tumor terbatas pada satu <i>subsite</i> supraglotis dengan gerakan (mobilitas) pita suara masih normal.
	T2 : Tumor menginvasi mukosa lebih dari satu <i>subsite</i> supraglotis atau glotis atau struktur lain di luar supraglotis (seperti mukosa dasar lidah, valekula, dinding medial sinus piriformis) tanpa fiksasi dari laring.
	T3 : Tumor terbatas pada laring dengan fiksasi pita suara, dan/atau telah menginvasi poskrikoid, ruang preepiglotis, ruang paraglotis, dan/ atau bagian dalam korteks kartilago tiroid.
	T4 : Tumor Lanjut atau Sangat lanjut.
	T4a: Tumor lokal lanjut, Tumor meluas ke korteks luar kartilago tiroid dan/ atau meluas ke jaringan di

	<p>luar laring (seperti trakea, jaringan lunak leher termasuk otot ekstrinsik lidah profunda, otot-otot <i>strap</i> , kelenjar tiroid atau esofagus).</p> <p>T4b: Tumor lokal sangat lanjut Tumor meluas ke ruang prevertebra, mengelilingi arteri karotis, atau meluas ke mediastinum.</p>
	<p><b>Glottis</b></p> <p>Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.</p> <p>Tis : Kanker <i>in situ</i>.</p> <p>T1 : Tumor terbatas pada pita suara ( dapat melibatkan komisura anterior atau posterior) dengan gerakan pita suara yang masih normal.</p> <p>T1a: Tumor terbatas pada satu pita suara.</p> <p>T1b: Tumor melibatkan kedua pita suara.</p> <p>T2: Tumor meluas sampai ke supraglottis dan/ atau subglottis dan/atau dengan gangguan gerakan pita suara.</p> <p>T3: Tumor terbatas pada laring dengan gerakan fiksasi pita suara dan/ atau meluas ke ruang paraglottis dan/atau invasi hingga ke korteks dalam kartilago tiroid.</p> <p>T4 : Tumor Lanjut atau Sangat lanjut.</p> <p>T4a: Tumor lokal lanjut, Tumor meluas ke korteks luar kartilago tiroid dan/ atau meluas ke jaringan di luar laring (seperti trakea, kartilago krikoid, jaringan lunak leher termasuk otot ekstrinsik lidah profunda, otot-otot <i>strap</i>, kelenjar tiroid atau esofagus).</p> <p>T4b: Tumor lokal sangat lanjut Tumor meluas ke ruang prevertebra, mengelilingi arteri karotis, atau meluas ke mediastinum.</p>
	<p><b>Subglottis</b></p> <p>Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.</p> <p>Tis : Kanker <i>in situ</i>.</p> <p>T1 : Tumor terbatas pada subglottis.</p>

	<p>T2 : Tumor meluas ke pita suara dengan mobilitas pita suara yang normal atau terganggu.</p> <p>T3 :Tumor terbatas pada laring dengan fiksasi pita suara dan/ atau menginvasi ruang paraglotis dan/ atau korteks dalam kartilago tiroid.</p> <p>T4 : Tumor Lanjut atau sangat lanjut.</p> <p>T4a: Tumor lokal lanjut, Tumor meluas ke kartilago krikoid atau kartilago tiroid dan/ atau meluas ke jaringan di luar laring (seperti trakea, jaringan lunak leher termasuk otot ekstrinsik lidah profunda, otot-otot <i>strap</i>, kelenjar tiroid atau esofagus).</p> <p>T4b: Tumor lokal sangat lanjut Tumor meluas ke ruang prevertebra, mengelilingi arteri karotis, atau meluas ke mediastinum.</p>
<b>Kelenjar Limfe (N)</b>	NX : Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai.
	N0 : Tidak ada metastasis regional.
	N1: Metastasis pada satu kelenjar limfa ipsilateral dengan ukuran diameter terpanjang 3 cm atau kurang dan ENE (-).
	N2a: Metastasis pada satu kelenjar limfa ipsilateral dengan ukuran diameter lebih dari 3 cm tapi tidak lebih dari 6 cm dan ENE (-).
	N2b: Metastasis pada kelenjar limfa ipsilateral multipel dengan diameter tidak lebih dari 6 cm.
	N2c :Metastasis bilateral atau kontralateral kelenjar limfe dengan ukuran diameter tidak lebih dari 6 cm dan ENE (-).
	N3a: Metastasis kelenjar limfe lebih dari 6 cm dan ENE (-).
	N3a: Setiap metastasis pada kelenjar limfe dengan adanya ENE (+) yang secara klinis nyata.
<b>Metastasis Jauh (M)</b>	M0 : Tidak ada metastasis jauh.
	M1 : Terdapat metastasis jauh.
<b>Stadium Klinis kanker Laring</b>	Stadium 0 : Tis N0 M0
	Stadium I : T1 N0 M0

	Stadium II : T2 N0 M0
	Stadium III : T3 N0 M0 T1-3 N1 M0
	Stadium IVA : T4a N0-1 M0 T1-T4a N2 M0
	Stadium IVB : Setiap T N3 M0 T4b Setiap N M0
	Stadium IVC : Setiap T Setiap N M1

*Keterangan: ENE, ekstra nodal extension*

Deskripsi histopatologi kelenjar limfe dengan anak sebar, harus disertai keterangan apakah terdapat *ekstra nodal extension* (ENE) atau tidak

## B. Diagnosis

Diagnosis kanker laring ditegakkan dengan melakukan anamnesis (keluhan, gejala klinis, riwayat penyakit, dan faktor risiko), pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan patologi anatomi, pemeriksaan radiologi dan kedokteran nuklir, serta pemeriksaan penunjang lain sesuai kebutuhan.

### 1. Anamnesis

Anamnesis dimulai dari keluhan utama yang disampaikan oleh pasien. Kanker glotis harus dicurigai bila didapatkan suara serak yang tidak menghilang setelah 2-3 minggu. Keluhan lainnya dapat berupa perubahan suara, stridor, sesak napas, disfagia, otalgia, pneumonia, hemoptisis, massa di leher dan penurunan berat badan. Pada tumor di daerah subglotis dan supraglotis biasanya datang dengan gejala yang lebih lanjut.

Keluhan pasien dapat memprediksi lokasi tumor. Suara serak yang menetap dan progresif dapat merupakan gejala awal kanker glotis walaupun masih pada tahap kanker *in situ*, sedangkan pada kanker supraglotis atau subglotis suara serak muncul belakangan. Pada kanker supraglotis dan subglotis gejala tidak khas. Tahap awal gejala yang dikeluhkan biasanya rasa mengganjal di tenggorok. Sesak napas dan napas berbunyi diikuti dengan suara serak merupakan gejala

khas kanker supraglotis. Pada umumnya sesak dan napas berbunyi memberikan prognosis yang lebih buruk.

Penyebab kanker laring masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker laring:

a. Merokok dan Konsumsi Alkohol

Merokok adalah faktor risiko paling signifikan untuk kanker laring, pasien dengan riwayat merokok atau pernah terpapar asap rokok memiliki risiko yang lebih tinggi untuk timbulnya kanker laring. Konsumsi alkohol lebih dari satu gelas per hari juga dapat meningkatkan risiko kanker laring. Orang dengan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol akan meningkatkan risiko untuk terkena kanker kepala dan leher lebih tinggi berkisar 40%. Merokok dan konsumsi alkohol dengan merusak DNA sel pada laring dan hipofaring.

b. Infeksi *Human Papillomavirus*

Infeksi HPV dapat menyebabkan kanker orofaring, dan dapat ditemukan juga menyebabkan kanker laring. *Human Papillomavirus* memiliki dua jenis protein yaitu E6 dan E7 yang dapat menurunkan beberapa gen supresi tumor seperti p53 dan Rb. Hal ini memungkinkan sel-sel yang melapisi laring tumbuh diluar kendali dan berubah menjadi sel kanker. Peran HPV sebagai penyebab kanker laring dan status HPV masih dalam penelitian lebih lanjut.

c. Faktor Lainnya

Berbagai faktor risiko lainnya telah dikaitkan dengan kanker laring, termasuk refluks gastroesofageal, pola makan, riwayat radiasi leher, riwayat kanker dalam keluarga, dan paparan lingkungan, termasuk debu kayu, asbes, dan hidrokarbon polisiklik.

Riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, pekerjaan, riwayat keluarga, dan lingkungan sosial, serta faktor risiko lainnya perlu ditanyakan pada pasien sejak datang ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama (FPKTP), sehingga faktor risiko tersebut dapat

dievaluasi sejak awal dan rujukan ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut (FPKTL) dapat segera dilakukan.

## 2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik lengkap baik telinga, hidung, tenggorokan, dan bedah kepala leher (THT-BKL) dilakukan termasuk pemeriksaan menggunakan kaca laring atau laringoskopi indirek. Pemeriksaan yang lebih akurat dengan menggunakan laringoskopi serat optik untuk menentukan lokasi, ukuran/perluasan, gambaran makroskopis tumor laring, dan menilai mobilitas pita suara. Bila terdapat gangguan menelan harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut pada esofagus dengan melakukan esofagoskopi untuk menilai infiltrasi tumor ke esofagus.

Jika pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya tumor di laring maka pemeriksaan dilanjutkan dengan melakukan laringoskopi dan/atau esofagoskopi dalam anestesi umum dengan menggunakan endoskop kaku 0<sup>0</sup>, 30<sup>0</sup>, dan 70<sup>0</sup> untuk mengevaluasi tumor primer dan biopsi untuk pengambilan spesimen. Pemeriksaan ini penting untuk penentuan stadium dan harus dilakukan secara rutin. Tidak dianjurkan untuk melakukan biopsi leher pada kecurigaan kanker kepala leher. Bila terdapat lesi yang mencurigakan dapat dilakukan penilaian dengan melakukan tes Lugol dan daerah yang dicurigai terdapat infiltrasi tumor selanjutnya dilakukan biopsi. Spesimen hasil biopsi dianalisis oleh dokter dengan kompetensi melakukan layanan Patologi Anatomi untuk mengetahui jenis sel, dan apabila didapatkan sel ganas, maka selanjutnya dilanjutkan prosedur staging.

Pemeriksaan KGB dilakukan untuk menilai adanya metastasis lokoregional. Apabila terdapat pembesaran kelenjar getah bening harus dideskripsikan besarnya (pengukuran langsung), lokasi, mobilitas (untuk mengetahui fiksasi) dan nyeri tekan. Semua ini didokumentasikan pada status pasien beserta ilustrasinya.

## 3. Pemeriksaan Penunjang

### a. Pemeriksaan Radiologi dan Kedokteran Nuklir

Pemeriksaan radiologi dan kedokteran nuklir diperlukan dalam tahap penegakan diagnosis (termasuk penentuan stadium)

dan surveilans pasca terapi. Modalitas pemeriksaan radiologi yang dapat digunakan antara lain adalah CT scan, MRI, USG, dan radiografi lain. Modalitas pemeriksaan kedokteran nuklir yang dapat digunakan antara lain skintigrafi skeletal/*bone scan* dan PET/CT scan.

Pemeriksaan CT scan dan/atau MRI leher dengan kontras intravena memberikan informasi mengenai lokasi pasti sub-site tumor laring dan ekstensinya, serta kemungkinan metastasis nodal dalam satu kali pemeriksaan sekaligus, sehingga mampu membantu menentukan stadium T dan N pada satu waktu yang sama. Kedua pemeriksaan tersebut bersifat saling melengkapi. Pemeriksaan CT scan dapat memperlihatkan erosi atau destruksi tulang dengan sangat baik, khususnya erosi korteks tulang, invasi periosteum, maupun invasi kartilago. Pemeriksaan MRI menunjukkan akurasi yang lebih tinggi dibandingkan CT pada penentuan stadium T kanker laring dengan keterlibatan komisura anterior. Pemeriksaan CT scan dan/atau MRI leher pada kasus kanker laring dapat dilakukan sebelum terapi (*baseline*), durante terapi (*interim*), dan pasca terapi.

Ultrasonografi dapat dilakukan untuk memandu tindakan biopsi kelenjar limfe, misalnya *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) atau *core biopsy*, apabila diperlukan pengambilan sampel jaringan kelenjar limfe yang lebih presisi dalam penentuan metastasis nodal.

Untuk menegakkan metastasis paru, selain berdasarkan anamnesis (batuk, sesak dan lainnya) dan pemeriksaan fisik, dapat dilakukan pemeriksaan skrining foto toraks dan bisa dilakukan pemeriksaan lebih baik lagi dengan CT scan toraks dengan kontras sampai supra renal. Bila ditemukan lesi pada CT scan toraks dapat dilakukan pemeriksaan diagnostik lanjutan berupa bronkoskopi dan atau biopsi paru transtorakal.

Pemeriksaan USG abdomen merupakan pemeriksaan radiologi untuk mendeteksi metastasis intraabdomen. CT scan abdomen dengan kontras intravena diperlukan apabila terdapat kecurigaan lesi metastasis dari pemeriksaan USG abdomen atau dapat dilakukan bila diindikasikan secara klinis.

Skintigrafi skeletal/*Bone scan* dapat dilakukan untuk mendeteksi metastasis jauh pada tulang bila diindikasikan secara klinis, sebagai alternatif untuk evaluasi metastasis tulang apabila fasilitas PET/CT scan tidak tersedia.

PET/CT scan dapat digunakan untuk mendeteksi dan melokalisasi adanya tumor dan metastasis lebih akurat dibanding dengan CT scan dan MRI, berdasarkan adanya uptake radiofarmaka yang menggambarkan fungsi metabolisme molekuler dari tubuh pasien secara tiga dimensi. Pemeriksaan endoskopi, CT, dan MRI lebih baik untuk mendeteksi lokasi anatomi terutama lesi dengan ukuran kecil atau tumor primer stadium awal.

Pemeriksaan PET/CT scan dapat melengkapi modalitas pencitraan lain seperti USG, CT scan, MRI untuk menentukan stadium penyakit, *re-staging*, deteksi rekurensi dan metastasis jauh maupun kanker primer kedua yang berdampak signifikan pada pilihan terapi.

Pemeriksaan PET/CT scan pada kasus kanker laring dapat dilakukan sebelum terapi (baseline), durante terapi (interim), dan pasca-terapi dalam satu rangkaian terapi dengan waktu optimal pelaksanaan PET/CT scan adalah 2-3 minggu untuk durante terapi (interim), 4-6 minggu pasca kemoterapi, atau 8-12 minggu pasca radioterapi untuk menghindari hasil positif palsu akibat inflamasi untuk menilai respon pengobatan dan mengidentifikasi residu keganasan yang tersisa.

b. Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan patologi anatomi merupakan pemeriksaan baku emas untuk memastikan suatu lesi bersifat ganas atau jinak. Bahan pemeriksaan dapat berasal dari biopsi jaringan, maupun operasi/ reseksi. Pada spesimen biopsi laring informasi diagnosis yang diberikan mencakup tipe histologi, diferensiasi, ada tidaknya invasi limfovaskular dan perineural. Pada spesimen reseksi laring kelengkapan diagnosis mencakup tipe histologi, diferensiasi, ada tidaknya invasi limfovaskular dan perineural, batas sayatan, ekstensi ke organ/jaringan sekitar, keterlibatan

kelenjar getah bening serta ada tidaknya ekstensi ekstrakapsular. Diagnosis karsinoma sel skuamosa (KSS) laring dapat dilakukan dengan pulasan hematoksin - eosin (HE), namun pada kasus sulit/meragukan dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan immunohistokimia (IHK).

Jenis histologis tersering kanker primer laring adalah karsinoma sel skuamosa (KSS) dengan prevalensi sebanyak 98% dengan sub tipe KSS konvensional, KSS basaloid, KSS verukosa, KSS tipe papiler, KSS tipe sel spindel, adenoskuamosa, limfoepitelial karsinoma. Variasi jenis patologi ini dapat mempengaruhi tata laksana dan prognosis.

Karsinoma sel skuamosa tipe basaloid adalah jenis tumor yang secara histologis memiliki beberapa diferensial diagnosis, diantaranya *adenoid cystic carcinoma* dan kanker neuroendokrin, sehingga penegakan diagnosisnya dapat membutuhkan pulasan khusus. Jenis ini terdapat sebanyak 1% pada laring dan paling sering pada daerah supraglotis. Hasil pelaporan survival rate dari beberapa literatur masih kontroversi namun beberapa peneliti melaporkan jenis ini mempunyai prognosis yang buruk dengan tingginya angka metastasis jauh. Prognosis dan gambaran klinis jenis kanker ini lebih buruk dari KSS konvensional.

Karsinoma sel skuamosa tipe verukosa merupakan jenis KSS berdiferensiasi baik dengan gambaran lesi yang eksofitik. Jenis kanker ini relatif jarang dan secara klinis sulit dibedakan dengan papiloma skuamosa. Secara umum kanker Verukosa tidak bermetastasis tetapi dapat menginvasi secara agresif dan memerlukan reseksi. Tata laksana terbaik dengan operasi, namun pemberian radioterapi dapat pula memberikan hasil yang efektif.

Kanker sel skuamosa tipe papiler mempunyai gambaran lesi eksofitik dengan tipe pola pertumbuhan papiler dan mempunyai pertumbuhan yang invasif pada stroma tumor, karena pertumbuhannya yang eksofitik jenis kanker ini lebih mudah terdeteksi pada stadium dini. Lesi ini dapat dikaitkan dengan konsumsi alkohol, tembakau, serta infeksi virus HPV high risk. Kanker ini mempunyai prognosis sedikit lebih baik dibandingkan KSS konvensional.

*Spindle cell carcinoma* merupakan jenis yang jarang ditemukan, ditandai dengan gambaran karakteristik sel berbentuk spindel. Diagnosis banding dari jenis ini meliputi sarkoma, melanoma maligna dan sel spindel berproliferasi jinak/ganas. Tumor ini mempunyai agresivitas lokal yang tinggi sehingga dibutuhkan *follow up* yang ketat untuk mengevaluasi kekambuhan lokal. Salah satu faktor risiko karsinoma ini adalah riwayat pemberian radioterapi. *Spindle cell carcinoma* mempunyai survival rate yang lebih rendah dibandingkan dengan KSS konvensional.

Karsinoma adenoskuamosa memiliki gambaran histologis berupa komponen skuamosa dan glandular yang terpisah atau bergabung, diferensial diagnosis yang mungkin antara lain adalah kanker sel skuamosa dengan keterlibatan kelenjar seromusinosum, karsinoma mukoepidermoid, dan KSS basaloid. Karsinoma adenoskuamosa merupakan jenis yang jarang dan terkadang diagnosis sulit untuk ditegakkan secara histopatologik, terutama pada biopsi yang superfisial, karena komponen glandular sering kali terletak lebih dalam dibandingkan komponen skuamosa. Secara umum jenis ini merupakan tumor yang agresif, sering ditemukan pada stadium lanjut, dan dihubungkan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan KSS konvensional.

Penampakan makroskopis KSS bervariasi termasuk lesi datar dengan pinggiran yang meninggi, eksofitik polipoid, lesi papiler, lesi infiltratif tipe endofitik, atau ulseratif. Penampakan mikroskopik KSS ditandai oleh pertumbuhan invasif dan adanya diferensiasi sel skuamosa. Pertumbuhan invasif ditandai dengan gangguan membran basalis dan pertumbuhan sel tumor pada subepitel. Tumor yang besar dapat menginvasi struktur yang lebih dalam seperti otot, kartilago dan tulang. Invasi ke perineural dan kelenjar limfe serta pembuluh darah dapat terjadi dan merupakan tanda kanker invasif. Diferensiasi sel skuamosa terlihat dari jembatan interseluler dan keratinisasi pada sel skuamosa.

Pada karsinoma sel skuamosa laring terdapat 3 jenis diferensiasi yaitu diferensiasi baik (G1), diferensiasi sedang (G2), dan diferensiasi buruk (G3). Kriteria pembagian ini didasarkan atas kemiripan dengan epitel skuamosa normal, dinilai berdasarkan: rasio inti dengan sitoplasma, morfologi inti, jumlah mitosis, derajat atipia inti, reaksi stroma, dan keratinisasi. Karsinoma sel skuamosa laring berdiferensiasi baik mirip dengan sel epitel skuamosa normal dan terdiri dari berbagai ukuran sel skuamosa keratinocyte-like, terdapat jembatan interseluler dan keratinisasi namun jarang terjadi mitosis. Karsinoma sel skuamosa laring berdiferensiasi sedang menunjukkan lebih banyak pleomorfisme sel dan lebih banyak mitosis termasuk mitosis abnormal, dan terdapat sedikit keratinisasi. Karsinoma sel skuamosa laring berdiferensiasi buruk didominasi dengan sel berbentuk basaloid dengan daerah mitosis yang tinggi dan mitosis atipik, jarang terdapat jembatan antar sel dan keratinisasi minimal. Keratinisasi lebih sering ditemukan pada KSS laring diferensiasi baik dan sedang.

c. Pemeriksaan evaluasi sebelum terapi operasi, radiasi dan kemoterapi

1) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menilai fungsi organ sebelum pengobatan. Pada penderita kanker laring, dapat dilakukan pemeriksaan hitung darah lengkap, uji fungsi ginjal, uji fungsi hati, bilier, kadar elektrolit, kadar albumin serta penilaian fungsi tiroid. Pemeriksaan analisa gas darah mungkin diperlukan tergantung dari gejala klinis. Pemeriksaan ini dapat diperiksa pra-operasi sebagai *baseline* untuk memantau kondisi pasien. Fungsi koagulasi dan hitung trombosit perlu dinilai jika untuk persiapan operasi.

Selain fungsi koagulasi dan hitung trombosit yang perlu dinilai pada persiapan operasi, pemeriksaan penunjang lain dapat bervariasi tergantung kondisi saat itu, misal pasca radiasi, pemeriksaan *free T4* dan TSH untuk menilai keadaan hipotiroid, enzim-enzim hati pasca kemoterapi, atau dengan penyakit

penyerta sesuai kebutuhan. Pemeriksaan fungsi tiroid dan kadar kalsium mungkin diindikasikan, baik pre-operatif sebagai *baseline* maupun pasca operasi. Pemeriksaan fungsi hati dan fungsi ginjal diperlukan untuk menilai kelayakan kemoterapi, mengingat banyak obat kemoterapi mengalami metabolisme di hati, ekskresi di bilier dan atau ginjal. Skrining hepatitis B juga direkomendasikan dalam tata laksana awal. Untuk menilai status gizi, dapat dilakukan pemeriksaan terhadap kadar albumin dan transferin.

2) Pemeriksaan gigi dan mulut

Pada pasien yang terdiagnosa kanker laring dan akan dilakukan terapi radiasi, dikonsulkan ke dokter gigi untuk evaluasi gigi mulut dan eliminasi fokus infeksi pada gigi dan mulut.

Efek samping dari radiasi pada gigi dan mulut meliputi mucositis oral, kandidiasis oral, hiposalivasi, peningkatan risiko infeksi, hilangnya indera pengecap, trismus, karies radiasi, xerostomia, dan dan resiko terjadinya osteoradionekrosis. Berikut pemeriksaan-pemeriksaan untuk mengidentifikasi infeksi gigi pra radiasi:

- a) Pemeriksaan rongga mulut lengkap
- b) Pemeriksaan penunjang: radiografi dental (Panoramik), CT-Scan, MRI.
- c) *Basic oral care*

Penggunaan kumur benzydamine (LoE I) atau larutan sodium bicarbonate [5 ml sodium bicarbonate dalam 500 ml air] atau larutan (LoE III) atau larutan NaCl 0.9% untuk pencegahan mukositis oral. Namun jika benzydamine tidak dapat ditoleransi dengan baik, berdasarkan rekomendasi dokter dengan kompetensi melakukan layanan penyakit mulut dapat diganti dengan larutan antiseptik tanpa kandungan alkohol yang memiliki potensi tinggi penghambatan pembentukan biofilm seperti chlorhexidine glukonate 0,12% atau 0,2% dan povidon iodine 1%. Menyikat gigi dan dental floss rutin minimal 2 kali

sehari, setelah sarapan dan sebelum tidur. Pemberian topikal fluoridasi pada seluruh permukaan gigi.

C. Tata laksana

1. Tata laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama (FPKTP)

Penapisan dan deteksi terhadap kanker laring dapat dilakukan di FPKTP. Bila pasien memiliki keluhan yang dicurigai mengarah ke kanker laring seperti yang telah diuraikan pada pembahasan anamnesis, FPKTP perlu melakukan pemeriksaan fisik termasuk pemeriksaan menggunakan laringoskop indirek/kaca laring sesuai dengan kemampuan di fasilitas pelayanan kesehatan tersebut. Apabila ditemukan pasien dengan kecurigaan kanker pada kepala leher dan pembesaran kelenjar getah bening leher, hendaknya dirujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut (FPKTL) untuk penatalaksanaan lebih lanjut.

Apabila pasien dengan diagnosis kanker laring dirujuk kembali ke FPKTP setelah dilakukan pengobatan antar siklus terapi, FPKTP diharapkan mampu melakukan perawatan dan tindakan suportif paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien sesuai perencanaan pemulangan (*discharge planning*) yang telah disusun FPKTL. Adapun perencanaan pemulangan tersebut merupakan proses sistematis yang dilakukan untuk mempersiapkan pasien agar mendapatkan perawatan lanjutan, baik selama proses penyembuhan maupun dalam mempertahankan kondisi kesehatan setelah kembali ke lingkungan rumah.

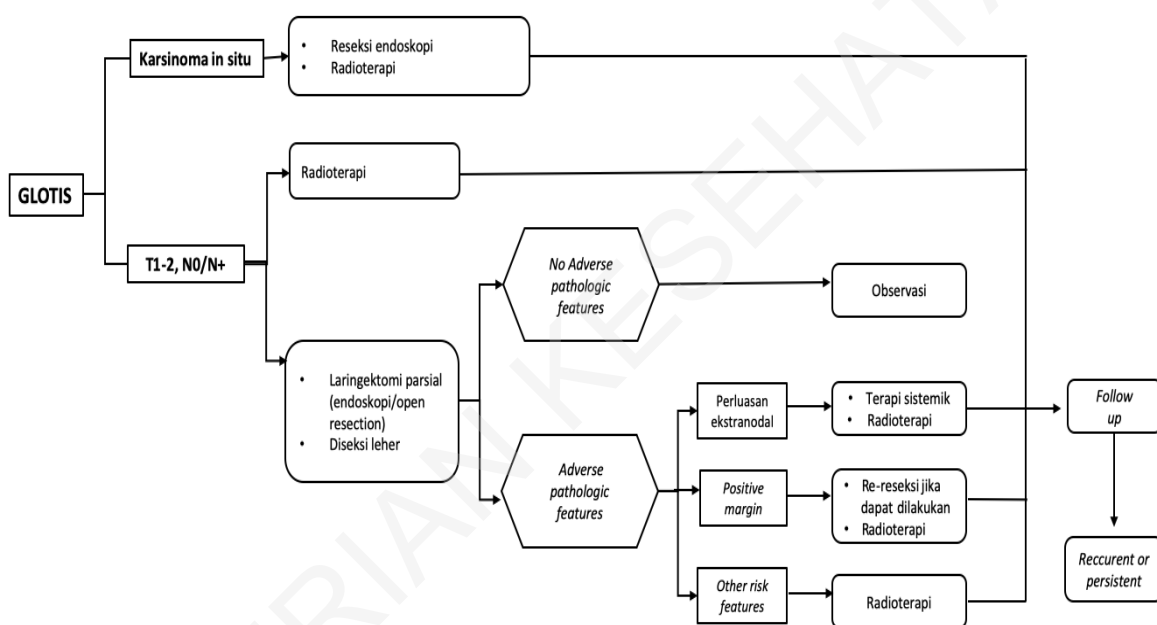
2. Tata laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut (FPKTL)

Tata laksana kanker kepala leher hendaknya melibatkan tim multidisiplin (MDT) sesuai dengan tugas, wewenang, dan kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing. Dengan adanya tim multidisiplin diharapkan akan tercipta kolaborasi yang menggabungkan keahlian utama masing-masing profesi, guna kebaikan pasien. Sesuai prinsip holistik dalam penanganan kanker, kasus hendaknya tidak ditangani sendiri namun dikoordinasikan secara tim untuk dapat menentukan strategi diagnostik dan tata laksana yang terbaik.

Penatalaksanaan kanker laring secara definitif dapat dibedakan berdasarkan stadium yaitu tumor primer (T), nodul colli (N), metastasis (M) dan berdasarkan lokasi *subsite* yaitu glotis, supraglotis, atau subglotis. Sumber dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2024 menyebutkan bahwa kanker laring lokasi *subsite* subglotis tergolong kasus yang jarang terjadi. Berikut adalah tata laksana kanker berdasarkan lokasi *subsite* dan stadium:

a. Tata Laksana Kanker Glotis

1) Kanker Glotis In Situ dan T1-T2



Gambar 1. Algoritma Tata Laksana Kanker Glotis In Situ dan T1-T2

Pada pasien dengan kanker glotis in situ pilihan terapi meliputi reseksi endoskopi dan radioterapi (RT). Berdasarkan *systematic review* melaporkan bahwa terapi pembedahan ataupun radioterapi memiliki efektivitas yang sebanding pada pasien dengan kanker glotis atau supraglotis stadium dini.

Kanker glotis stadium dini yang merupakan kanker glotis T1-T2 ditandai dengan ukuran tumor yang masih terbatas. Tingkat penyembuhan pada stadium ini sangat baik, baik dengan radioterapi, reseksi endoskopi seperti *Transoral Laser Microsurgery* (TLM) atau laringektomi parsial. Radioterapi atau TLM adalah dua modalitas terapi pilihan yang sering dilakukan. Pemilihan terapi ditentukan berdasarkan klinis

pasien dan faktor tumor. Radioterapi lebih menjadi pilihan pada tumor yang melibatkan komisura anterior.

Operasi TLM semakin populer untuk penatalaksanaan kanker glotis stadium dini karena dapat mempreservasi fungsi fonasi, durasi pengobatan yang lebih pendek, dan tingkat kelangsungan hidup yang sebanding dengan radioterapi. Pemilihan terapi dengan TLM memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan laringektomi parsial, seperti morbiditas yang rendah, pengurangan kebutuhan trakeostomi dan/atau pemberian makanan nasogastrik, rawat inap yang lebih singkat, dan gejala sisa terkait operasi yang lebih rendah serta biaya yang relatif lebih rendah.

Laringektomi supra krikoid adalah teknik pembedahan dengan preservasi organ pada kanker glotis stadium awal. Tingkat kontrol lokal lima tahun dengan laringektomi supra krikoid pada pasien kanker glotis dini dengan keterlibatan komisura anterior mencapai 98,2%. Pada pembedahan dengan laringektomi parsial, tingkat kontrol lokal mencapai 89,8%, tingkat kelangsungan hidup keseluruhan mencapai 79,7%, dan rata-rata tingkat kesembuhan dari penyakit adalah 84,8%. Namun, peran laringektomi parsial untuk manajemen kanker glotis dini telah berkurang selama dekade terakhir, karena banyak ahli bedah lebih memilih TLM untuk kasus stadium awal.

Laringektomi parsial harus dipertimbangkan untuk tumor tertentu ketika radiasi tidak bisa dilakukan atau hasil radioterapi tidak optimal atau TLM tidak dapat dilakukan karena perluasan lokal, ukuran tumor yang besar, atau kesulitan akses. Laringektomi parsial harus mempertimbangkan pemilihan pasien, teknik operasi dan perawatan post operatif dan kemampuan pasien untuk datang untuk *follow-up* setelah operasi.

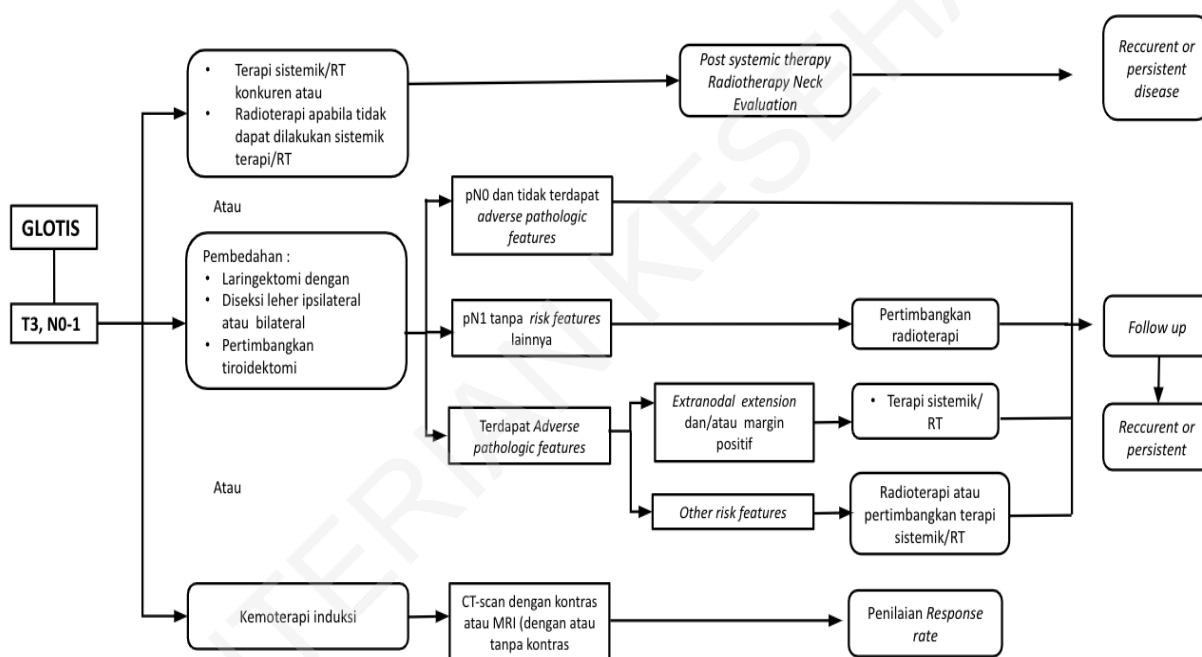
*Transoral Laser Microsurgery* (TLM) dapat dilakukan pada kanker glotis komisura anterior stadium awal dimana lapangan operasi dapat terlihat dengan jelas dan didukung oleh pengalaman operator yang cukup. Laringektomi parsial dilakukan untuk mencapai kontrol lokal, karena keterlibatan di

komisura anterior merupakan faktor risiko untuk kekambuhan lokal.

Kemoterapi pra operasi dapat dilakukan pada semua kanker glotis dan supraglotis T1-2, N0. Kemoterapi tersebut disarankan pada pasien yang setuju untuk total laringektomi. Apabila dilakukan kemoterapi pra operasi dan memberikan respon komplit maka dapat dilakukan radioterapi saja. Bila tidak komplit dapat dipertimbangkan dilakukan laringektomi total.

## 2) Kanker Glotis T3-T4

### a) Kanker Glotis T3N0-1



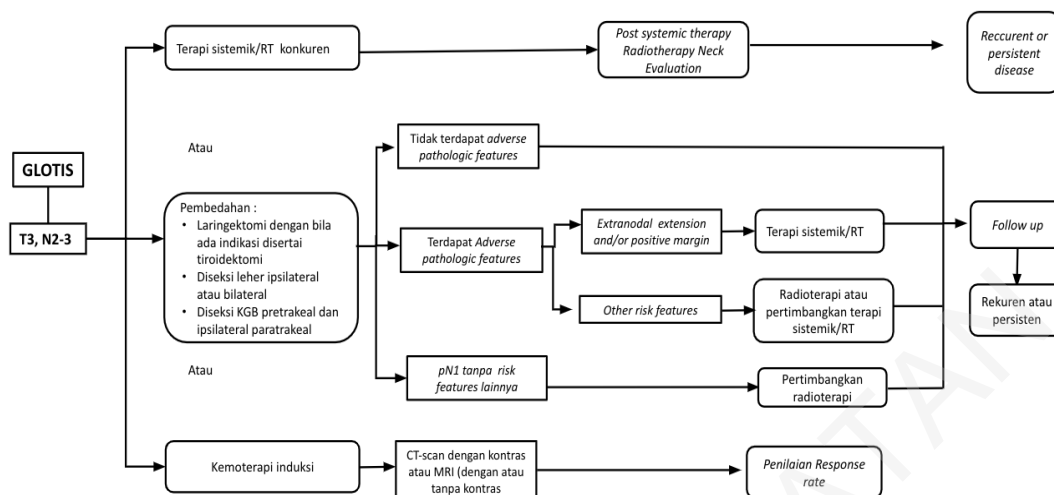
Keterangan: pN0, KGB patologis negatif; pN1, KGB patologis positif.

Gambar 2. Algoritma Tata Laksana Kanker Glotis T3N0-1

Tumor glotis dan supraglotis stadium lanjut yang memungkinkan direseksi, ditata laksana dengan pendekatan gabungan beberapa modalitas terapi. Pada tumor yang merupakan indikasi untuk laringektomi total, namun pasien masih ingin preservasi laring, terapi sistemik/kemoterapi dan RT direkomendasikan.

Radioterapi definitif (tanpa terapi sistemik) adalah pilihan untuk pasien dengan keadaan *unresectable/inoperable*, menolak operasi atau menolak terapi sistemik.

b) Kanker Glotis T3N2-3

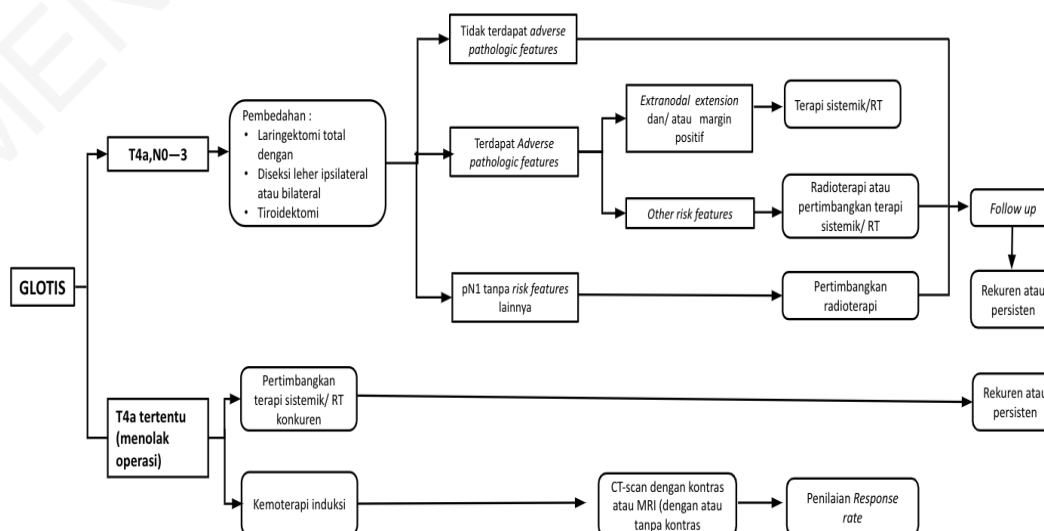


Keterangan: pN0, KGB patologis negatif; pN1, KGB patologis positif

Gambar 3. Algoritma Tata Laksana Kanker Glotis T3N2-3

Pada pasien dengan tumor T4a glotis dan supraglotis, pendekatan terapi yang direkomendasikan adalah laringektomi total dengan kemungkinan hemi-tiroidektomi atau tiroidektomi total dan diseksi leher yang sesuai serta diikuti dengan terapi adjuvant. Pasien dengan tumor T4a yang menolak pembedahan direkomendasikan untuk mempertimbangkan terapi kemoradiasi atau sistemik/RT bersamaan, atau kemoterapi pra operasi dengan penatalaksanaan tambahan berdasarkan respon.

c) Kanker Glotis T4N0-3



Keterangan: pN0, KGB patologis negatif; pN1, KGB patologis positif

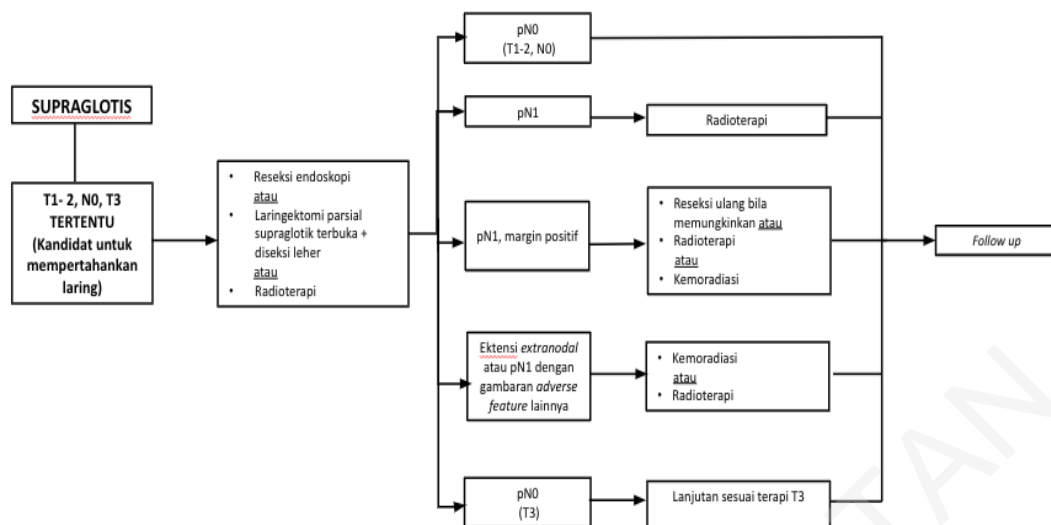
Gambar 4. Algoritma Tata Laksana Kanker Glotis T4N0-3

Laringektomi total dapat dipertimbangkan sebagai modalitas bedah utama untuk kanker glotis T3/T4. Pada kanker glotis T3/T4 tertentu, laringektomi parsial dapat dilakukan untuk mempertahankan fungsi laring, namun pada beberapa kasus dapat terjadi peningkatan morbiditas pasca operasi dibandingkan dengan laringektomi total.

Pengangkatan kelenjar tiroid dilakukan pada kasus dengan perluasan ke subglotis melebihi 10 mm, tumor transglotis, dan tumor yang tumbuh di subglotis harus dilakukan setidaknya ismolobektomi ipsilateral. Adanya pembesaran KGB leher dan risiko metastasis ke KGB menjadi pertimbangan dalam pilihan terapi. Apabila diseksi leher diperlukan, dilakukan ketika tumor primer sudah dilakukan pembedahan. Terapi adjuvan pasca operasi bergantung pada ada atau tidaknya adverse effect, seperti status batas sayatan apakah bebas tumor, derajat kelenjar getah bening atau stadium N, dan perluasan ekstra noduler pada pemeriksaan histopatologis.

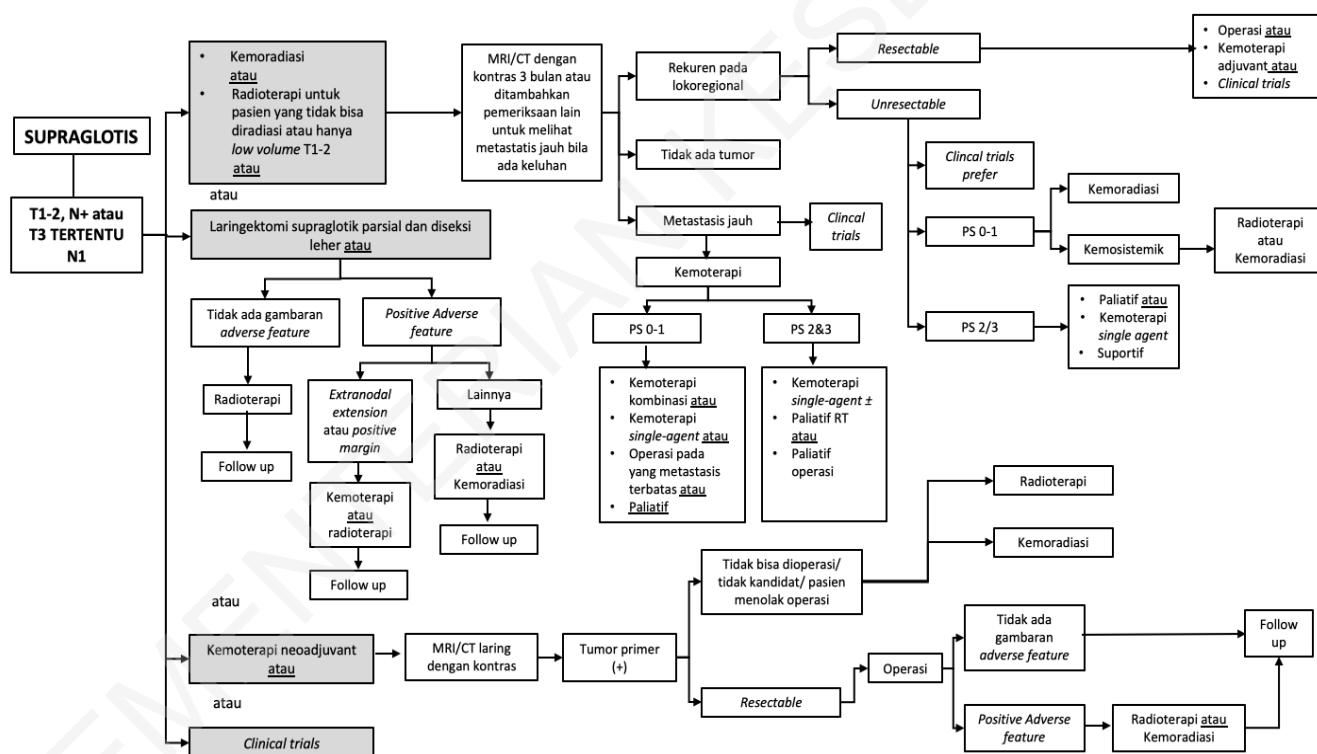
Terapi elektif pada leher dilakukan apabila risiko terjadinya metastasis kelenjar getah bening melebihi 15%. Dalam studi sebelumnya, tingkat kejadian metastasis kelenjar getah bening pada kanker glotis awal (T1-T2) berkisar antara 0% sampai 8,6%, dan kekambuhan pada KGB jarang terjadi selama fase follow-up. Oleh karena itu, diseksi leher elektif tidak direkomendasikan untuk kanker glotis dini. Diseksi leher elektif dapat dilakukan untuk kanker glotis lanjut tanpa klinis metastasis leher (T3N0 dan T4N0).

- b. Tata Laksana Kanker Supraglotis
  - 1) Kanker Supraglotis T1-T3



Keterangan: pN0, KGB patologis negatif; pN1, KGB patologis positif; margin positif, batas tepi tumor positif

Gambar 5. Algoritma Tata Laksana Kanker Supraglotis T1-T3



Gambar 6. Algoritma Tata Laksana Kanker Supraglotis T1-T3 N+

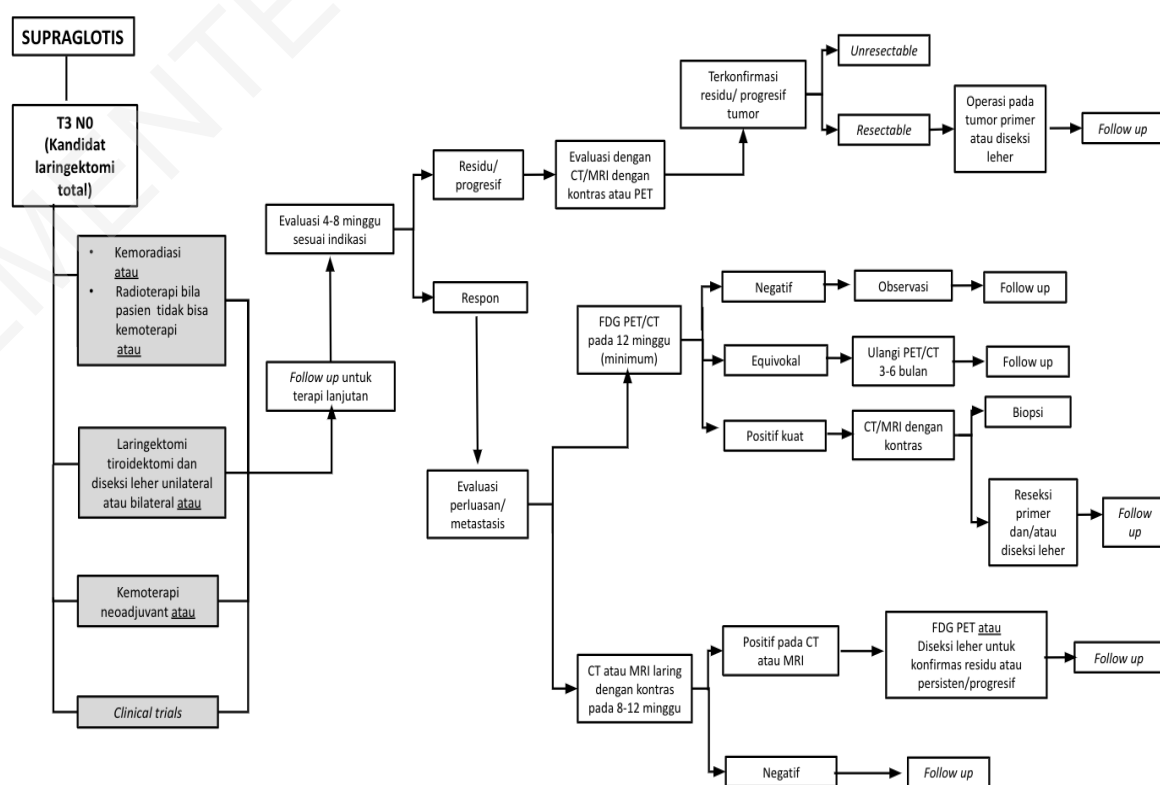
Radioterapi, TLM dan *transoral robotic surgery* (TORS) merupakan terapi pilihan pada penatalaksanaan semua pasien dengan kanker supraglotis T1-T2. Laringektomi parsial dan radioterapi memberikan hasil fungsional yang sebanding, sementara itu TLM umumnya memiliki risiko yang lebih rendah dan durasi morbiditas pasca operasi yang lebih singkat. Kanker supraglotis dini (T1/T2) dapat ditata laksana dengan TLM apabila

tumor dapat di ekspos secara adekuat dengan/tanpa terapi radiasi pasca operasi, dan kontrol lokal serta kelangsungan hidup yang baik dapat dicapai.

Laringektomi parsial menghasilkan kontrol lokal yang sangat baik untuk kanker supraglotis dini, dengan angka yang dilaporkan mulai dari 80% hingga 100%. Komplikasi paru berupa aspirasi dan disfagia pasca operasi sering terjadi pada laringektomi parsial dan menjadi penghalang dalam penerapan prosedur ini. Gangguan menelan sering terjadi terutama pada periode awal pasca operasi laringektomi parsial yang disebabkan terjadinya kerusakan otot faring, otot strap, dan persarafan sensorik faring dan laring.

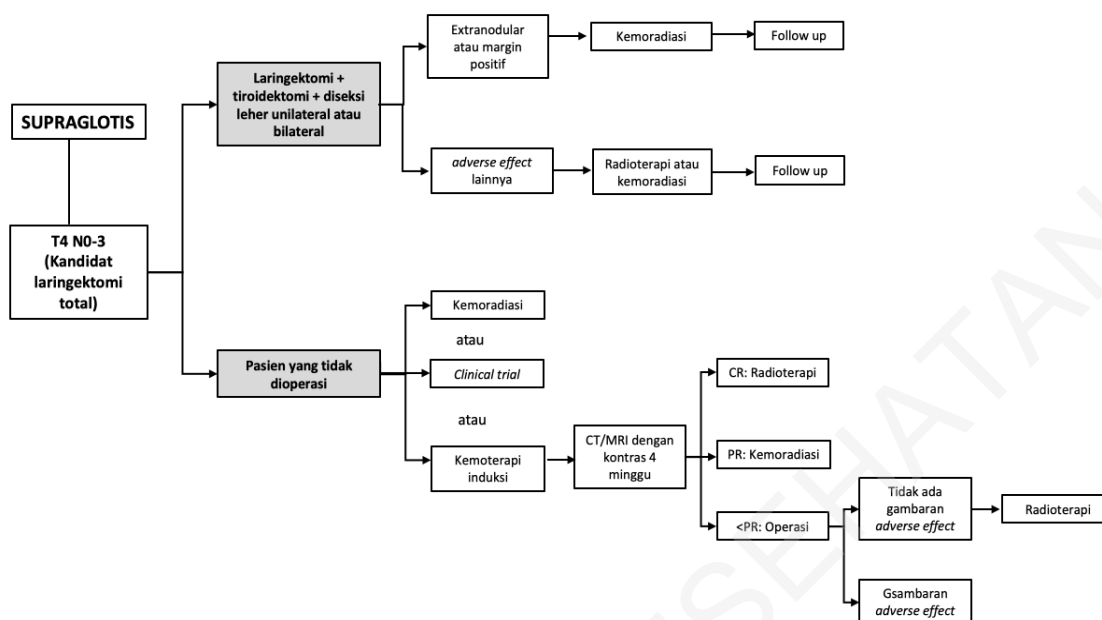
Supraglotis memiliki suplai limfatik yang banyak yang menyebabkan risiko metastasis ke KGB lebih tinggi untuk kanker supraglotis T1-T2 daripada kanker glotis T1-T2. Terapi elektif baik dengan RT ataupun diseksi leher selektif direkomendasikan untuk kelenjar getah bening bilateral level II dan III meskipun tidak ada bukti klinis atau radiologis mengenai keterlibatan nodul.

## 2) Kanker Supraglotis T3-T4



Keterangan: PET, Positron Emission Tomography

Gambar 7. Algoritma Tata Laksana Kanker Supraglotis T3N0



CR: Complete Response

PR : Partial Response

Gambar 8. Algoritma Tata Laksana Kanker Supraglotis T4 N0-3

Kanker supraglotis lanjut (T3) dapat ditata laksana dengan laringektomi suprakrikoid. Tindakan ini juga dapat menjadi pilihan untuk tumor dengan perluasan ke glotis. Hasil onkologi laringektomi supra krikoid sangat baik, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dan tingkat kontrol lokal masing-masing 67% sampai 95% dan 88% sampai 95%. Laringektomi supra krikoid dapat dilakukan pada tumor supraglotis dan transglotis T2 dan T3 terpilih berikut; tumor T2 yang melibatkan plika vokalis atau komisura anterior, perluasan ke dasar ventrikel laring, dengan/tanpa gangguan pergerakan plika vokalis, tumor transglotis dan supraglotis T3 dengan fiksasi plika vokalis dan/atau invasi ruang pre-epiglottis, dan tumor T4 transglotis dan supraglotis dengan invasi terbatas kartilago tiroid, tanpa perluasan ke luar perikondrium kartilago tiroid, atau perluasan ke ekstra laring.

Pada tumor supraglotis T3 tanpa keterlibatan dasar lidah atau kerusakan tulang rawan, operasi laring konservatif dapat dilakukan terutama untuk preservasi fungsi laring. Untuk tumor

dengan invasi dasar lidah, kerusakan unit krikoid-aritenoid bilateral, atau perluasan ke kartilago krikoid, laringektomi total merupakan terapi pilihan. Diseksi leher selektif (level II-IV) dapat dipertimbangkan pada pasien kanker supraglotis dengan pembesaran KGB leher (N+ secara klinis). Metastasis regional ke KGB yang sering dijumpai adalah KGB servikal level II, III, dan IV. Diseksi leher selektif dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan N+ secara klinis dan patologis yang terbatas pada dua level atau satu level.

Pasien pasca laringektomi total dan diseksi leher umumnya mendapatkan perawatan di unit rawat intensif pada beberapa hari pertama pasca operasi hingga pasien stabil dan dapat dipindahkan ke ruang rawat biasa.

Tata laksana definitif kanker laring di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut salah satunya adalah pemberian regimen terapi sistemik. Terapi sistemik dapat diberikan melalui obat kemoterapi, yang pemberiannya secara terapi infus dilakukan secara berulang dalam bentuk siklus dengan mempertimbangkan luas permukaan tubuh pasien. Satu siklus berarti satu kali pemberian obat kemoterapi. Jarak antar siklus kurang lebih adalah 3 minggu agar tubuh memiliki waktu pemulihan efek samping yang dapat terjadi sebelum pemberian obat kemoterapi pada siklus berikutnya. Berikut adalah beberapa pilihan terapi sistemik yang diberikan secara kombinasi pada kanker kepala leher:

a. *Chemoradiation Therapy* (CRT) konkomitan atau setuksimab/radioterapi (RT)

- 1) Sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (tiga siklus setiap 3 minggu pada hari ke-1, 22, 43) + RT fraksinasi konvensional konkomitan (70 Gy dalam 35 fraksi harian 2 Gy selama 7 minggu).

Obat kemoterapi Sisplatin dengan dosis 100mg/m<sup>2</sup> diberikan sebanyak 3 kali (3 siklus), dengan periode pemberian pada hari ke-1; 22; dan 43 untuk ketiga siklus tersebut. Bersamaan dengan pemberian kemoterapi tersebut diberikan juga radioterapi fraksinasi konvensional dengan total dosis radiasi 70 Gy dibagi dalam 35 kali penyinaran (2 Gy setiap kali penyinaran/hari) selama 7 minggu.

- 2) Sisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  (dua siklus setiap 3 minggu pada hari ke-1 dan 22) + RT akselerasi konkomitans (70 Gy dalam 35 fraksi 2 Gy selama 6 minggu)

Obat kemoterapi Sisplatin dengan dosis  $100 \text{ mg/m}^2$  diberikan sebanyak 2 kali (2 siklus), dengan periode pemberian pada hari ke-1 dan ke-22 untuk kedua siklus tersebut. Bersamaan dengan pemberian kemoterapi tersebut diberikan juga radioterapi percepatan dengan total dosis radiasi 70 Gy dibagi dalam 35 kali penyinaran (2 Gy setiap kali penyinaran/hari) selama 6 minggu.

- 3) Karboplatin  $70 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$  dikombinasikan dengan 5-FU  $2400 \text{ mg/m}^2/\text{infus}$  kontinu 96 jam (tiga siklus setiap 3 minggu pada hari ke-1-4, 22-25, 43-46) + RT fraksinasi konvensional konkomitans (70 Gy dalam 35 fraksi harian 2 Gy selama 7 minggu).

Kombinasi obat kemoterapi Karboplatin dengan dosis  $70 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$  dan 5-FU dengan dosis  $2400 \text{ mg/m}^2$  diberikan melalui infus kontinu selama 96 jam (4 hari berturut-turut). Terapi ini diberikan dalam 3 siklus, yaitu pada hari ke-1 sampai 4, hari ke-22 sampai 25, dan hari ke-43 sampai 46. Bersamaan dengan pemberian kombinasi kemoterapi tersebut diberikan juga radioterapi fraksinasi konvensional dengan total dosis radiasi 70 Gy dibagi dalam 35 kali penyinaran (2 Gy setiap kali penyinaran/hari) selama 7 minggu.

- 4) Setuksimab  $400 \text{ mg/m}^2$  (hari -8) diikuti oleh  $250 \text{ mg}/2$  minggu + RT bersamaan (70 Gy dalam 35 fraksi harian 2 Gy selama 7 minggu).

Terapi target dengan obat Setuksimab diberikan *loading dose*  $400 \text{ mg/m}^2$  pada 8 hari sebelum memulai radioterapi. Setelah itu, pasien mendapat Setuksimab dosis pemeliharaan  $250 \text{ mg/m}^2$  setiap 2 minggu selama menjalani radioterapi. Radioterapi diberikan dengan total dosis radiasi 70 Gy dibagi dalam 35 kali penyinaran (2 Gy setiap kali penyinaran/hari) selama 7 minggu.

- 5) Sisplatin  $40 \text{ mg/m}^2$  setiap minggu selama radiasi.

Kemoterapi sitostatika dengan obat sisplatin diberikan secara infus sebelum memulai radiasi dengan dosis 40 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama tiap minggu dengan lama pemberian selama menjalani fraksinasi radioterapi, umumnya diberikan sebanyak 5 kali.

- 6) Dosestaksel 15 mg/m<sup>2</sup> tiap minggu selama radiasi, untuk pasien yang tidak dapat diberikan sisplatin.

Kemoterapi sitostatika dengan obat dosestaksel yang diberikan secara infus sebelum memulai radiasi dengan dosis 15 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama tiap minggu dengan lama pemberian selama menjalani fraksinasi radioterapi umumnya diberikan sebanyak 5 kali. Obat ini diberikan pada pasien yang tidak dapat diberikan sisplatin umumnya karena efek samping yang dapat terjadi pada ginjal dan organ auditorik.

- 7) 5FU/Hidroksiurea: 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> infus IV kontinyu per hari pada hari 1-5, Hidroksiurea 1.000 mg po tiap 12 jam hari 1-6 (11 dosis/siklus), siklus tiap 14 hari sebanyak 7 siklus bersama radiasi.

Kemoterapi sitostatika dengan obat kombinasi antara fluorouracil yang diberikan secara intravena secara kontinyu dengan dosis 800 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama hingga kelima dengan siklus tiap 14 hari sebanyak 7 siklus bersama dengan radiasi. Hidroksiurea diberikan secara per oral dengan dosis 1000 mg tiap 12 jam pada hari pertama hingga ke 6 dengan total 11 dosis tiap siklus, siklus tiap 14 hari sebanyak 7 siklus bersama radiasi.

- 8) Sisplatin/5FU: Sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IV hari 1, 5FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV kontinyu per hari pada hari 1-5, siklus tiap 21 hari sebanyak 3 siklus bersama radiasi ATAU Sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> IV hari 1, 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV kontinyu per hari pada hari 1-5, siklus tiap 14 hari sebanyak 7 siklus bersama radiasi ATAU Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV hari 1, 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> IV kontinyu per hari pada hari 1-4, siklus tiap 28 hari sebanyak 3 siklus bersama radiasi pada siklus pertama dan terakhir.

Kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara infus pada hari pertama dengan flurouracil dengan dosis 1000 mg/m<sup>2</sup> intravena kontinyu tiap hari pada hari 1 hingga ke 5 diberikan dalam bentuk siklus dengan lama tiap 21 hari dengan total sebanyak 3 siklus bersama waktu radiasi ATAU kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 60 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena pada hari pertama dengan flurouracil dengan dosis 800 mg/m<sup>2</sup> intravena kontinyu tiap hari pada hari 1 hingga ke 5 diberikan dalam bentuk siklus dengan lama tiap 14 hari dengan total sebanyak 7 siklus bersama waktu radiasi ATAU kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena pada hari pertama dengan flurouracil dengan dosis 1000 mg/m<sup>2</sup> intravena kontinyu tiap hari pada hari 1 hingga ke 4 diberikan dalam bentuk siklus dengan lama tiap 28 hari dengan total sebanyak 3 siklus bersama waktu radiasi.

- 9) Sisplatin/Paklitaksel: Paklitaksel 30 mg/m<sup>2</sup> hari ke-1, Sisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> hari ke-2, siklus tiap 7 hari, sebanyak 7 siklus bersama radiasi.

Kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 30 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara infus pada hari pertama dengan kemoterapi sitostatika sisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> pada hari kedua dengan siklus tiap 7 hari dengan total sebanyak 7 siklus bersama radiasi.

b. *Chemoradiation Therapy* (CRT) pasca operasi

- 1) Sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (tiga siklus setiap 3 minggu pada hari ke- 1, 22, 43) + RT fraksinasi konvensional konkomitan (66 Gy dalam 33 fraksi harian 2 Gy selama 6.5 minggu).

Obat kemoterapi sitostatika Sisplatin dengan dosis 100mg/m<sup>2</sup> diberikan sebanyak 3 kali (3 siklus), setiap 3 minggu dengan periode pemberian pada hari ke-1; 22; dan 43 untuk ketiga siklus tersebut. Bersamaan dengan pemberian kemoterapi tersebut diberikan juga radioterapi fraksinasi konvensional dengan total dosis radiasi 66 Gy

dibagi dalam 33 kali penyinaran (2 Gy setiap kali penyinaran/hari) selama 6,5 minggu.

- 2) Sisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> setiap minggu selama radiasi.

Obat kemoterapi sitostatika sisplatin diberikan secara infus sebelum memulai radiasi dengan dosis 40 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama tiap minggu dengan lama pemberian selama menjalani fraksinasi radioterapi umumnya diberikan sebanyak 5 kali.

- 3) Dosetaksel 15 mg/m<sup>2</sup> tiap minggu selama radiasi, untuk pasien yang tidak dapat diberikan sisplatin.

Kemoterapi sitostatika dengan obat dosetaksel yang diberikan secara infus sebelum memulai radiasi dengan dosis 15 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama tiap minggu dengan lama pemberian selama menjalani fraksinasi radioterapi umumnya diberikan sebanyak 5 kali. Obat ini diberikan pada pasien yang tidak dapat diberikan sisplatin umumnya karena efek samping yang dapat terjadi pada ginjal dan organ auditorik.

- 4) Setuksimab+Dosetaksel: Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> 1 minggu sebelum mulai radiasi, dilanjutkan dengan Setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup>, Dosetaksel 15 mg/m<sup>2</sup>, setiap minggu sebanyak 6 siklus bersama dengan radiasi. Regimen ini direkomendasikan pada kelompok Sisplatin ineligible dan extranodal extension dan/atau batas sayatan masih mengandung tumor.

Terapi target Setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan 1 minggu sebelum mulai radiasi dilanjutkan dengan Setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> dengan kemoterapi sitostatika dosetaksel 15 mg/m<sup>2</sup> diberikan setiap minggu dengan total sebanyak 6 siklus bersama dengan radiasi.

c. Kemoterapi pra operasi

- 1) Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1) dikombinasikan dengan Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1) dan 5-FU 3000 mg/m<sup>2</sup> /infus kontinu 96 jam (hingga empat siklus setiap 3 minggu).

Kemoterapi sitostatik berupa obat sisplatin yang diberikan dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika dosetaksel diberikan dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama dan flurouracil dengan dosis 3000 mg/m<sup>2</sup> yang diberikan dengan dosis kontibu 96 jam hingga empat siklus setiap 3 minggu.

- 2) Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1). Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1), 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> /hari infus kontinu hari 1-5 (3-4 siklus setiap 21 hari).

Kemoterapi sitostatik berupa obat sisplatin yang diberikan dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika dosetaksel diberikan dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama dan flurouracil dengan dosis 750 mg/m<sup>2</sup> tiap harinya yang diberikan dengan infus kontibu hari 1-5 sebanyak 3-4 siklus setiap 21 hari.

- 3) Paklitaksel/Sisplatin/5FU: Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> hari ke-1, Sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> hari ke-2, 5FU 500 mg/m<sup>2</sup>/hari IV kontinyu hari 2-6. Siklus tiap 21 hari selama 3 siklus.

Kemoterapi sitostatika Paklitaksel dengan dosis 175 mg/m<sup>2</sup> yang diberikan pada hari pertama bersama dengan kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> diberikan pada hari kedua dan kemoterapi sitostatika flurourcil dengan dosis 500 mg/m<sup>2</sup> tiap hari diberikan dengan infus kontinu pada hari kedua hingga keenam dengan siklus tiap 3 minggu yang diberikan sebanyak 3 siklus.

- 4) Karboplatin/Paklitaxel/Setuksimab: Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV hari ke-1 siklus ke-1, dilanjutkan dengan 250 mg/m<sup>2</sup> IV hari ke-1 mulai dari siklus ke-2, Paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup> IV hari ke-1, Karboplatin AUC-2 IV hari ke-1 siklus tiap 21 hari sebanyak 6 siklus.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan intravena pada hari pertama pada siklus pertama dilanjutkan dengan setuksimab dengan dosis 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena pada hari pertama mulai siklus

kedua, dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 135 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena pada hari pertama dengan kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis sesuai AUC 2 diberikan secara intravena pada hari pertama dengan siklus tiap 21 hari dengan total sebanyak 6 siklus.

- 5) Etoposide/Sisplatin: Sisplatin 60-80 mg/m<sup>2</sup> hari ke 1, Etoposid 100-120 mg/m<sup>2</sup> IV hari ke 1-3, siklus tiap 21 hari.

Kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 60-80 mg/m<sup>2</sup> secara intraven diberikan pada hari pertama dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika etoposide dengan dosis 100 hingga 120 mg/m<sup>2</sup> secara intravena diberikan pada hari pertama hingga ketiga dengan siklus tiap 21 hari.

d. Terapi sistemik untuk penyakit rekuren dan/atau metastatik

- 1) Karboplatin AUC 5 atau sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1 setiap 3 minggu, maksimum enam siklus) + 5-FU 4000 mg/m<sup>2</sup> /infus kontinu 96 jam (hari ke-1-4 setiap 3 minggu, maksimum enam siklus) + pembrolizumab 200 mg (setiap 3 minggu, hingga 35 siklus)

Kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5 atau kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 100 mg.m<sup>2</sup> diberikan pada hari pertama setiap 3 minggu dengan maksimum 6 siklus dengan kombinasi dengan flurouracil dengan dosis 4000 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara infus kontinu selama 96 jam diberikan pada hari pertama hingga keempat setiap 3 minggu dengan maksimum 6 siklus dikombinasikan dengan imunoterapi pembrolizumab 200 mg diberikan setiap 3 minggu hingga 35 siklus)

- 2) Pembrolizumab 200 mg (setiap 3 minggu, hingga 35 siklus) dengan ekspresi PDL1 dan *combine positive score* (CPS)  $\geq 1$

Imunoterapi pembrolizumab dengan dosis 200 mg diberikan setiap 3 minggu hingga 35 siklus pada mereka dengan ekspresi PDL-1 dan skor CPS  $\geq 1$ .

- 3) Karboplatin AUC 5 atau sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1 setiap 3 minggu, maksimum enam siklus) + 5-FU 4000 mg/m<sup>2</sup> /infus kontinu 96 jam (hari ke-1–4 setiap 3 minggu, maksimum enam siklus) + Setuksimab dosis awal 450 mg/m<sup>2</sup> (hari ke-1) diikuti oleh Setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> (setiap minggu hingga penyakit progresif)

Kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5 atau kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> diberikan pada hari pertama setiap 3 minggu yang diberikan maksimum 6 siklus) dengan kombinasi dengan kemoterapi sitostatika flurourcil 4000 mg/m<sup>2</sup> yang diberikan secara infus kontinu selama 96 jm pada hari pertama hingga keempat setiap 3 minggu dengan maksmun 6 siklus dikombinasikan dengan terapi target Setuksimab dengan dosis awal sebesar 450 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama diikuti oleh Setuksimab dengan dosis 250 mg/m<sup>2</sup> tiap minggu hingga penyakit progresif.

- 4) Nivolumab 3 mg/kg atau 240 mg (setiap 2 minggu hingga progresi penyakit) atau 480 mg (setiap 4 minggu hingga progresi penyakit)

Imunoterapi nivolumab dengan dosis 3 mg/kg atau 240 mg diberikan setiap 2 minggu hingga penyakit progresif atau 480 mg setiap 4 minggu hingga penyakit progresif.

- 5) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1 pada siklus pertama yang berdurasi 7 hari), diikuti dengan Setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1 dimulai pada siklus kedua setiap minggu hingga penyakit progresif) dengan laju infus tidak melebihi 10 mg/menit + sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1 setiap 28 hari hingga progresi penyakit).

Terapi target Setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intraven selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari( diikuti dengan setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intrsvena selams 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap minggu hingga penyakit progresi dengan kecepatan infus

tidak melebihi 10 mg/menit dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama dengan siklus tiap 28 hari hingga progresi penyakit.

- 6) Sisplatin atau karboplatin + dosetaksel atau paklitaksel
- a) Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1, setiap 3 minggu hingga progresi penyakit) + sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1, setiap 3 minggu hingga progresi penyakit).

Kemoterapi sitostatika dosetaksel dengan dosis 75 g/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama setiap 3 minggu hingga penyakit progresi dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama diberikan setiap 3 minggu hingga penyakit progresi.

- b) Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> IV selama 3 jam (hari ke-1) diikuti oleh Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1), setiap 21 hari hingga progresi penyakit.

Kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 175 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 3 jam pada hari pertama dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama setiap 21 hari hingga penyakit progresi.

- c) Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1) diikuti oleh Karboplatin AUC 6 IV selama 30 menit (hari ke-1), setiap 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi dosetaksel dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> yang diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama diikuti oleh kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 6 diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama setiap 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir.

- d) Paklitaksel 175 - 200 mg/m<sup>2</sup> IV selama 3 jam (hari ke-1) diikuti oleh Karboplatin AUC 5 - 6 IV selama 30 menit (hari ke-1), setiap 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 175 mg/m<sup>2</sup>-200 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 3 jam pada hari pertama diikuti dengan oleh kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5 atau 6 diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertam setiap 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir.

- 7) Sisplatin 80 - 100 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1), Fluorouracil 800 - 1,000 mg/m<sup>2</sup> IV infus kontinu selama 24 jam (setiap hari, pada hari ke-1 hingga ke-4 atau pada Hari ke-1 hingga ke-5), setiap 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 80-100 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika flurouracil dengan dosis 800-1000 mg/m<sup>2</sup> secara intravena infus kontinu selama 24 jam diberikan setiap hari pada hari pertama hingga keempat atau pada hari pertama hingga kelima) setiap 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir.

- 8) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1 pada siklus pertama), diikuti oleh 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1 mulai dari siklus kedua), setiap 7 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima. Setuksimab diberikan bersamaan dengan: Doksetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit pada Hari ke-1 dan Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada Hari ke-1 atau karboplatin AUC 5 IV selama 30 menit pada hari ke-1, setiap 21 hari selama 4 siklus.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari( diikuti dengan

setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap minggu hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir dikombinasikan dengan kemoterapi sitostatika dosetaksel dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dan kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama atau kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5 diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama setiap 21 hari sebanyak 4 siklus.

- 9) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada Hari ke-1 pada Siklus 1, diikuti oleh 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit pada Hari ke-1 mulai dari Siklus 2, setiap 7 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima. Diberikan bersamaan dengan Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> IV selama 3 jam pada Hari ke-1 diikuti oleh Karboplatin AUC 5 IV selama 30 menit pada Hari ke-1 atau Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> selama 2 jam pada hari ke-1 dalam siklus 21 hari selama 6 siklus.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari (diikuti dengan setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap minggu hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir. Diberikan bersama dengan kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 175 mg/m<sup>2</sup> secara intravena selama 3 jam pada hari pertama diikuti oleh kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5 diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama atau kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan selama 2 jam secara intravena pada hari pertama dalam siklus 21 hari selama 6 siklus.

- 10) Pembrolizumab 200 mg IV selama 30 menit (hari ke-1) setiap 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima atau hingga 24 bulan, bersamaan dengan

Dosetaksel 65 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1) diikuti oleh Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1) atau Karboplatin AUC 5 - 6 IV selama 30 menit (hari ke-1) setiap 21 hari selama 4 siklus.

Imunoterapi pembrolizumab diberikan dengan dosis 200 mg secara intravena selama 30 menit pada hari pertama setiap 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi yang tidak dapat diterima atau hingga 24 bulan dikombinasi bersama dengan kemoterapi sitostatika dosetaksel dengan dosis 65 mg/m<sup>2</sup> secara intravena selama 60 menit pada hari pertama diikuti kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama atau kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5-6 diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama setiap 21 hari selama 4 siklus.

- 11) Pembrolizumab 200 mg IV selama 30 menit (hari ke-1) setiap 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima atau hingga 24 bulan, bersamaan dengan paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> IV selama 3 jam (hari ke-1) diikuti dengan Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1) atau Karboplatin AUC 5-6 IV selama 30 menit (hari ke-1) setiap 21 hari untuk 6 siklus.

Imunoterapi pembrolizumab diberikan dengan dosis 200 mg secara intravena selama 30 menit pada hari pertama setiap 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi yang tidak dapat diterima atau hingga 24 bulan dikombinasi bersama dengan kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 175 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 3 jam pada hari pertama diikuti dengan kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama atau kemoterapi sitostatika karboplatin dengan dosis AUC 5-6 diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama setiap 21 hari selama 6 siklus.

- 12) Sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1), dalam siklus 21-28 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika sisplatin dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama dengan siklus tiap 21-28 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat obat yang tidak dapat ditolerir.

- 13) Karboplatin AUC 6 IV selama 30 menit (hari ke-1), dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika karboplatin diberikan secara intravena dengan dosis AUC 6 selama 30 menit pada hari pertama dengan siklus tiap 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat obat tidak dapat diterima.

- 14) Paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1), dalam siklus 7 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 80 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dalam siklus setiap 7 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat obat tidak dapat diterima.

- 15) Dosetaksel 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1), dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika dosetaksel dengan dosis 75-100 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama, dalam siklus 21 hari hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat obat dapat diterima.

- 16) 5-FU 800 - 1,000 mg/m<sup>2</sup> IV infus kontinu selama 24 jam setiap hari (hari ke-1 hingga ke-4 atau hari ke-1 hingga ke-5) dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika flurouracil dengan dosis 800-1000 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena dengan infus kontinu selama 24 jam setiap hari (dari hari pertama hingga hari keempat atau hari pertama hingga kelima) dalam siklus

21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

- 17) Metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> IV injeksi langsung/*push* (hari ke-1), setiap 7 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika metotreksat dengan dosis 40 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena injeksi langsung/*push* pada hari pertama, setiap 7 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

- 18) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam (hari ke-1 siklus pertama) diikuti oleh 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit setiap minggu (hari ke-1 mulai dari siklus kedua), dengan kecepatan infus yang tidak melebihi 10 mg/menit, setiap minggu, hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari (diikuti dengan setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap minggu hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir dengan kecepatan infus tidak melebihi 10 mg/menit.

- 19) Kapositabin 1,250 mg/m<sup>2</sup> PO dua kali sehari (hari ke-1 hingga ke-14), dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika capecitabin dengan dosis 1250 mg/m<sup>2</sup> diberikan per oral dua kali sehari (hari pertama hingga ke 14) dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

- 20) Afatinib (hanya untuk lini selanjutnya jika progresi penyakit pada atau setelah terapi platinum) 40 mg PO setiap hari (hari ke-1 hingga ke-28), dalam siklus 28 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Terapi target afatinib yang diberikan hanya untuk lini selanjutnya jika progresi penyakit pada atau setelah terapi platinum dengan dosis 40 mg per oral diberikan setiap hari

pada hari pertama hingga ke 28) dalam siklus 28 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

21) Untuk *squamous cell carcinoma*:

- a) Setuksimab 500 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada Hari ke-1 (sebanyak 1 siklus 14 hari), diikuti dengan Setuksimab 500 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada hari ke-1 dan hari ke-15 serta Nivolumab 240 mg IV selama 30 menit pada hari ke-1 dan hari ke-15 setiap 28 hari hingga progresi penyakit, toksisitas yang tidak dapat diterima, atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan.

Terapi target setuksimab dengan dosis 500 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama (sebanyak 1 siklus 14 hari) diikuti dengan Setuksimab 500 mg/m<sup>2</sup> secara intravena selama 2 jam pada hari pertama dan hari ke 15 dikombinasikan dengan imunoterapi nivolumab dengan dosis 240mg intravena selama 30 menit pada hari pertama dan hari ke 15 setiap 28 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan.

- b) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada Hari ke-1 dari Siklus 1, diikuti oleh dosis 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit pada Hari ke-1 mulai dari Siklus 2, setiap 7 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima, dengan kecepatan infus tidak boleh melebihi 10 mg/menit. Setuksimab diberikan bersamaan dengan Pembrolizumab 200 mg IV selama 30 menit pada Hari ke-1, setiap 21 hari hingga progresi penyakit, toksisitas yang tidak dapat diterima, atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari( diikuti dengan setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap minggu hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir dengan

kecepatan infus tidak melebihi 10 mg/menit. Setuksimab dapat diberikan bersama dengan imunoterapi pembrolizumab 200 mg intravena selama 30 menit pada hari pertama dan setiap 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas tidak dapat diterima atau hingga masa terapi selesai yaitu 24 bulan.

- 22) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada Hari ke-1 siklus pertama berdurasi 7 hari, diikuti oleh dosis 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit pada Hari ke-1 mulai dari Siklus kedua berdurasi 7 hari. Kecepatan infus tidak boleh melebihi 10 mg/menit. Setuksimab diberikan bersamaan dengan paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> IV selama 3 jam pada Hari ke-1 setiap 21 hari untuk 6 siklus hingga progresi penyakit.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari( diikuti dengan setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap minggu hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir dengan kecepatan infus tidak melebihi 10 mg/menit. Setuksimab dapat diberikan bersamaan dengan kemoterapi sitostatika paklitaksel dengan dosis 175 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 3 jam pada hari pertama setiap 21 hari untuk 6 siklus hingga progresi penyakit.

- 23) Setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada Hari ke-1 siklus pertama berdurasi 7 hari, diikuti oleh dosis 250 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit pada Hari ke-1 mulai dari Siklus kedua berdurasi 7 hari. Kecepatan infus tidak boleh melebihi 10 mg/menit. Setuksimab diberikan bersamaan dengan dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit (hari ke-1) setiap 21 hari untuk 4 siklus.

Terapi target setuksimab dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama pada siklus pertama yang dengan lama 7 hari (diikuti dengan setuksimab 250 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama dimulai pada siklus kedua tiap

minggu hingga penyakit progresi atau toksisitas akibat terapi tidak dapat ditolerir dengan kecepatan infus tidak melebihi 10 mg/menit. Setuksimab dapat diberikan bersama dengan kemoterapi sitostatika dosetaksel dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 60 menit pada hari pertama setiap 21 hari untuk 4 siklus.

- 24) Pembrolizumab 200 mg IV selama 30 menit pada hari ke-1, dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima, atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan (untuk tumor MSI-H, dMMR, atau TMB-H).

Imunoterapi pembrolizumab dengan dosis 200 mg intravena selama 30 menit pada hari pertama dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan (untuk tumor dengan MSI-H, dMMR atau TMB h).

- 25) Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> IV selama 10 menit pada Hari ke-1 diikuti oleh Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam pada hari ke-1, dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima (untuk *performance status* 0-1).

Kemoterapi sitostatika pemetrexed dengan dosis 500 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 10 menit pada hari pertama diikuti oleh kemoterapi sitostatika sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 2 jam pada hari pertama dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima untuk *performance status* 0-1.;

- 26) Gemsitabin 3,000 mg/m<sup>2</sup> IV selama 30 menit pada Hari ke-1 dan Hari ke-15 diikuti oleh Paklitaksel 150 mg/m<sup>2</sup> IV selama 60 menit pada Hari ke-1 dan Hari ke-15, dalam siklus 28 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.

Kemoterapi sitostatika gemsitabin dengan dosis 3000 mg/m<sup>2</sup> diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama dan hari ke 15 diikuti oleh kemoterapi sitostatika paklitaksel 150 mg/m<sup>2</sup> selama 60 menit pada hari pertama

dan hari ke 15 dalam siklus 28 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas tidak dapat ditolerir.

- 27) Nivolumab 3 mg/kg IV selama 30 menit pada Hari ke-1, Hari ke-15, dan Hari ke-29 diikuti oleh Ipilimumab 1 mg/kg IV selama 30 menit pada Hari ke-1, dalam siklus 42 hari hingga progresi penyakit, toksisitas yang tidak dapat diterima, atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan (untuk CPS  $\geq$ 20 dan terapi lini pertama saja).

Imunoterapi nivolumab dengan dosis 3 mg/kg diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama hari ke 15 dan hari ke 29 diikuti oleh imunoterapi ipilimumab dengan dosis 1 mg/kg diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari pertama dalam siklus 42 hari hingga progresi penyakit, toksisitas yang tidak dapat diterima, atau hingga terapi telah selesai selama 24 bulan (untuk CPS  $\geq$  20 dan terapi lini pertama saja).

- 28) Erdafitinib untuk mutasi atau fusi FGFR dan progresi penyakit paling sedikit 1 lini terapi sistemik sebelumnya dan tidak ketersediaan terapi sistemik lainnya. Diberikan 8 mg (2 tablet @ 4 mg) oral satu kali sehari dapat ditingkatkan dosisnya menjadi 9 mg (3 tablet @ 3 mg) satu kali sehari.

*Antibody drug conjugate* Erdafitinib diberikan bila ada mutase atau fusi FGFR dan progresi penyakit paling sedikit 1 lini terapi sistemik sebelumnya dan tidk ketersediaan terapi sistemik lainnya. Diberikan dengan dosis 8 mg diberikan per oral satu kali sehari dapat ditingkatkan dosisnya menjadi 9 mg satu kali sehari.

- 29) *Fam-trastuzumab deruxtecan* 5.4 mg/kg IV selama 90 menit pada hari ke-1 dari siklus 1, diikuti oleh dosis 5.4 mg/kg IV selama 30 menit pada Hari ke-1 mulai dari siklus 2, dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima, khususnya untuk kanker kelenjar ludah atau non-nasofaring (untuk tumor solid HER2+ [IHC 3+]; hanya untuk terapi ini berikutnya saja tanpa alternatif lain yang memuaskan).

*Antibodi drug conjugate trastuzumab deruxtecan* dengan dosis 5,4 mg/kg diberikan secara intravena selama 90 menit

pada hari pertama dari siklus pertama. Diikuti oleh dosis 5,4 mg/kg diberikan secara intravena selama 30 menit pada hari ke 1 mulai dari siklus kedua dalam siklus 21 hari hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima khususnya untuk kanker kelenjar ludah atau bukan nasofaring (untuk tumor solid HER2 (IHC 3+)).

### 3. Pemantauan Respon Obat Kanker, Efek Samping, dan Interaksi Obat

Terdapat beberapa faktor penentu keberhasilan respon terapi yaitu faktor obat (profil farmakokinetik), fisiologis (usia), genetik, komorbid, interaksi obat, *rechallenge* obat kemoterapi serta ketaatan pasien.

Farmakogenomik berfokus pada peran variasi genetik dalam menentukan respon terhadap suatu obat. *Personalized medicine* atau *precision medicine* dapat tercapai dengan dukungan informasi farmakogenomik. Informasi terkait komposisi genetik pasien untuk enzim pemetabolisme obat, transporter obat, atau reseptor bisa digunakan untuk memandu terapi farmakologis. Namun, pemeriksaan farmakogenomik perlu didiskusikan dengan pasien untuk menginformasikan risiko kejadian yang tidak diinginkan berkaitan dengan kondisi genetik. Fenotipe enzim pemetabolisme obat, transporter obat, atau reseptor merupakan suatu bagian dalam farmakokinetik. Oleh karena itu, diperlukan penilaian farmakokinetik secara holistik termasuk interaksi obat dan gangguan klinis pasien yang mempengaruhi farmakokinetik obat. Terdapat beberapa gen yang didukung oleh bukti-bukti ilmiah terkait pemeriksaannya dalam penentuan obat kanker sehingga direkomendasikan untuk melakukan test *pre-emptive* yaitu: *Gen dihydropyrimidine dehydrogenase* (DPYD), 5-FU, dan kapesitabine.

Gen DPYD adalah gen pengkode enzim *dihydropyrimidine dehydrogenase* (DPD) yang berperan dalam metabolisme 5-FU. Pada pasien dengan defisiensi enzim DPD, kemoterapi dengan 5-FU berhubungan dengan terjadinya toksisitas yang mengancam nyawa. Berkurangnya aktivitas enzimatik terutama disebabkan oleh adanya variasi genetik pada gen DPYD yang mengkode enzim DPD.

Berbagai varian genetik pada gen DPYD diketahui dapat mengubah urutan protein. Beberapa dari varian ini tidak mempengaruhi aktivitas DPD secara klinis, namun beberapa varian lainnya dapat menyebabkan berkurangnya fungsi enzim DPD. Saat ini pemeriksaan terkait toksisitas 5-FU yang paling sering dilakukan berfokus pada empat varian yang paling umum ditemukan dan terbukti berisiko, yaitu c.190511G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1129-5923C>G. Kapesitabin merupakan prodrug dari 5-FU, sehingga akan menimbulkan efek yang merugikan ketika enzim DPD mengalami penurunan fungsi atau tidak berfungsi.

Panduan Clinical *Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) merekomendasikan penggolongan fenotip enzim DPD berdasarkan genotip DPYD sebagai berikut:

<b>Fenotip</b>	<b>Activity score</b>	<b>Genotip</b>
<i>DPYD normal metabolizer</i>	2	Individu yang membawa dua alel dengan fungsi normal
<i>DPYD intermediate metabolizer</i>	1 atau 1,5	Individu yang membawa satu alel dengan fungsi normal ditambah satu alel yang tidak berfungsi atau mengalami penurunan fungsi, atau individu yang membawa dua alel dengan fungsi menurun
<i>DPYD Poor metabolizer</i>	0 atau 0,5	Individu yang membawa dua alel yang tidak berfungsi atau individu yang membawa satu alel yang tidak berfungsi ditambah satu alel dengan penurunan fungsi

Berikut adalah dosis rekomendasi fluoropirimidin (FU) berdasarkan fenotip DPD oleh CPIC (*The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*):

<b>Fenotip</b>	<b>Implikasi</b>	<b>Rekomendasi Dosis</b>	<b>Klasifikasi Rekomendasi</b>
----------------	------------------	--------------------------	--------------------------------

<i>DPYD normal metabolizer</i>	Aktivitas DPD normal dan risiko toksisitas fluoropirimidin normal	Berdasarkan genotip, tidak ada indikasi untuk merubah dosis atau terapi. Gunakan dosis sesuai label obat.	Kuat
<i>DPYD intermediete metabolizer</i>	Berkurangnya aktivitas DPD dan peningkatan risiko terjadinya toksisitas obat berat ketika diterapi dengan obat fluoropirimidin	Berkurangnya dosis awal berdasarkan <i>activity score</i> diikuti oleh dosis titrasi berdasarkan toksisitas atau <i>therapeutic drug monitoring</i> , <i>Activity score 1</i> : kurangi dosis sebesar 50% <i>Activity score 1,5</i> : kurangi dosis sebesar 25-50%	<i>Activity score</i> 1: Kuat  <i>Activity score</i> 1,5: <i>Moderate</i>
<i>DPYD poor metabolizer</i>	Defisiensi DPD komplit dan peningkatan risiko terjadinya toksisitas obat berat bahkan fatal ketika diterapi dengan fluoropirimidin	<i>Activity score</i> 0,5: hindari penggunaan 5-FU atau regimen berbasis <i>prodrug</i> 5-FU. Jika tidak ada alternatif yang sesuai, 5-FU sebaiknya diberikan dalam dosis yang lebih rendah dengan monitoring kadar obat dalam darah dimulai lebih awal  <i>Activity score</i> 0: Hindari penggunaan 5-FU atau regimen berbasis <i>prodrug</i> 5-FU	Kuat

4. Follow Up

*Follow up* yang ketat diperlukan untuk pasien kanker laring. Pengawasan dilakukan berdasarkan gejala klinis, laringoskopi, biopsi (atas indikasi), dan pemeriksaan radiologis. Anamnesis dan

pemeriksaan fisik termasuk pemeriksaan kepala leher lengkap, laringoskopi dan pemeriksaan fiberoptik, dilakukan setiap 1–3 bulan pada tahun pertama, 2–6 bulan pada tahun kedua, setiap 4–8 bulan pada tahun ketiga sampai kelima, serta dilakukan satu tahun sekali pada lebih dari lima tahun pasca terapi.

*Pemeriksaan* CT dan atau MRI laring dapat dilakukan dalam 3-4 bulan pasca operasi dan dilakukan lebih cepat jika dicurigai adanya rekurensi atau respon yang kurang baik pasca terapi. Pemeriksaan PET-CT scan dapat dilakukan setiap 12 bulan pada pasien sampai lima tahun pasca terapi. Surveilans lokoregional dapat dilakukan dengan CT scan dan/atau MRI. Surveilans metastasis jauh dapat dilakukan dengan PET-CT scan atau modalitas radiologi lain yang tersedia seperti radiografi toraks, USG abdomen, dan *bone scan* bila terdapat indikasi.

Rontgen toraks setiap enam bulan sampai 12 bulan direkomendasikan untuk pasien stadium lanjut atau dengan riwayat merokok. Kekambuhan paling sering terjadi dalam dua tahun pertama setelah terapi. Pasien yang terbukti bebas tumor lima tahun setelah terapi dapat diperiksa setiap tahun atau lebih sering, jika terdapat faktor risiko seperti merokok.

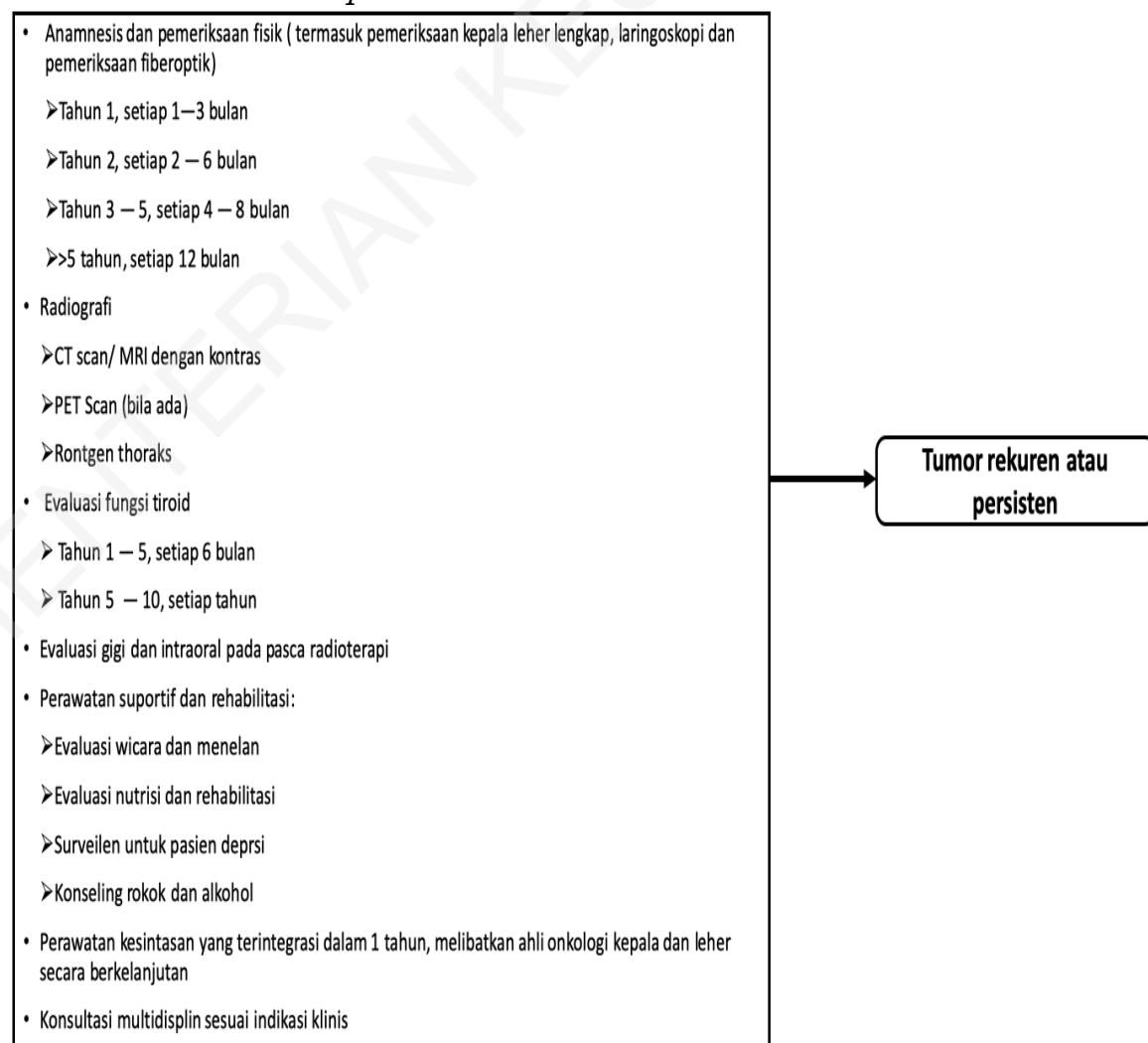
Adanya nyeri, perubahan suara, dan gangguan menelan perlu dilakukan pemeriksaan segera dengan laringoskopi serat optik. Pemeriksaan radiologi berupa CT *scan* dengan kontras umumnya direkomendasikan. Radiasi dan kemoradiasi sering kali mengakibatkan perubahan anatomi pasca terapi, adanya nyeri, peradangan, dan perubahan suara sulit dibedakan dengan rekurensi, sehingga membutuhkan evaluasi dengan pencitraan fungsional, seperti PET/CT, dan MRI untuk meningkatkan deteksi kekambuhan. PET/CT memiliki sensitivitas 93,75% dan spesifisitas 91,67% untuk mendeteksi kekambuhan kanker laring.

Hipotiroidisme pasca radiasi cukup sering ditemukan pada pasien dengan kanker kepala leher. Hipotiroidisme dapat timbul 3 bulan sampai bertahun-tahun setelah terapi radiasi selesai. Untuk memantau timbulnya hipotiroidisme pasca radiasi ini, dilakukan pemeriksaan *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan *free thyroxine* (FT4) dilakukan setiap 2-3 bulan setelah selesai terapi radiasi selama 6 bulan, dan selanjutnya tiap 3-6 bulan. Berdasarkan rekomendasi

NCCN tahun 2024, pemantauan dengan pemeriksaan TSH tiap 6-12 bulan untuk mendiagnosis hipotiroid post radioterapi, sehingga dapat dilakukan terapi optimal. Evaluasi tiroid yang direkomendasikan di Indonesia adalah setiap 6 bulan pada 5 tahun pertama, dan setiap 12 bulan untuk tahun berikutnya.

Pada pasien pasca terapi radiasi, kontra indikasi untuk dilakukan ekstraksi gigi dalam kurung waktu 18-24 bulan pasca radiasi kepala leher, perawatan gigi yang dapat dilakukan seputaran pembersihan karang gigi, perawatan akar gigi dan penambalan gigi dan tindakan preventif untuk mencegah kerusakan gigi yaitu terapi topikal fluoridasi. perawatan topikal fluoridasi ini dapat diberikan sebelum radiasi dan setelah radiasi dan dapat diulang sesuai kebutuhan pasien.

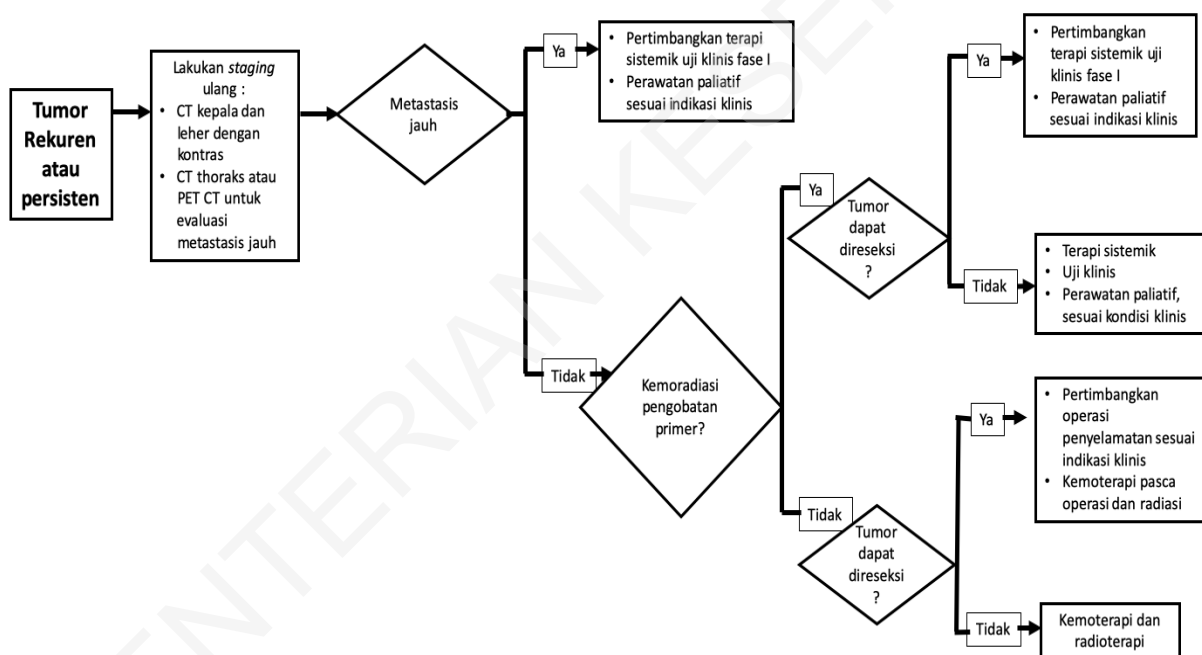
a. Rekomendasi *Follow-up*



Gambar 10. Rekomendasi *Follow up* pada pasien kanker laring

b. Kekambuhan kanker laring

Pasien kanker laring yang gagal dengan terapi pertama laringektomi parsial atau kemoradiasi memerlukan tindakan *salvage laryngectomy*. Pasien dengan *salvage laryngectomy* dapat berupa laringektomi total atau dengan laringektomi parsial sesuai indikasinya. Sebagian besar pasien yang mengalami kekambuhan membutuhkan laringektomi total. Kekambuhan setelah laringektomi total dapat berupa kekambuhan di daerah stoma trakea (3-5%) atau KGB leher (30%). Kekambuhan ini dapat ditata laksana dengan reseksi ulang, kemoradiasi, atau reiradiasi. Berikut adalah algoritma tata laksana rekurensi kanker laring:



Gambar 11. Tata laksana rekurensi pada pasien kanker laring

5. Rehabilitasi Medik

Kanker laring dan penanganannya (operasi, kemoterapi, radioterapi) dapat menimbulkan berbagai gangguan struktur dan fungsi (fisiologis, psikologis, sosial), dan berpotensi menyebabkan terjadinya keterbatasan dalam melakukan aktivitas (disabilitas) serta hambatan dalam berpartisipasi sosial di kehidupan sehari-hari, sehingga menurunkan kualitas hidup pasien maupun keluarga di kemudian hari.

Rehabilitasi Medik (RM) pada kanker laring merupakan pendekatan multidisiplin dan komprehensif yang bertujuan untuk

mengoptimalkan pemulihan fungsi dan emosional serta meningkatkan kemandirian beraktivitas sehari-hari, sehingga kualitas hidup pasien meningkat sesuai kemampuan pasien. Dukungan psikososial spiritual diperlukan untuk mendapatkan hasil terapi yang optimal.

Tata laksana rehabilitasi medik pada kanker laring dikelompokkan berdasarkan 3 periode, yaitu sebelum tindakan, sesudah tindakan, dan tata laksana RM lanjutan:

- a. Tata laksana RM sebelum tindakan (operasi, radioterapi, kemoterapi)

Asesmen perioperatif sebelum tindakan bertujuan untuk menilai fungsi oral (bersuara dan menelan) dan kondisi psikososial, memberikan informasi penting kepada pasien mengenai kemungkinan yang akan terjadi, memberi panduan terkait latihan fungsi oral, modifikasi aktivitas/maneuver serta dukungan psikososial. Tata laksana RM dapat berupa:

- 1) Promotif: meningkatkan fungsi fisik, psikososial-spiritual & kualitas hidup.
- 2) Preventif: mencegah komplikasi yang dapat terjadi, pencegahan gangguan fungsi & sindrom dekondisi pada tirah baring lama pasca tindakan.
- 3) Rehabilitatif: penanganan gangguan fungsi yang sudah terjadi sejak sebelum tindakan

- b. Tata laksana RM awal / segera sesudah tindakan (operasi, kemoterapi, radioterapi)

- 1) Gangguan Respirasi

Retensi sputum dan gangguan batuk efektif umum terjadi pada pasien laringektomi total, dengan penggunaan stoma. Kondisi ini bila tidak ditangani dengan baik dapat menimbulkan fatigue/kelelahan, gangguan tidur, kecemasan dan depresi, serta gangguan peran dan kontak sosial penderita.

Penanganan rehabilitasi respirasi bertujuan memberikan proteksi dan kelembapan pada jalan napas dan bersihan jalan napas yang adekuat, latihan dapat berupa:

- a) Latihan pernapasan dalam
- b) Mobilitas dinding dada

- c) Teknik bersihan jalan napas: perkusi, vibrasi, *postural drainage*, terapi inhalasi, latihan batuk efektif, latihan *air stacking*, *assisted cough* baik dengan alat ataupun manual.
  - d) Perawatan stoma dengan menjaga kelembaban dan filtrasi (menggunakan kasa lembab atau dengan alat *heat moisture exchange/HME*)
- 2) Gangguan Suara dan Komunikasi

Hilangnya suara laring merupakan konsekuensi utama dari laringektomi total, sedangkan pada laringektomi parsial dapat terjadi *hoarseness voice* (suara serak). Penanganan rehabilitasi medik sebaiknya dimulai sesegera mungkin setelah operasi untuk mendapatkan fungsi komunikasi yang baik. Kemampuan bersuara kembali pasca operasi dapat diperoleh dengan latihan rehabilitasi suara baru dengan berbagai metode berikut:

- a) Metode wicara esofagus/*esophageal voice* (WE)

Prinsip wicara esophageal secara singkat yaitu udara ditelan, inhalasi/diinjeksikan dan ditahan pada esofagus, kemudian dikeluarkan melewati mulut esofagus untuk menghasilkan suatu suara yang mirip sendawa yang dapat diartikulasikan oleh lidah, bibir, dan gigi.

Karakteristik suara esofagus: frekuensi rendah (sekitar 65 Hz), kurang keras, durasi singkat, dan memerlukan usaha untuk menghasilkannya.

Keuntungan metode WE yaitu suara lebih alami, tangan pasien tetap bebas aktif bergerak, dan tidak membutuhkan biaya untuk prosedur pembedahan dan alat wicaranya. Kandidat yang kurang baik untuk wicara esophageal yaitu pasien fibrosis pasca radiasi, jaringan parut faring, stenosis esofagus, fistula berulang pada jahitan, dan defek pada persarafan.

- b) Metode dengan penggunaan alat bantu produksi suara
- Metode elektrolaring merupakan cara ideal komunikasi pertama yang dapat didengar beberapa hari pasca operasi. Umumnya suara elektrolaring digunakan bila metode

rehabilitasi suara yang lain gagal ataupun opsi lainnya tidak tersedia. Suara yang dihasilkan monoton seperti suara robot.

Metode elektrolaring menggunakan getaran yang dihasilkan dari alat yang ditempelkan di leher/pipi atau adaptor intraoral yang kemudian ditransmisikan ke dalam rongga mulut untuk resonansi dan artikulasi sehingga suara dapat dihasilkan. Fibrosis pasca operasi dan/atau radiasi akan mempengaruhi keberhasilan metode ini. Selain itu produksi suara baru juga dapat diperoleh dengan metode bedah.

### 3) Gangguan Menelan

Kesulitan menelan merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien kanker laring (30-50%), dikarenakan invasi tumor dan efek tindakan (terutama operasi supraglotis laringektomi atau radioterapi). Gangguan menelan ini berdampak pada kurangnya asupan energi, sehingga menyebabkan malnutrisi dan dehidrasi yang memperlambat proses penyembuhan dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Gangguan menelan yang sering ditemukan berupa memanjangnya waktu menelan (72%) dengan keluhan seperti makanan terasa tertahan atau tersangkut (sensasi hambatan) di tenggorokan dan perlunya minum air atau cairan untuk mendorong bolus. Keluhan tersebut umumnya disebabkan oleh adanya peningkatan resistensi faring pasca operasi dan atau radiasi (striktur pada hipofaring dan/atau disfungsi krikofaringeal), kelemahan otot-otot faring dan esofagus, serta pembentukan lipatan pseudoepiglottis. Fibrosis pasca radiasi dapat menyebabkan disfungsi gerakan lidah dan otot konstriktor faring dan laring.

Tindakan rehabilitasi menelan yang dapat dilakukan setelah terapi kanker laring antara lain:

- a) Koreksi postur untuk mendapatkan *alignment* tubuh yang baik
- b) Modifikasi diet: perubahan ke diet cair dapat berlangsung selama satu sampai dua minggu pasca operasi

- c) Latihan gerakan dan penguatan lidah, *tongue base retraction exercise*, *tongue-holding exercise (Masako exercise)*, *chin tuck against resistance*, *head lift/Shaker*, latihan gerak rahang dan organ orofaring lainnya. Latihan dilakukan sebanyak lima kali sehari masing-masing 10 repetisi, mulai dari 2 minggu setelah operasi laringektomi total dan dapat diberikan hingga 12 bulan setelah latihan. Pada pasien dengan radioterapi, latihan dapat dimulai segera setelah radioterapi, dan diketahui dapat memberikan efek positif dalam waktu 3 bulan.
- d) Maneuver menelan  
Untuk mengendalikan aliran bolus agar tidak aspirasi dapat melalui maneuver Mendelsohn, rotasi kepala, postur memiringkan kepala ke samping, dan/atau *effortful swallow*. Sedangkan untuk mencegah aspirasi dapat melalui teknik *supraglottic swallow* atau *super-supraglottic swallow* (pasca supraglotis laringektomi).
- e) Modalitas NMES/EMS dapat dikombinasikan dengan manuver menelan untuk memelihara/memperbaiki kekuatan otot-otot faring dan memperbaiki kelemahan yang terjadi akibat kerusakan saraf. Parameter modalitas stimulasi elektrik yang digunakan, yaitu: frekuensi 70-80 Hz, pulse width 300-700 ms, durasi 30-60 menit, dengan intensitas maksimum 25 mA atau yang dapat ditoleransi oleh pasien.
- 4) Gangguan fungsi lain yang sering dijumpai pasca operasi antara lain:
- a) Nyeri  
Penanganan nyeri menggunakan terapi medikamentosa sesuai prinsip tata laksana nyeri WHO dan non medikamentosa dengan *Trans Electrical Nerve Stimulation (TENS)* (Rekomendasi A, level 1a).
- b) Gangguan fungsi gerak organ oral, leher, dan bahu  
Terapi fisik berupa latihan rentang gerak, penguatan dan fungsi organ oral, leher, dan bahu. Modalitas terapi dengan *Neuromuscular Electrical Stimulation/Electrical*

*Muscle Stimulation* (NMES/EMS) untuk memelihara/memperbaiki kekuatan otot sekitar laring dan memperbaiki kelemahan yang terjadi akibat kerusakan saraf.

c) Penurunan kebugaran kardiorespirasi

Penanganan berupa latihan pernapasan dan terapi relaksasi serta latihan aerobik/kebugaran kardiorespirasi.

c. Tata laksana rehabilitasi medik (RM) lanjutan pada kanker laring lanjut

Berbagai masalah RM lanjutan dapat timbul akibat penanganan dan progresivitas penyakit kanker laring. Tujuan penanganan RM dapat bersifat suportif dalam rangka menjaga kemandirian berfungsi pasien ataupun tujuan paliatif untuk menjaga kenyamanan pasien. Tata laksana RM tersebut diberikan sesuai gangguan fungsi yang terjadi. Berikut masalah lanjutan yang sering ditemukan:

1) Tirah baring lama

Kondisi tirah baring lama/imobilisasi dengan komplikasi seperti sindrom dekondisi, kelemahan umum, penurunan kebugaran, dan/atau *fatigue* dapat menghambat penyembuhan pasien, sehingga diperlukan tata laksana RM sesuai gangguan fungsi yang terjadi:

a) Pencegahan sindrom dekondisi

b) Pemeliharaan kemampuan fisik dan kebugaran dengan latihan sesuai kemampuan

c) Pemeliharaan kestabilan emosi antara lain dengan *cognitive behavioral therapy* (CBT).

d) Pemeliharaan kemampuan beraktivitas dengan adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari dengan prinsip modifikasi aktivitas aman dan penghematan energi.

2) Gangguan fungsi paru pada metastasis paru

Penyebaran pada kanker laring umumnya secara regional ke nodus limfatik di servikal dan penyebaran jauh secara hematogen ke paru (sekitar 62.6% kasus). Metastasis paru akan menyebabkan penurunan fungsi pernapasan yang dapat mempengaruhi kualitas hidup secara signifikan dengan

menyebabkan penurunan kapasitas oksigenasi darah, sehingga memperburuk kondisi klinis pasien. Tata laksana rehabilitasi medik diberikan sesuai gangguan fungsi yang terjadi, seperti sesak, retensi sputum, dan gangguan pengeluaran riak, serta gangguan kardiopulmonal lainnya.

Latihan pernapasan pada pasien dengan metastasis paru dapat berupa latihan kontrol pernapasan, latihan pernapasan diagrama, dan edukasi batuk efektif. Pada penurunan kebugaran kardiorespirasi, aktivitas dan latihan fisik dilakukan bertahap mulai dari intensitas ringan sesuai toleransi pasien. Aktivitas fisik akan membantu mengurangi *muscle wasting*, sehingga membantu mencegah dekondisi dan kaheksia yang menimbulkan *fatigue* kronik.

### 3) Metastasis tulang

Tulang adalah lokasi metastasis terbanyak kedua pada kanker laring (22%). Lokasi metastasis paling sering terjadi di tulang belakang (vertebra), khususnya thorakal dan lumbal, diikuti oleh pelvis dan *costae* (tulang rusuk). Keterlibatan tulang *humerus* dan *femur* sangat jarang ditemukan.

Kerusakan pada struktur tulang akibat metastasis mengarah pada rasa nyeri, patah tulang patologis, dan kompresi sumsum tulang belakang/medula spinalis yang termasuk sebagai keadaan darurat onkologis. Keluhan yang sering muncul adalah nyeri (79% kasus), kelemahan pada anggota tubuh (18% kasus), dan gangguan mobilisasi serta berjalan. Kondisi ini secara signifikan mempengaruhi aktivitas kehidupan sehari-hari, kualitas hidup, status fungsional, serta prognosis.

Intervensi dini rehabilitasi medik yang termasuk dalam pendekatan multidisiplin telah terbukti mengurangi morbiditas dan komplikasi, meningkatkan kualitas hidup dan kemandirian pasien, serta menurunkan biaya keseluruhan yang mencakup lama perawatan, kebutuhan, dan biaya perawatan komunitas.

Penanganan rehabilitasi medik pada kanker laring metastasis tulang bertujuan mencegah terjadinya gangguan fungsi melalui: (Level 1)

- a) Edukasi pencegahan fraktur patologis dan cedera medulla spinalis/sumsum tulang belakang/ *spinal precaution*.
  - b) Peresepan anti nyeri untuk mampu mobilisasi aman dan optimalisasi kualitas hidup.
  - c) Peresepan ortosis/alat fiksasi eksternal/alat penopang tubuh, dan alat bantu jalan sesuai indikasi untuk pencegahan fraktur patologis dan cedera medulla spinalis.
  - d) Mobilisasi aman dengan adaptasi aktivitas dan pemakaian alat fiksasi eksternal dan atau dengan alat bantu jalan.
  - e) Tata laksana gangguan fungsi yang ada / yang terjadi
- 4) Masalah akibat efek samping terapi

Pilihan tata laksana kanker laring selain operasi adalah radioterapi atau kemoterapi. Pasien yang menjalani radioterapi dapat mengalami efek seperti mukositis, xerostomia, dan fibrosis pada jaringan organ oral, rahang/trismus, dan leher sehingga mengganggu fungsi menelan, komunikasi, dan nutrisi, yang akhirnya dapat mengganggu kualitas hidup pasien.

Pemberian kemoterapi sisplatin dapat menimbulkan neuropati perifer yang mengganggu keseimbangan dan proprioepsi sehingga mengganggu fungsi mobilisasi. Ototoksisitas (tinnitus atau gangguan pendengaran) juga dapat terjadi.

Pemantauan rutin selama dan setelah pengobatan perlu dilakukan untuk evaluasi fungsi menelan, rentang gerak kepala/TMJ (*temporo-mandibular-joint*), suara dan keluhan lainnya seperti mukositis, xerostomia, limfedema.

Penanganan rehabilitasi medik ditujukan untuk mengatasi masalah di atas, sehingga dapat menurunkan disabilitas, meningkatkan kemandirian dan kualitas hidup pasien.

- 5) Rehabilitasi medik paliatif

Pasien kanker laring stadium lanjut, umumnya mengalami masalah fisik, psikis, sosial dan spiritual yang bila tidak

diatasi dapat berkembang menjadi penderitaan total yang pada akhirnya mengganggu kualitas hidup dan kualitas kematiannya.

Rehabilitasi paliatif bertujuan meminimalkan gejala/keluhan, mengoptimalkan kenyamanan dan berfungsi sesuai kemampuan yang ada sehingga dapat menjalani peran dalam kehidupannya seoptimal mungkin hingga akhir kehidupannya. Tata laksana rehabilitasi paliatif diberikan pada kasus - kasus lanjut/memberat dengan keluhan seperti kasus nyeri kanker lanjut, sesak napas, imobilisasi dengan berbagai penyebab, kelelahan umum/*fatigue*, dan gangguan psikososiospiritual.

Penanganan rehabilitasi paliatif berdasarkan gejala yang sering terjadi pada kasus paliatif:

- a) Nyeri: dapat diberikan anti nyeri sesuai rekomendasi WHO dan pemberian terapi-fisik untuk pengendalian nyeri, mempertahankan mobilitas dan fungsi.
- b) Kelelahan (*Cancer-related Fatigue*): identifikasi dan koreksi penyebab reversibel (anemia, infeksi, gangguan elektrolit), pemberian aktivitas ringan dengan teknik konservasi energi.
- c) Sesak napas (*Dispnea*): pemberian oksigen jika  $SpO_2 < 90\%$ , perbaiki posisi (*semi-fowler* atau duduk tegak), tehnik relaksasi.
- d) Gangguan mobilitas dan aktivitas harian: terapi fisik bertahap sesuai dengan kemampuan pasien seperti latihan gerak sendi ekstremitas, latihan duduk, latihan aktivitas kehidupan sehari-hari/AKS dengan teknik konservasi dengan atau tanpa penggunaan alat bantu jalan seperti *walker* atau kursi roda.

#### 6. Konseling Berhenti Merokok

Secara umum perokok memiliki tingkat infeksi dan komplikasi paru yang lebih tinggi, selain itu perokok relatif lebih lama tinggal di rumah sakit dibanding pasien yang tidak merokok. Merokok dapat meningkatkan mortalitas pada pasien kanker dan dapat meningkatkan kekambuhan, respon terapi yang buruk dan bersifat

toksik. Resiko komplikasi luka setelah rekonstruksi kepala dan pembedahan leher berkaitan erat dengan konsentrasi kontinyu.

Diantara pasien yang mendapat radioterapi untuk kanker kepala dan leher, perokok memiliki efek terapeutik yang relatif lebih buruk dan angka survival yang rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok. Merokok mempengaruhi enzim sitokrom P450 yang berdampak pada metabolisme agen kemoterapi dan agen terapeutik target, berhenti merokok dapat mengurangi karbon monoksida pada darah, menurunkan iritasi pada paru dan meningkatkan fungsi paru. Waktu berhenti merokok pada atau mendekati waktu diagnosis kanker mengurangi risiko komplikasi terkait terapi dan menurunkan tingkat onset kanker primer kedua dibanding pasien yang masih memiliki kebiasaan merokok. Oleh karena itu perokok yang menderita kanker harus di edukasi tentang risiko spesifik merokok selama perawatan anti kanker, khususnya berhenti merokok sebelum berhenti memulai pengobatan kanker menjadi pilihan terbaik bila memungkinkan. Berhenti merokok dapat dilakukan dengan terapi perilaku dan atau terapi farmakologi (*nicotine replacement therapy*).

#### 7. Konsultasi Psikiatri/Psikolog

Diagnosis dan perawatan dari kanker kepala dan leher dapat berpotensi berdampak buruk pada fungsi psikososial. Gejala terkait kanker seperti kelelahan, nyeri, kecemasan dan depresi sering mengganggu kehidupan pasien sehari-hari. Pasien dengan suasana hati yang tidak terkendali dan gangguan penyesuaian memiliki kecenderungan bunuh diri yang tinggi, pasien laki-laki yang lebih tua dengan kanker kepala dan leher dilaporkan memiliki risiko lebih tinggi untuk melakukan bunuh diri. Dibandingkan dengan pasien yang menjalani laringektomi parsial pasien yang menjalani laringektomi total cenderung mengalami stress psikiatri yang lebih parah akibat gangguan suara permanen dan menurunnya angka harapan hidup.

Gangguan mood seperti depresi biasanya diberikan psikoterapi atau obat psikotropika, konseling oleh pekerja sosial dan layanan keagamaan dapat dipertimbangkan. Pasien yang membahayakan diri sendiri atau orang lain harus dipertimbangkan untuk konsultasi dengan psikiater. Pasien ini membutuhkan pemantauan ketat dan lebih intensif dan benda-benda berbahaya di sekitar mereka harus

disingkirkan. Perawatan psikiatri dan rawat inap dapat dipertimbangkan jika diperlukan.

8. Tata laksana nutrisi

Tata laksana nutrisi pasien kanker bersifat individual. Secara umum, berdasarkan rekomendasi nutrisi pada pasien kanker menurut Espen (*The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*), pemenuhan nutrisi dilakukan berdasarkan kebutuhan, yaitu:

- a. Kebutuhan energi total (KET) dihitung berdasarkan kalorimetri indirek (bila alat ada) atau menggunakan rumus Harris Benedict (sesuai usia, berat badan dan jenis kelamin) / *rule of thumb* sebesar 25-30 kkal/kgBB.
- b. Kebutuhan protein disesuaikan kondisi fungsi ginjal. Bila fungsi ginjal baik, dapat diberikan 1.5-2g/kgBB (15-20% KET)
- c. Kebutuhan lemak diberikan 25-30% KET.

Pada kanker laring, pemberian nutrisi juga memerhatikan kondisi seperti:

- a. Nutrisi kondisi pasca laringektomi parsial, pasca laringektomi total, dan pasca tiroidektomi

Pasien dengan kondisi saluran cerna optimal, pemberian nutrisi enteral tetap diutamakan. Sebelum pasien dilakukan laringektomi (parsial/total), pertimbangkan membuat jalur makan gastro/*jejunostomy* melalui kolaborasi dengan bedah digestif. Konsistensi makanan diubah menjadi cair sepenuhnya (*full*). Evaluasi kondisi pasca laringektomi, jika disfagia teratasi, pasien dapat dilatih kembali makan menggunakan jalur oral. Pasien yang menjalani tiroidektomi, umumnya makan tetap melalui jalur oral dengan memperhatikan kadar hormon tiroid dan terapinya, elektrolit dan klinis pasien. Pemberian bentuk makanan bertahap dari cair/lunak menjadi padat. Kolaborasikan juga dengan dokter dengan kompetensi melakukan layanan keterampilan fisik / olahraga untuk mendukung optimalisasi pemulihan.

- b. Nutrisi pada terapi kanker yang sedang dijalani (induksi kemoterapi dan kemoradiasi bebarengan)

Pasien dengan kemoterapi saja dapat mengalami mual, muntah, selera makan menurun, dan atau diare. Efek samping obat

kemoterapi terhadap toleransi pemenuhan nutrisi bervariasi tergantung dari jenis obat, psikis dan klinis pasien masing-masing. Umumnya mual dirasakan 1-4 hari, dan berangsur hilang. Ketika mual, perubahan konsistensi makanan menjadi full cair dapat membantu pemenuhan target asupan.

Pemberian jahe sebagai anti mual akibat kemoterapi juga banyak diteliti manfaatnya. Selain itu, pemberian obat anti mual juga sangat membantu proses makan.

Jika kemoterapi dan radiasi dilakukan bersamaan (kemoradiasi), pertimbangkan pembuatan/pemasangan jalur makan enteral karena efek samping kemoradiasi menjadi lebih berat. Selain mual muntah, sering terjadi mukositis, xerostomia, trismus hingga disfagia. Pembuatan jalur makan enteral mutlak diperlukan sebelum kemoradiasi dimulai. Konsistensi makanan dibuat menjadi *full-cair*, diberikan berupa pangan keperluan medik khusus (PKMK) maupun bubur saring buatan dapur dengan komposisi yang tepat dan sesuai. Jika pasien dapat memenuhi asupan nutrisi enteral secara adekuat (tercapai asupan enteral minimal 500 kalori per hari atau lebih dari 60% kebutuhan kalori), penggunaan nutrisi parenteral (PN) sebaiknya dihindari. Kontra indikasi penggunaan PN antara lain saluran cerna berfungsi baik, pasien tidak memiliki jalur parenteral, serta pasien yang mendapatkan terapi kanker kurang dari lima hari tanpa disertai malnutrisi berat.

- c. Nutrisi pasien pada kondisi masa pemulihan pasca terapi kanker lengkap hingga masa pemantauan kesintasan 5 tahun

Selain memperbaiki status gizi, kondisi anemia, dan klinis laboratoris lainnya, pasien disarankan menghindari makanan/minuman yang mengandung zat karsinogen seperti produk daging olahan, alkohol, dan polutan seperti rokok untuk menghindari rekurensi kanker laring yang diketahui sering terjadi.

## 9. Prognosis

Prognosis kanker laring dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor penderita, tumor, dan terapi. Faktor penderita meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, status fisik dan psikologis, komorbiditas,

serta respon imunologi yang dapat ditunjukkan oleh berbagai biomarker. Faktor tumor meliputi lokasi tumor, stadium TNM, jenis histopatologi dan adanya kanker primer kedua.

Faktor terapi mencakup semua pendekatan untuk terapi dan berbagai kombinasi dari modalitas terapi. Pada kanker laring ditemukan juga istilah *laryngectomy free survival* (LFS) yang merupakan istilah yang spesifik untuk melihat tidak timbulnya kanker setelah dilakukan laringektomi. Berikut adalah faktor yang mempengaruhi prognosis kanker laring:

a. Faktor Penderita:

1) Usia

Dalam populasi kanker kepala dan leher, usia lebih muda merupakan faktor prognosis positif. Usia tetap menjadi faktor yang signifikan bahkan setelah dilakukan kontrol terhadap merokok, komorbid, lokasi primer, stadium TNM, dan metastasis kelenjar getah bening. Pasien usia muda juga lebih sedikit mengalami kekambuhan dan tumor primer kedua.

2) Jenis Kelamin

Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa kanker laring terutama terjadi pada laki-laki. Pada penelitian 1.252 pasien kanker sel skuamosa (KSS) laring yang sudah dilakukan radioterapi primer, analisa multivariat mendapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki merupakan faktor penting dalam memprediksi kegagalan lokoregional, kematian akibat kanker, dan kematian dari semua penyebab.

3) Ras

Pada penelitian di Amerika, resiko kematian didapatkan lebih tinggi pada penderita kulit hitam dibandingkan kulit putih. Belum ada data perbedaan suku dan ras yang dipublikasikan di Indonesia terkait hubungannya dengan prognosis.

4) Status Gizi

Malnutrisi merupakan masalah umum pada pasien dengan kanker laring terutama pada stadium lanjut. Malnutrisi sering terjadi sejak awal sakit kanker (malnutrisi kronik) karena adanya kebiasaan merokok, alkoholik, trismus, obstruksi, gangguan respirasi dan sistem saluran cerna. Diagnosis malnutrisi ditetapkan

berdasarkan adanya penurunan berat badan 5% dalam 3 bulan, atau 10% dalam 6 bulan, Index Massa Tubuh (IMT)  $<20\text{kg}/\text{m}^2$ , maupun kadar albumin  $<35\text{ g}/\text{L}$ . Index Massa Tubuh (IMT) yang rendah menunjukkan status gizi yang rendah dan berhubungan dengan angka ketahanan hidup selama 5 tahun yang lebih rendah. Selain IMT, kadar hemoglobin juga berpengaruh pada prognosis kanker laring. Pada pasien dengan anemia, ditemukan risiko relatif terjadinya kematian sebesar 1,5 ( $p=0,002$ ) kali dibandingkan pada pasien tanpa anemia.

5) Status Kebugaran Fisik

Status kebugaran fisik menurut WHO adalah faktor penting dalam mengambil keputusan untuk terapi KSS laring. Merokok dan minum alkohol umumnya pada pasien KSS laring akan mempengaruhi status kebugaran mereka, selain itu juga berdampak pada timbulnya penyakit komorbid.

6) Komorbiditas

Penyakit komorbid merupakan penyakit lain yang diderita oleh pasien selain penyakit kankernya. Penyakit komorbid ini sangat bervariasi seperti penyakit metabolik, imunodefisiensi, gangguan kardiovaskuler, gangguan fungsi ginjal, gangguan neurologis dan lain lain. Masing-masing komorbid dapat mempengaruhi pilihan terapi. Oleh karena adanya penyakit komorbid, kemoradiasi digunakan lebih jarang pada pasien tua yang berumur lebih dari 70 tahun dan menderita komorbid.

Komorbid berhubungan dengan tingginya komplikasi pasca-operasi. Namun, memiliki komorbid tidak berdampak pada terapi radiasi. Sebuah meta-analisis dilakukan dengan menggunakan komorbid sebagai faktor prognosis menunjukkan angka bertahan hidup secara signifikan lebih buruk pada pasien dengan komorbid.

7) Respon Imunologi

Fungsi imunologi seluler pasien kanker laring lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat dan fungsi imun pasien stadium akhir lebih rendah dari pasien stadium awal. Banyak pasien dengan kanker laring memiliki defisit imun atau reaksi imun yang abnormal tetapi kondisi imunologi yang berubah ini dapat

disebabkan oleh beberapa mekanisme seperti alkohol, virus, malnutrisi, penuaan, dan lain lain.

b. Faktor Tumor:

1) Lokasi Tumor

Berdasarkan data dari SEER 2018-2022 didapatkan angka bertahan hidup 5 tahun pada kanker glotis lokal adalah 85%, menurun menjadi 56% untuk yang metastasis regional dan 48% untuk pasien metastasis jauh. Angka bertahan hidup 5 tahun untuk kanker supraglotis lokal adalah 60%, menurun menjadi 48% untuk yang metastasis regional dan 30% untuk pasien metastasis jauh. Tumor supraglotis lebih sering mengalami kekambuhan dibandingkan dengan tumor glotis. Tumor supraglotis memiliki tingkat metastasis regional kelenjar limfa yang lebih tinggi, sedangkan pada glotis memiliki penyebaran limfatik yang relatif rendah.

2) Stadium Tumor

Ukuran T (tumor primer) yang semakin meningkat merupakan faktor risiko kekambuhan pada kanker laring tipe skuamous sel kanker. Perluasan lokal dari tumor primer dapat berpengaruh pada hasil pengobatan. Contohnya pada tumor glotis invasif ke komisura anterior memiliki prognosis yang lebih buruk. *Overall survival* pada tumor glotik T2 yang invasi ke komisura anterior hanya sebesar 86,2% dibandingkan 93,3% pada yang tidak invasi ke komisura anterior.

Adanya keterlibatan kelenjar limfe regional di daerah leher merupakan faktor penting pada penanganan dan prognosis pasien KSS laring. Jika ditemukan ada keterlibatan limfonodi regional maka risiko kematian akan meningkat menjadi dua kali lipat dibandingkan tidak terdapat pembesaran kelenjar limfe regional. Pada N2-3 kanker kepala leher ditemukan *hazard risk* terjadinya kematian sebesar 1,96 ( $p < 0,001$ ) dibandingkan pada pasien dengan N0-1.

Metastasis jauh pada kanker sel skuamosa umumnya metastasis melalui aliran limfatik. Metastasis melalui darah jarang terjadi, tetapi penyebaran luas ke berbagai organ dalam dapat terjadi pada stadium lanjut kanker laring. Lokasi yang paling sering

terjadi pada metastasis jauh adalah kelenjar getah bening mediastinum, paru, hati, pleura, sistem otot, ginjal, jantung, limpa, dan pankreas. Metastasis jauh berkorelasi dengan prognosis yang buruk.

c. Faktor Terapi

Penatalaksanaan kanker laring dari tahun ke tahun mengalami perubahan sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran. Hal ini juga berkaitan dengan perubahan pada penentuan stadium sehingga akan mempengaruhi pilihan penatalaksanaan pada pasien. Secara umum, penatalaksanaan pada kanker laring dapat berupa operasi, radioterapi dan kemoterapi (penjelasan lebih lanjut terkait pilihan terapi dapat dilihat pada penatalaksanaan kanker laring). Namun, mengingat kanker laring sering menyebabkan sumbatan jalan napas, maka seringkali pula perlu dilakukan trakeostomi sebelum tindakan definitif dilakukan. Dengan demikian pilihan terapi yang tepat akan sangat menentukan prognosis dari tumor.

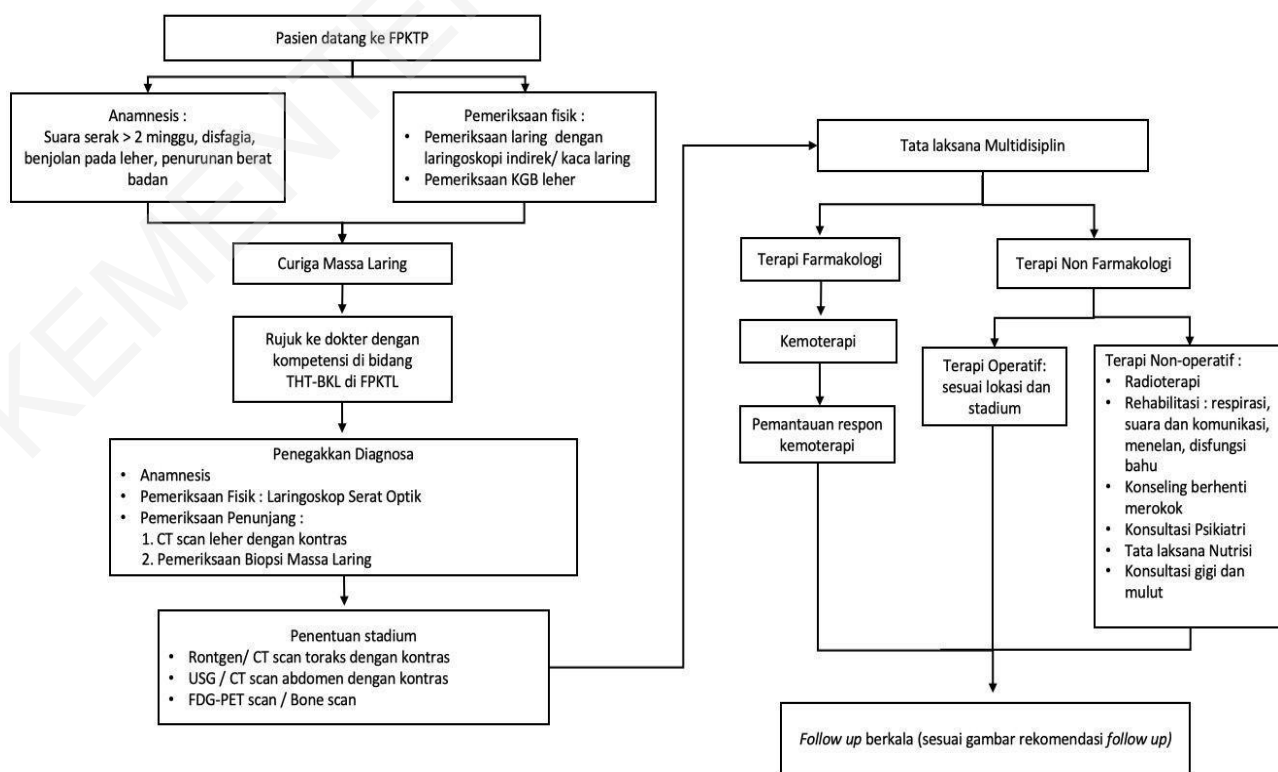
Di Indonesia seringkali dilakukan trakeostomi sebelum tindakan definitif. Berdasarkan sebuah penelitian, bila trakeostomi dilakukan sebelum laringektomi maka akan menyebabkan penurunan angka 5 tahun bebas tumor (*disease free survival*) dari 67% menjadi 39% ( $p < 0,001$ ) pada penderita kanker laring rekuren.

Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam tindak lanjut pasien kanker laring pasca perawatan yaitu identifikasi awal adanya rekurensi, deteksi dini tumor primer baru, pemantauan dan pengelolaan komplikasi, optimalisasi rehabilitasi, edukasi berhenti merokok dan konsumsi alkohol, memberikan dukungan kepada pasien dan keluarganya. Kunjungan pasca perawatan yang direkomendasikan untuk pasien kanker laring, terutama selama dua tahun pertama ketika risiko kekambuhan lokoregional masih tinggi, frekuensi kunjungan dapat dikurangi setelah itu. Jadwal tindak lanjut pada tahun pertama setelah operasi setiap bulan, tahun kedua setiap dua sampai tiga bulan, dan tahun ketiga sampai lima tahun setelah operasi setiap empat sampai enam bulan. Rontgen toraks dilakukan sebagai bagian dari tindak lanjut rutin kanker kepala dan leher untuk mendeteksi metastasis paru dan tumor primer kedua di paru.

Operasi penyelamatan untuk tumor yang persisten atau yang mengalami rekurensi setelah terapi non-bedah (preservasi organ) meningkat. Tingkat kekambuhan yang dilaporkan setelah radioterapi saja berkisar antara 32% sampai 58%. Pada kanker glotis dini, tingkat kekambuhan setelah radioterapi berkisar antara 10,4% sampai 32%, pada kanker stadium lanjut kemoradioterapi bersamaan secara signifikan menurunkan insidensi kegagalan lokoregional dalam uji coba RTOG 91-11, hanya 16% pasien yang memerlukan laringektomi total penyelamatan setelah kemoradioterapi konkuren.

Laringektomi total tetap menjadi pilihan terapi penyelamatan setelah radioterapi, dengan atau tanpa kemoterapi, karena banyak pasien (hingga 56% sampai 59%) datang pada stadium lanjut setelah radioterapi. Selain itu, ada beberapa kekhawatiran tentang penyebaran submukosa dalam kasus kegagalan radiasi. Tingkat laringektomi total setelah kegagalan radiasi berkisar antara 44,8% hingga 92%, bahkan untuk kanker glotis dini. Namun, teknik bedah preservasi laring telah berkembang, dan dilaporkan memberikan kelangsungan hidup yang baik.

Secara umum alur pelayanan tata laksana kanker laring disajikan pada algoritma berikut:



Gambar 12. Algoritma penatalaksanaan Kanker Laring

10. Indikasi merujuk ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut (FPKTL)

Jika pada pemeriksaan di FPKTP terdapat kecurigaan kanker laring, seperti pasien dengan suara serak tidak menghilang selama 2-3 minggu yang dapat disertai perubahan suara, stridor, sesak napas, disfagia, otalgia, pneumonia, hemoptisis, massa di leher, penurunan berat badan, dan pada pemeriksaan fisik ditemukan pembesaran kelenjar getah bening, serta hasil pemeriksaan laringoskop indirek terdapat tumor di laring, maka dilakukan rujukan ke FPKTL untuk pemeriksaan dan terapi lebih lanjut.

KEMENTERIAN KESEHATAN RI

## BAB IV

### RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DERAJAT REKOMENDASI

1. Merokok dan konsumsi alkohol merupakan faktor risiko utama kanker laring sehingga membutuhkan perhatian khusus pemeriksaan medis rutin. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
2. Peran status HPV sebagai penyebab kanker laring masih dalam penelitian lebih lanjut. (LoE 3, derajat rekomendasi B)
3. Suara serak yang menetap (tidak membaik dalam 2-3 minggu) yang progresif dapat merupakan gejala kanker laring dan membutuhkan pemeriksaan laringoskopik segera. (LoE 4, derajat rekomendasi C)
4. Pemeriksaan penunjang dengan CT scan atau MRI dengan kontras dapat mendeteksi penyebaran tumor ke pre epiglotis dan paraglotis serta ruang supraglotis yang dapat membantu untuk penentuan stadium dan penatalaksanaan yang akan diberikan. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
5. Pemeriksaan gold standard untuk menentukan suatu lesi ganas atau jinak dengan menggunakan biopsi jaringan. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
6. Pemeriksaan MRI menunjukkan akurasi yang lebih tinggi dibandingkan CT pada penentuan stadium T kanker laring dengan keterlibatan komisura anterior. Gabungan CT dan MRI dapat membantu mengatasi kelemahan dan meningkatkan akurasi penilaian keterlibatan tulang rawan tiroid dan penentuan stadium T pada kanker laring dengan keterlibatan komisura anterior. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
7. Pemeriksaan PET/CT scan dapat digunakan untuk mendeteksi adanya tumor primer, metastasis regional ataupun jauh, dan kanker primer kedua lebih akurat dibanding dengan CT scan dan MRI, terutama untuk menilai adanya rekurensi. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
8. Paru merupakan organ yang paling sering menjadi target metastasis. Untuk menegakkan metastasis paru, selain berdasarkan anamnesis (batuk, sesak dan lainnya) dan pemeriksaan fisik dapat dilakukan pemeriksaan skrining foto toraks dan bisa dilakukan pemeriksaan lebih baik lagi dengan CT scan toraks dengan kontras. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
9. Pemeriksaan CT scan dada dan abdomen dengan kontras intravena diperlukan apabila terdapat kecurigaan lesi metastasis (LoE 2, derajat rekomendasi B). Pemeriksaan laboratorium fungsi hepar, dapat diikuti

dengan *ultrasonography* hepar merupakan standar minimal yang dilakukan beberapa insitusi untuk mendeteksi metastasis jauh ke hepar.

10. Sesak napas merupakan salah satu gejala kanker laring, terutama pada kasus tahap lanjut. Sesak biasanya merupakan manifestasi dari adanya obstruksi jalan napas atas yang disebabkan oleh massa tumor. Sesak biasanya disertai dengan bunyi napas stridor dan suara serak. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
11. Pembesaran KGB dapat terjadi pada pasien dengan kanker laring sebagai manifestasi dari adanya metastasis lokoregional. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
12. Laringoskopi fleksibel merupakan pemeriksaan untuk menilai struktur anatomi laring dan pergerakan plika vokalis. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
13. Pemeriksaan fisik lengkap THT-BKL dilakukan termasuk pemeriksaan menggunakan kaca laring atau laringoskopi indirek atau laringoskopi serat optik dan pemeriksaan fisik leher (KGB). (LoE 2, derajat rekomendasi B)(LoE 2, derajat rekomendasi B).
14. Pemeriksaan penunjang dengan CT scan atau MRI dengan kontras dapat mendeteksi penyebaran tumor ke pre-epiglotis dan paraglotis serta ruang supraglotis yang dapat membantu untuk penentuan stadium dan penatalaksanaan yang akan diberikan. (LoE 2, derajat rekomendasi B) (LoE 2, derajat rekomendasi B).
15. Bone scan dapat dilakukan untuk mendeteksi metastasis jauh pada tulang bila diindikasikan secara klinis (LoE 2, derajat rekomendasi B) dan tidak tersedia pemeriksaan PET/CT scan. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
16. Pada pasien yang terdiagnosa kanker laring dan akan dilakukan terapi radiasi, sebaiknya dilakukan eliminasi fokus infeksi pada gigi dan mulut terlebih dahulu sebelum dilakukan radiasi. (LoE 2, derajat rekomendasi B) (LoE 2, derajat rekomendasi B).
17. Terapi kanker laring bergantung pada stadium dapat berupa operasi, radiasi, terapi sistemik atau kombinasi dari beberapa modalitas tersebut. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
18. Pada kanker laring stadium dini (1-2), bedah mikrolaring berupa TLM atau Radioterapi adalah dua modalitas terapi pilihan yang sering dilakukan. Pemilihan terapi ditentukan berdasarkan klinis pasien dan faktor tumor, dan preferensi (pekerjaan) pasien. Radioterapi lebih menjadi pilihan

- pada tumor yang melibatkan komisura anterior. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
19. Radioterapi pasca operasi laringektomi total sebagai pengganti diseksi leher mungkin dipertimbangkan dalam situasi tertentu, terutama jika terdapat kecurigaan metastasis okult. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
  20. Terapi adjuvan berupa radiasi/kemoterapi pasca laringektomi total diindikasikan untuk kanker laring dengan margin positif atau metastasis kelenjar getah bening dapat meningkatkan kontrol lokal penyakit dan mencegah kekambuhan lokal dan regional. (LoE 2, derajat rekomendasi A).
  21. Keberhasilan terapi laringektomi parsial atau kemoradiasi untuk tata laksana kanker laring bergantung pada beberapa faktor, seperti stadium tumor, lokasi tumor dan kondisi kesehatan pasien. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
  22. Pada kanker glotis stadium III dan N0, laringektomi parsial dengan mempertahankan sebagian fungsi laring secara selektif dapat memberikan kontrol lokal yang baik. (LoE 2, derajat rekomendasi B)
  23. Kemoradiasi mungkin menjadi pilihan yang lebih baik untuk pasien tertentu untuk preservasi struktur dan fungsi laring secara utuh. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
  24. Keputusan untuk melakukan diseksi leher elektif bersamaan dengan laringektomi total pada pasien kanker laring dengan N0 tergantung pada beberapa faktor, termasuk lokasi dan stadium tumor. Terapi elektif pada leher dilakukan apabila risiko terjadinya metastasis kelenjar getah bening melebihi 15%. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
  25. Rehabilitasi dapat menjadi bagian penting dalam pemulihan pasien pasca laringektomi parsial, terutama dalam hal meningkatkan fungsi paru. (LoE 2, derajat rekomendasi B).
  26. Hilangnya suara laring merupakan konsekuensi utama dari laringektomi total. Edukasi penggunaan suara baru merupakan fokus utama dalam rehabilitasi pasien karena dapat meningkatkan kualitas hidup. (LoE 2, derajat rekomendasi C).
  27. Diagnosis dan tata laksana dari kanker kepala dan leher dapat mempengaruhi fungsi psikososial, misalnya kelelahan, nyeri, kecemasan dan depresi. Oleh karena itu dibutuhkan kolaborasi multidisiplin dengan ahli kesehatan jiwa dan rehabilitasi medik. (LoE 2, derajat rekomendasi A).

28. Prognosis kanker laring bergantung pada beberapa faktor, antara lain: faktor penderita (usia, jenis kelamin, ras, status gizi, status kebugaran fisik, komorbiditas, respon imunologi), faktor tumor (lokasi, stadium dan histopatologi tumor) serta faktor terapi. (LoE 2, derajat rekomendasi B).

KEMENTERIAN KESEHATAN

## BAB V SIMPULAN

1. Tata laksana kanker laring melibatkan tim multidisiplin secara holistik dalam penatalaksanaannya yang diawali dengan penegakkan diagnosis, pemberian terapi baik operatif maupun non operatif dan rehabilitasi sesuai klinis pasien.
2. Diagnosis kanker laring ditegakkan dengan melakukan anamnesis berupa keluhan suara serak yang menetap (tidak membaik dalam 2-3 minggu), stridor, *dyspnea*, disfagia, otalgia, pneumonia, hemoptisis, massa di leher dan penurunan berat badan. Pemeriksaan fisik menggunakan kaca laring atau laringoskopi indirek, laringoskopi serat optik dapat juga digunakan lebih akurat dalam menentukan lokasi, ukuran/pelebaran, gambaran makroskopis tumor laring, dan menilai mobilitas pita suara. Pemeriksaan KGB juga dilakukan untuk menilai adanya metastasis lokoregional. Pemeriksaan radiologi diperlukan dalam tahap penegakan diagnosis (termasuk penentuan stadium) dan surveilans pasca terapi. Modalitas pemeriksaan radiologi yang dapat digunakan antara lain adalah CT scan, MRI, USG, radiografi, *scintigrafi skeletal/bone scan*, dan PET/CT scan. Pemeriksaan baku emas untuk menentukan suatu lesi ganas atau jinak adalah dengan menggunakan biopsi jaringan. Hasil pemeriksaan patologi anatomi akan menunjukkan jenis keganasan dan derajat diferensiasi.
3. FPKTP berperan strategis dalam melakukan penapisan dini, pemeriksaan fisik awal, serta rujukan kasus yang dicurigai kanker laring, sekaligus mengelola perawatan suportif paliatif pasca pengobatan sesuai perencanaan pemulangan dari FPKTL untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.
4. Penatalaksanaan kanker laring dapat dibedakan berdasarkan stadium yaitu tumor primer (T), nodul colli (N), metastasis (M) dan berdasarkan lokasi *subsite* yaitu glotis, supraglotis, atau subglotis sesuai AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) edisi ke-8 tahun 2018. Pada kasus kanker laring terapi utama adalah operatif. Pada pasien dengan kasus tertentu, kemoradiasi dapat diberikan namun tidak sebanding dengan terapi operatif. Pada kanker laring stadium dini, radioterapi atau operasi berupa TLM (*Transoral Laser Microsurgery*) adalah dua modalitas terapi

pilihan yang sering dilakukan. Pemilihan terapi ditentukan berdasarkan klinis pasien dan faktor tumor.

5. Pada kanker glotis T1-T2 ditandai dengan ukuran tumor yang masih terbatas. Tingkat penyembuhan pada stadium ini sangat baik, baik dengan radioterapi, *Transoral Laser Microsurgery* (TLM) atau laringektomi parsial, kemoterapi induksi juga dapat dilakukan pada semua kanker glotis dan supraglotis T1-2, N0. Terapi tersebut dapat diberikan sesuai NCCN tahun 2024 pada algoritma tata laksana kanker glotis T1-T2.
6. Pada kanker glotis T3-T4 stadium lanjut yang memungkinkan direseksi, diterapi dengan pendekatan gabungan beberapa modalitas terapi. Laringektomi total dapat dipertimbangkan sebagai modalitas bedah utama untuk kanker glotis T3/T4. Pada tumor yang merupakan indikasi untuk laringektomi total namun masih ingin preservasi laring, terapi sistemik/kemoterapi dan RT direkomendasikan. Pada pasien dengan tumor T4a glotis, pendekatan terapi yang direkomendasikan adalah laringektomi total dengan kemungkinan hemi-tiroidektomi atau tiroidektomi total dan diseksi leher yang sesuai serta diikuti dengan terapi adjuvant. Pasien dengan tumor T4a yang menolak pembedahan direkomendasikan untuk mempertimbangkan terapi sistemik/RT bersamaan, atau kemoterapi induksi dengan penatalaksanaan tambahan berdasarkan respon. Terapi tersebut dapat diberikan sesuai NCCN tahun 2024 pada algoritma tata laksana kanker glotis T3-T4.
7. Pada kanker supraglotis T1-T2, terapi pilihan berupa radioterapi, TLM dan *transoral robotic surgery* (TORS). Laringektomi parsial dan radioterapi memberikan hasil fungsional yang sebanding, sementara itu TLM umumnya memiliki risiko yang lebih rendah dan durasi morbiditas pasca operasi yang lebih singkat. Supraglotis memiliki suplai limfatik yang banyak yang menyebabkan risiko metastasis ke KGB lebih tinggi untuk kanker supraglotis T1-T2 daripada kanker glotis T1-T2. Terapi elektif baik dengan RT ataupun diseksi leher selektif direkomendasikan untuk kelenjar getah bening bilateral level II dan III meskipun tidak ada bukti klinis atau radiologis mengenai keterlibatan nodul. Terapi tersebut dapat diberikan sesuai NCCN tahun 2024 pada algoritma tata laksana kanker supraglotis T1-T2.
8. Kanker supraglotis lanjut (T3) dapat diterapi dengan laringektomi suprakrikoid. Tindakan ini juga dapat menjadi pilihan untuk tumor

dengan perluasan ke glotis. Pada kanker supraglotis T4 (kandidat laringektomi total) dapat dilakukan laringektomi disertai tiroidektomi dan diseksi leher unilateral atau bilateral dan apabila menolak operasi dapat diberikan terapi kemoradiasi atau kemoterapi induksi sesuai NCCN tahun 2024 pada algoritma tata laksana kanker supraglotis T4 N0-3.

9. Dalam pemberian terapi sistemik (kemoterapi, terapi target, imunoterapi) dapat dikerjakan oleh seorang dokter dengan kompetensi tambahan melakukan layanan onkologi THT-KL atau yang memiliki sertifikasi *fellowship* kemoterapi. Pemberian terapi tersebut juga dapat dilakukan oleh dokter dengan kompetensi melakukan layanan onkologi medik yang mempunyai keahlian dalam memberikan pengobatan setelah sebelumnya melakukan diskusi dengan dokter-dokter ahli lain dalam tim multidisiplin (MDT) kanker kepala leher.
10. Pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan hitung darah lengkap, uji fungsi ginjal, uji fungsi hati, kadar elektrolit, kadar albumin serta penilaian fungsi tiroid dapat dilakukan sebelum terapi operasi, radiasi dan kemoterapi. Pada pasien yang terdiagnosa kanker laring dan akan dilakukan terapi radiasi, dapat dikonsulkan ke dokter gigi untuk evaluasi gigi mulut dan eliminasi fokus infeksi pada gigi dan mulut.
11. *Follow up* yang ketat diperlukan untuk pasien kanker laring. Pengawasan dilakukan berdasarkan gejala klinis, laringoskopi, biopsi (atas indikasi), dan pemeriksaan radiologis. Anamnesis dan pemeriksaan fisik termasuk pemeriksaan kepala leher lengkap, laringoskopi dan pemeriksaan fiberoptik. Pemeriksaan CT dan atau MRI dapat dilakukan untuk menilai rekurensi atau respon yang kurang baik pasca terapi. Pemeriksaan metastasis jauh dapat dilakukan dengan PET-CT scan atau modalitas radiologi lain yang tersedia seperti radiografi toraks, USG abdomen, dan *bone scan* bila terdapat indikasi.
12. Pasien kanker laring yang gagal dengan terapi pertama laringektomi parsial atau kemoradiasi memerlukan tindakan *salvage laryngectomy*. Pasien dengan *salvage laryngectomy* dapat berupa laringektomi total atau dengan laringektomi parsial sesuai indikasinya. Sebagian besar pasien yang mengalami kekambuhan membutuhkan laringektomi total. Kekambuhan setelah laringektomi total dapat berupa kekambuhan di daerah stoma trakea (3-5%) atau KGB leher (30%). Kekambuhan ini dapat ditata laksana dengan reseksi ulang, kemoradiasi, atau reiradiasi.

13. Rehabilitasi pada pasien kanker laring meliputi:

- a. Rehabilitasi menelan
- b. Rehabilitasi suara
- c. Disfungsi bahu
- d. Rehabilitasi respirasi
- e. Rehabilitasi komplikasi terkait kanker laring
- f. Konseling berhenti merokok
- g. Konseling psikiatri/psikolog

Rehabilitasi dapat diberikan sebelum ataupun selama terapi kanker, juga pada fase paliatif.

14. Tata laksana nutrisi pasien kanker bersifat individual. Secara umum, berdasarkan rekomendasi nutrisi pada pasien kanker menurut Espen (*The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*), pemenuhan nutrisi dilakukan berdasarkan kebutuhan energi total (KET), protein dan juga lemak. Dalam pemberian nutrisi juga perlu memperhatikan kondisi pasien pasca terapi yang dijalani.

15. Prognosis kanker laring dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor penderita, tumor, dan terapi. Faktor penderita meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, status fisik dan psikologis, komorbiditas, serta respon imunologi yang dapat ditunjukkan oleh berbagai biomarker. Faktor tumor meliputi lokasi tumor, stadium TNM, jenis histopatologi dan adanya kanker primer kedua. Faktor terapi mencakup semua pendekatan untuk terapi dan berbagai kombinasi dari modalitas terapi. Pada kanker laring ditemukan juga istilah *laryngectomy free survival* (LFS) yang merupakan istilah yang spesifik untuk melihat tidak timbulnya kanker setelah dilakukan laringektomi.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Plt. Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.

NIP 197802122003122003