

PENGELOLAAN NYERI KANKER

Erwin Kresnoadi

Bagian / SMF Anestesiologi dan Reanimasi FK Unram / RSU Provinsi NTB

Abstract

Patients with cancer have diverse symptoms, impairments in physical and psychological functioning, and other difficulties that can undermine their quality of life. If inadequately controlled, pain can have a profoundly adverse impact on the patient and his or her family. The critical importance of pain management as part of routine cancer care has been forcefully advanced by WHO, international and national professional organizations, and governmental agencies.

Keyword : cancer patient, pain management.

Pendahuluan

Pasien dengan kanker memiliki keluhan yang bermacam-macam, gangguan fungsi fisik dan psikologis, dan berbagai permasalahan yang dapat memperburuk kualitas hidup mereka.¹ Jika tidak dikontrol dengan baik, nyeri dapat memiliki pengaruh yang buruk pada pasien maupun keluarganya.^{1,2} Pentingnya pengelolaan nyeri sebagai bagian dari perawatan rutin pada kanker telah ditekankan secara luas oleh WHO, organisasi profesional internasional dan nasional, dan instansi pemerintahan. Prevalensi nyeri kronis berkisar antara 30-50% pada pasien dengan kanker yang menjalani terapi aktif untuk tumor solid dan sekitar 70-90% pada penyakit tahap lanjut. Survei prospektif mengindikasikan sekitar 90% pasien dapat memperoleh peredaan nyeri yang adekuat dengan terapi obat-obatan sederhana, namun kesuksesan ini tidak dijumpai pada praktik rutin.³ Pengelolaan nyeri yang tidak adekuat diakibatkan oleh berbagai macam permasalahan seperti: *undertreatment* oleh klinisi dengan pengetahuan yang kurang mengenai penatalaksanaan dan terapi nyeri; pemahaman yang kurang tepat tentang efek samping dan addiksi opioid; kecenderungan

untuk memberikan prioritas yang lebih rendah pada kontrol gejala dibandingkan dengan pengelolaan penyakit; pasien yang tidak melaporkan nyeri dan ketidakcocokan dengan terapi; dan berbagai halangan untuk mencapai terapi analgesik optimal dalam sistem pelayanan kesehatan.¹ Untuk memperbaiki pengelolaan nyeri pada kanker, setiap praktisi yang terlibat dalam penanganan pasien-pasien tersebut harus memastikan bahwa informasi medis yang dimilikinya adalah yang terbaru saat ini dan pasien memperoleh edukasi yang tepat.²

Penilaian terhadap nyeri kanker

Pengelolaan nyeri kanker tergantung pada penilaian yang komprehensif dalam mengenali gejala untuk mengetahui fenomena dan patogenesis, menilai hubungan antara nyeri dan penyakit, dan menjelaskan pengaruh nyeri dan kondisi penyerta lain terhadap kualitas hidup pasien. Penilaian ini memerlukan penggunaan penamaan yang terstandarisasi dan pendekatan yang mengeksplorasi berbagai dimensi nyeri dan berbagai tampilan lain dari kanker.¹

Karena nyeri merupakan keluhan subjektif, maka laporan langsung dari

pasien merupakan *gold standard* untuk melakukan penilaian. Informasi yang diperoleh dari pasien harus mencakup: kondisi saat ini (onset, pola, dan perjalanan penyakit); lokasi (lokasi primer dan pola penyebaran nyeri); beratnya (biasanya diukur dengan *verbal rating scale*, misal, ringan-sedang-berat, atau dengan skala numerik 0-10); kualitas; dan faktor-faktor yang memperberat atau meringankan nyeri.^{2,3} Karakteristik-karakteristik ini, dikombinasikan dengan informasi yang diperoleh dari pemeriksaan fisik dan review pemeriksaan laboratorium dan pencitraan, biasanya menunjukkan sindroma nyeri tertentu, memperjelas luasnya penyakit dan hubungan antara nyeri dengan lesi tertentu, dan memungkinkan untuk menyimpulkan patofisiologi nyeri tersebut. Informasi ini mempengaruhi keputusan untuk melakukan penilaian lebih lanjut atau untuk memilih terapi spesifik tertentu.

Dalam beberapa tahun terakhir, pengetahuan mengenai patofisiologi nyeri telah mengarahkan pengambilan keputusan untuk melakukan terapi. Istilah nosiseptik digunakan untuk nyeri yang diduga muncul akibat jejas jaringan yang kontinyu. Nyeri nosiseptik disebut nyeri somatik jika aktivasi yang kontinyu berkaitan dengan serabut saraf afferen primer pada jaringan somatik, seperti tulang, sendi, atau otot, dan disebut nyeri viseral jika afferen visera diaktivasi oleh jejas.

Istilah neuropatik digunakan jika nyeri diduga berasal dari proses somatosensorik yang menyimpang di sistem saraf pusat atau perifer. Nyeri neuropatik mencakup berbagai macam sindrom. Subtipe yang banyak terdiri dari nyeri deafferensiasi (seperti nyeri

sentral, *phantom pain*, dan neuralgia postherpetiformis), mononeuropati dan polineuropati perifer, dan sindrom nyeri regional yang kompleks (*reflex sympathetic dystrophy* atau *causalgia*). Meskipun nyeri neuropatik dapat berespon dengan baik terhadap analgesik konvensional, sindroma-sindroma ini secara disproportional muncul pada pasien dengan nyeri yang kurang berespon terhadap obat opioid.¹ Hasilnya, diagnosis sindroma nyeri neuropatik sering mengindikasikan terapi yang lain, termasuk penggunaan obat-obatan analgesik non-tradisional spesifik.

Sindroma nyeri kanker

Pengenalan sindroma nyeri dapat membantu dalam melakukan identifikasi terhadap etiologi spesifik yang menyebabkan nyeri, menuntun perlu atau tidaknya evaluasi tambahan, saran untuk terapi-terapi tertentu, atau membantu dalam menilai *outcome* dari pasien. Meskipun sebagian besar sindrom nyeri akut disebabkan oleh diagnosis atau intervensi terapi yang biasa (Panel 1)², munculnya nyeri akut juga sering dijumpai pada pasien dengan nyeri kronik. Sampai 2/3 pasien dengan nyeri kronik yang terkontrol dengan baik mengalami munculnya nyeri sementara (nyeri *breakthrough*).³ Potensi terapi baru untuk nyeri *breakthrough*, seperti *oral transmucosal fentanyl citrate*, dapat membantu dalam memahami tipe nyeri yang terjadi.⁴

Sebanyak 3/4 dari sindroma nyeri kronik berasal dari efek langsung neoplasma; yang lainnya terkait dengan terapi yang diberikan untuk menangani penyakit atau kelainan yang tidak terkait dengan penyakit atau terapinya. Klinisi yang menangani nyeri

kanker harus bisa mengenali sindroma- sindroma yang biasa dijumpai.⁵

Tabel 1. Sindroma Nyeri Akut

Panel 1: Sindroma nyeri akut

Akibat prosedur dan terapi

Nyeri akut yang berhubungan dengan prosedur diagnosis

Nyeri kepala akibat pungsi lumbar

Biopsi sumsum tulang

Pungsi lumbar

Venepuncture

Paracentesis

Thoracentesis

Nyeri akut yang berhubungan dengan teknik analgesik

Sindroma hiperalgesia opioid spinal

Nyeri akut setelah terapi Strontium-89 pada nyeri metastase tulang

Nyeri akut pasca operasi

Nyeri akut yang berhubungan dengan prosedur terapi lain

Pleurodesis

Embolisasi tumor

Insersi nephrostomy

Nyeri yang berhubungan dengan transplantasi sumsum tulang (*oral mucositis, hepatopathy*)

Nyeri akut yang berhubungan dengan kemoterapi

Nyeri akibat infus intravena atau intra-arteri

Kemoterapi intraperitoneal

Nyeri kepala akibat kemoterapi intrathecal

Nyeri oropharingeal mucositis

Nyeri neuropathy perifer

Nyeri tulang atau otot yang luas akibat *colony-stimulating factors* atau kemoterapi

Angina yang diinduksi 5-fluorouracil

Nyeri akut yang berhubungan dengan terapi hormonal

Nyeri gynaecomastia

Luteinising hormone-releasing factor tumor flare pada kanker prostat

Hormone-induced acute pain flare pada kanker payudara

Nyeri akut yang berhubungan dengan immunotherapy

Arthralgia dan myalgia dari interferon dan interleukin

Nyeri akut yang berhubungan dengan terapi radiasi

Nyeri oropharingeal mucositis

Radiasi akut enteritis dan proctocolitis

Brachial plexopathy onset dini setelah radiasi pada kanker payudara

Tabel 1. Sindroma Nyeri Akut (lanjutan)

Panel 1: Sindroma nyeri akut

Akibat neoplasma atau kondisi patologis terkait

Nyeri akut terkait tumor

Vertebral collapse dan kondisi patologis lain

Obstruksi akut dari *hollow viscus* (misal, usus, ureter, *bladder outlet*)

Nyeri kepala akibat hipertensi intracranial

Haemorrhage into tumour

Nyeri akut yang berhubungan dengan infeksi

Myalgia dan arthralgia yang berhubungan dengan sepsis

Nyeri yang berhubungan dengan jejas atau abses superficial

Sindroma nyeri nosiseptik terkait tumor⁵

Invasi neoplasma pada tulang, sendi, otot, atau jaringan ikat dapat menyebabkan nyeri somatik yang persisten; sindrom nyeri tulang adalah yang paling sering. Hanya sebagian kecil dari metastase tulang yang menjadi nyeri, dan faktor-faktor yang mengubah lesi yang tidak nyeri menjadi lesi yang nyeri tidak diketahui. Vertebra merupakan lokasi tersering sebagai tempat terjadinya metastase tulang dan banyak pasien dengan kanker mengalami nyeri punggung. Perluasan dari neoplasma yang terdapat pada vertebra berpotensi untuk merusak corda spinalis ataupun serabut saraf, sehingga dapat menyebabkan permasalahan neurologis yang berat. Nyeri punggung akibat metastase vertebra merupakan penanda potensial akan adanya kompresi epidural corda spinalis atau cauda equina.

sindroma tersebut mudah untuk didiagnosis. Beberapa sindroma dapat sulit

Pengenalan pola tertentu dari nyeri (misal, nyeri crescendo, nyeri yang muncul pada posisi berbaring terlentang, atau nyeri *radicular*) dan temuan neurologis yang dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan terjadinya kompresi epidural memungkinkan pasien dengan resiko tinggi untuk mengalami komplikasi ini melakukan pencitraan spesifik pada ruang epidural dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) atau myelography. Dengan diagnosis dan terapi dini tumor, gangguan neurologis dapat dicegah. Ini merupakan salah satu contoh pentingnya diperlukan pengenalan sindroma dalam penilaian nyeri kanker.

Obstruksi, infiltrasi, atau kompresi struktur viseral, termasuk *hollow viscus* dan jaringan ikat penunjang, menyebabkan berbagai sindrom nyeri nosiseptik viseral (Panel 2). Sebagian besar dari sindroma-unter didiagnosis, khususnya jika sindroma nyerinya melebihi diagnosis neoplasmanya.

Tabel 2. Sindroma nyeri kronik pada pasien kanker : sindroma nyeri terkait tumor

Panel 2: Sindroma nyeri kronik pada pasien kanker: sindroma nyeri terkait tumor

Sindroma nyeri nosiseptik

Sindroma nyeri tulang, sendi, dan jaringan ikat

Nyeri multifokal atau generalisata (metastase fokal atau ekspansi sumsum)

Metastase basis cranium

Sindroma vertebra

Sindroma nyeri pada tulang pelvis dan pinggul

Invasi tumor pada sendi, atau jaringan ikat, atau keduanya

Sindroma nyeri paraneoplastik

Osteoarthropathy hipertrofik

Ginekomasti terkait tumor

Keterkaitan neoplastik pada viscera

Sindroma distensi hepatic

Sindroma *rostral retroperitoneal*

Obstruksi intestinal kronik dan *peritoneal carcinomatosis*

Nyeri pelvis dan perineal malignant

Obstruksi ureteral kronik

Sindrom nyeri neuropatik

Nyeri mononeuropati perifer

Nyeri polineuropati

Plexopati

Cervical

Brachial

Lumbosacral

Sacral

Radiculopathy

Kompresi korda spinalis epidural

Sindroma nyeri neuropatik terkait tumor⁵

Sindroma nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh infiltrasi tumor atau kompresi saraf, pleksus, atau radix, atau akibat efek *remote* dari penyakit malignant pada saraf perifer (Panel 2). Sindroma-sindroma yang ada sangat bervariasi; pasien dapat memiliki nyeri yang berat ataupun dysesthesia (sensasi nyeri abnormal seperti rasa terbakar) pada bagian dermatomal yang diinervasi oleh struktur saraf yang rusak.

Sindroma nyeri terkait terapi⁵

Sindroma nyeri nosiseptik terkait kemoterapi, terapi radiasi, atau pembedahan jarang dijumpai (Panel 3). Nyeri somatik terkait osteonekrosis pada tulang dapat disebabkan oleh radiasi atau regimen terapi berbahan dasar kortikosteroid, dan nyeri visceral kronik dapat terjadi setelah kemoterapi intraperitoneal atau terapi radiasi abdomen. Sindroma-sindroma ini dapat menyerupai nyeri terkait tumor dan dalam

melakukan penilaiannya penting untuk mengeksklusi kekambuhan.

Sebagian besar sindroma nyeri pasca terapi bersifat neuropatik. Faktor-faktor yang menjadi predisposisi terjadinya nyeri neuropatik kronis setelah jejas saraf pada beberapa pasien, yang luas dan beratnya dapat menjadi faktor minor, masih belum diketahui. Setiap insisi pembedahan dapat berlanjut menjadi sindroma nyeri neuropatik

pada sekelompok kecil pasien. Penilaian berulang sering diperlukan untuk mengeksklusi kekambuhan tumor. Nyeri kronis pasca amputasi dapat menyebabkan terjadinya neuroma pada lokasi amputasi, yang menjadi penyebab dasar *stump pain*, atau proses-proses sistem saraf pusat yang kemungkinan mendasari perkembangan *phantom pain*.

Tabel 3. Sindroma nyeri kronik pada pasien kanker : sindroma nyeri terkait terapi

Panel 3: Sindroma nyeri kronik pada pasien kanker: sindroma nyeri terkait terapi

Sindroma nyeri nosiseptik

Nyeri osteonekrosis

Nekrosis kaput femur atau humerus yang diinduksi radiasi atau kortikosteroid

Osteoradionekrosis tulang lain

Nyeri limfoedema

Nyeri ginekomastia

Nyeri abdomen kronik

Karena kemoterapi intraperitoneal

Karena terapi radiasi

Nyeri pelvis kronik diinduksi radiasi

Sindroma nyeri neuropatik

Sindroma nyeri neuropatik post operasi

Sindroma pasca mastektomi

Sindroma pasca *thoracotomy*

Sindroma pasca *radical neck dissection*

Sindroma pasca nefrektomi

Stump pain dan *phantom pain*

Sindroma nyeri post radioterapi

Fibrosis pleksus servikal, brakhial, atau lumbosakral akibat radiasi

Neoplasma yang diinduksi radiasi

Radiasi myelopathy

Sindroma nyeri post kemoterapi

Polineuropati

Fibrosis yang diinduksi oleh radiasi dapat merusak saraf perifer dan menyebabkan

nyeri neuropatik kronik; gejala biasanya muncul beberapa bulan atau tahun setelah

terapi. Nyeri neuropatik biasanya kurang tajam jika dibandingkan dengan nyeri yang diakibatkan oleh neoplasma, dan dapat terkait dengan perlemahan perlahan yang progresif, gangguan sensorik, perubahan radiasi pada kulit, dan limfoedema. Diagnosis dapat dipersulit dengan adanya riwayat pembedahan sebelumnya dan risiko terjadinya kanker berulang.

Permasalahan lain dalam penilaian terhadap nyeri kanker

Sebagian besar pasien kanker yang mengalami nyeri kronik juga mengalami gejala fisik dan psikologis lainnya. Studi menunjukkan bahwa nyeri, *fatigue*, dan *distress* psikologis adalah gejala yang paling sering ditemui pada pasien kanker. Penilaian yang luas akan gejala merupakan bagian yang esensial dari pengelolaan nyeri kanker.⁶⁻⁸

Penilaian akan nyeri dan gejala, secara berlanjut, merupakan salah satu dari berbagai macam permasalahan dalam penderitaan (*suffering*) pasien dan keluarga.⁹ Penderitaan yang dialami telah dibandingkan dengan memburuknya kualitas kehidupan secara keseluruhan dan didefinisikan sebagai "nyeri keseluruhan" (*total pain*).¹⁰ Penderitaan dan kualitas kehidupan merupakan konstruksi multidimensi dan penilaian untuk mengeksplorasi kedua aspek tersebut harus menguji gangguan dalam berbagai bidang, termasuk fisik, psikologis, sosial, spiritual, eksistensi, dan lain sebagainya. Dasar penilainan ini tetaplah konstan, yaitu komunikasi terbuka antara klinisi dengan pasien.¹¹⁻¹²

Penanganan paliatif merupakan model penanganan yang difokuskan pada pasien

dengan penyakit progresif yang tidak dapat disembuhkan dan keluarga pasien. Penanganan ini merupakan pendekatan terapi yang bertujuan untuk memperbaiki kualitas kehidupan pasien dan keluarga selama perjalanan penyakit serta membantu pasien dan keluarga menghadapi adanya kemungkinan kematian.¹³ Penanganan paliatif harus lebih intensif pada akhir kehidupan, saat harus meyakinkan bahwa kenyamanan merupakan prioritas, setiap nilai dan keputusan dihormati, tersedia dukungan praktikal, dan terdapat kesempatan untuk pertumbuhan dan resolusi.

Semua klinisi yang peduli kepada pasien dengan kanker memberikan penanganan paliatif sebagai bagian dari praktik kedokteran yang baik. Terapi yang efektif untuk nyeri merupakan bagian yang penting dari penanganan ini. Penanganan paliatif saat ini berkembang menjadi spesialisasi medis di berbagai negara. Rujukan kepada spesialis penanganan paliatif dapat dilakukan kapanpun jika gejala tidak dapat ditangani, terdapat tingkat penderitaan global yang tinggi, atau kebutuhan akan pendekatan tim secara komprehensif diperlukan, yang biasanya terjadi saat pasien mendekati akhir hidupnya. Beberapa negara memiliki program spesialisasi untuk penanganan paliatif pada akhir kehidupan, seperti program *hospice*.⁷

Pengelolaan nyeri kanker

Meskipun dasar utama pendekatan pengelolaan nyeri kanker adalah farmakoterapi berdasar opioid, berbagai macam strategi potensial dapat dipertimbangkan untuk masing-masing pasien. Pada berbagai kasus, penilaian akan

nyeri mengindikasikan intervensi yang ditujukan pada etiologi nyeri. Terapi radiasi sering digunakan untuk nyeri, dan kemoterapi paliatif terkadang digunakan dengan tujuan utama sebagai analgesia. Saat ini, *US Food and Drug Administration* telah menyetujui dua obat-obatan kemoterapi, gemcitabine dan mitoxantrone, khususnya untuk meredakan gejala pada kanker pankreas dan kanker prostat secara berurutan. Penggunaan terapi ini sebagai komponen pengelolaan nyeri harus konsisten dengan kondisi medis pasien dan tujuan penanganan.¹⁴

Pendekatan farmakologis

Terapi opioid

Dengan mengetahui efektifitas dan keamanannya, terapi opioid sebaiknya diberikan secara rutin pada pasien dengan nyeri kanker sedang sampai berat. Pendekatan *analgesic ladder* dari WHO secara luas diterima sebagai dasar *guideline* terapi.^{3,15,16} Meskipun pendekatan ini menekankan peranan morfin, namun masing-masing pasien memberikan respon yang berbeda-beda terhadap opioid yang berbeda. Trial opioid runtut (disebut rotasi opioid) mungkin diperlukan untuk mengidentifikasi obat yang memberikan keseimbangan terbaik antara efek analgesia dan efek samping. Panel 4 menunjukkan *guideline* untuk pengelolaan konvensional dari terapi opioid kronik.¹⁷

Rute oral untuk pemberian opioid cukup efektif dan dapat diterima sebagian besar pasien dan secara umum dipilih untuk terapi opioid kronik. Rute lain mungkin dapat digunakan, bagaimanapun, pada pasien-pasien tertentu. Rute administrasi

transdermal tersedia bagi opioid yang sangat lipofilik, fentanil. Trial perbandingan dengan menggunakan morfin *controlled-release* oral mengindikasikan bahwa formula ini lebih dipilih oleh beberapa pasien dan mungkin terkait dengan kurangnya konstipasi dibandingkan dengan formula lain; formula ini juga sering digunakan jika rute oral bermasalah karena disfagia atau gangguan fungsi gastrointestinal, jika *compliance* sulit diperoleh dengan agen oral lain, atau jika trial dengan fentanil diinginkan.¹⁸ Infus subkutaneus kontinyu, dengan ataupun tanpa injeksi bolus untuk nyeri *breakthrough*, dapat diberikan dengan menggunakan *ambulatory infusion pump*.¹⁹ Kedepannya, pompa tersebut dapat digantikan sebagian dengan munculnya peralatan *iontophoretic* yang dapat memberikan karakteristik pemberian obat yang serupa melalui kulit. Pendekatan intraspinal dapat bernilai pada kelompok pasien kanker tertentu yang tidak dapat menggunakan terapi sistemik. Tersedia berbagai pendekatan untuk memberikan infus epidural atau intrathecal jangka panjang.²⁰

Guideline dosis untuk terapi opioid telah ditentukan (Panel 4). Dosis terjadwal telah menggantikan dosis seperlunya dalam penatalaksanaan nyeri kontinyu atau sering berulang. Dosis penyelamatan seperlunya cenderung dikombinasikan dengan regimen tetap untuk terapi nyeri *breakthrough*. Besarnya dosis awal bervariasi tergantung pada beratnya nyeri, pemberian atau paparan opioid sebelumnya, dan kondisi medis pasien. Pada pasien dengan paparan minimal terhadap opioid, dosis awal biasanya setara dengan 5-10 mg morfin parenteral tiap 4 jam. Besarnya dosis penyelamatan

biasanya berkisar antara 5% sampai 15% dari total dosis harian dan interval pemberian cukup lama untuk mengobservasi efek dari masing-masing dosis. Dengan dosis oral, interval minimum biasanya adalah sekitar 2 jam, sementara pemberian intravena adalah 10-15 menit. Dosis yang berbeda-beda merupakan prinsip dasar dalam terapi opioid. Tujuannya adalah untuk memperoleh

keseimbangan antara efek analgesik dan efek samping melalui penyesuaian dosis secara bertahap. Besarnya peningkatan setiap dosis biasanya adalah total dari dosis penyelamatan yang dikonsumsi dalam 24 jam terakhir, atau 30-50% dari dosis harian saat ini (terkadang lebih tinggi pada pasien dengan nyeri yang berat).

Tabel 4. *Guideline* untuk pengelolaan konvensional pada terapi opioid kronik

Panel 4: *Guideline* untuk pengelolaan konvensional pada terapi opioid kronik

Penilaian komprehensif

Tentukan sindroma nyeri, status fungsi, gangguan psikososial, dan penyakit penyerta.

Pertimbangkan kemungkinan penyalahgunaan obat (*substances*). Pertimbangkan efikasi opioid pada sindroma nyeri yang dimaksud dan peran terapi dalam pendekatan multimodal.

Pemilihan obat

Pertimbangkan umur dan apakah terdapat gagal fungsi organ mayor, khususnya ginjal, hepar, atau respirasi.

Pertimbangkan permasalahan farmakologis.

Pertimbangkan perbandingan antar obat berdasarkan profil efek samping atau toksisitas.

Pertimbangkan efek interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik obat penyerta.

Pertimbangkan perbedaan antar individu (perhatikan *outcome* terapi sebelumnya) dan terapi pilihan pasien.

Kenali rute pemberian (misal, oral, intravena, injeksi subkutan, topikal) dan formulasi (misal, lepas sekali atau terkendali) yang tersedia.

Kenali perbandingan perbedaan biaya.

Pemilihan rute

Gunakan rute yang paling tidak invasif.

Pertimbangkan kenyamanan dan *compliance* dari pasien.

Pemilihan dosis dan dosis terapi

Pertimbangkan dosis sebelumnya dan potensi analgesik relatif saat awal terapi.

Mulailah dengan dosis rendah dan tingkatkan sampai mencapai efek analgesik yang adekuat atau muncul efek samping.

Pertimbangkan dosis terjadwal tergantung pada perkiraan durasi nyeri.

Pertimbangkan medikasi penyelamatan untuk *breakthrough pain*.

Perhatikan bahwa toleransi jarang menjadi dasar peningkatan dosis; pertimbangkan progresifitas penyakit saat diperlukan peningkatan dosis.

Tabel 4. Guideline untuk pengelolaan konvensional pada terapi opioid kronik (lanjutan)

Panel 4: Guideline untuk pengelolaan konvensional pada terapi opioid kronik

Trial opioid alternatif

Perhatikan perbedaan respon masing-masing individu terhadap berbagai opioid; pertimbangkan trial opioid lain saat terjadi kegagalan terapi.

Terapi efek samping

Pertimbangkan terapi untuk konstipasi, mual, somnolen, atau gatal-gatal.

Monitoring

Monitor efikasi terapi dan status nyeri dari waktu ke waktu dan pertimbangkan modifikasi jika diperlukan.

Informasi mengenai potensi relatif antara obat-obat opioid diperlukan untuk perubahan obat atau rute pemberian (Tabel 1).²¹ Informasi ini diperoleh dari studi dosis tunggal pada populasi tertentu dan sebaiknya digunakan sebagai *guideline* dalam menentukan dosis awal obat baru atau rute baru. Saat berpindah dari satu opioid ke opioid yang lain, dosis obat yang baru biasanya dikurangi 30-50% atau lebih (>90%) jika obat baru merupakan methadone.²² Tidak ada dosis maksimum untuk opioid μ -agonis murni. Dosis titrasi sebaiknya dilanjutkan sampai *outcome* yang diinginkan tercapai atau muncul efek samping yang tidak diinginkan. Pengelolaan efek samping penting untuk diketahui pada terapi dan dapat membuka jendela terapi

dengan memungkinkan penggunaan dosis yang lebih tinggi dan lebih efektif. Efek samping yang paling sering terkait dengan fungsi sistem gastrointestinal (konstipasi, mual, dan muntah) dan fungsi neuropsikologis (somnolen dan gangguan kognitif).²³ Terdapat berbagai strategi terapi untuk masing-masing fenomena. Beberapa pasien tidak mencapai keseimbangan antara efek analgesik dengan efek samping saat melakukan titrasi.²⁴ Untuk pasien-pasien yang demikian, beberapa pendekatan terapi mungkin dapat diberikan, misalnya, pendekatan dengan menggunakan obat-obatan yang lain, atau penggunaan intervensi nonfarmakologis seperti blok saraf, prosedur pembedahan, atau terapi psikologis (Panel 5).²⁵

Tabel 5. Analgesik opioid untuk terapi nyeri kronik

Obat	Dosis (mg) setara dengan 10 mg morfin intramuskular		Waktu-paruh (jam)	Durasi (jam)	Keterangan
	Oral	Intramuskular			
Morfin	20-30	10	2-3	2-4	Standard perbandingan
Morfin lepas terkendali	20-30	10	2-3	8-12	Berbagai formula tidak bioekuivalen

Tabel 5. Analgesik opioid untuk terapi nyeri kronik (lanjutan)

Obat	Dosis (mg) setara dengan 10 mg morfin intramuskular		Waktu-paruh (jam)	Durasi (jam)	Keterangan
	Oral	Intramuskular			
Morfin lepas lambat	20-30	10	2-3	24	
Oxycodone	20	..	2-3	3-4	
Oxycodone lepas terkendali	20	..	2-3	8-12	
Hydromorphone	7,5	1,5	2-3	2-4	Potensi dapat lebih besar Perlu penurunan dosis (70-90%) jika pindah obat ke methadone
Methadone	20	10	12-190	4-12	Tersedia sediaan rektal dan injeksi
Oxymorphone	10	1	2-3	2-4	
Levorhanol	4	2	12-15	4-6	Dapat diberikan secara infus intravena atau subkutan. 100 µg/jam setara dengan morfin 4 mg/jam
Fentanyl	7-12	..	100 µg/jam setara dengan morfin 4 mg/jam
Fentanyl transdermal	16-24	48-72	100 µg/jam setara dengan morfin 4 mg/jam. Rasio morfin oral dengan transdermal adalah 70:1.

Tabel 6. Pilihan terapi alternatif jika regimen opioid gagal.

Panel 5: Pilihan terapi alternatif jika regimen opioid gagal.	
Pendekatan	Pilihan terapi
Gunakan teknik farmakologis untuk menurunkan kebutuhan akan opioid sistemik.	Gunakan analgesik adjuvant. Gunakan opioid spinal.
Tentukan opioid yang memiliki keseimbangan terbaik antara efek analgesik dan efek samping.	Trial opioid runtut (rotasi opioid)
Perbaiki tolerabilitas opioid.	Managemen yang lebih agresif pada efek samping (misal, penggunaan stimulan untuk sedasi yang diinduksi opioid).
Cobalah teknik nonfarmakologis untuk menurunkan kebutuhan akan opioid sistemik.	Pendekatan anestetik (misal, blok). Pendekatan pembedahan (misal, cordotomy). Pendekatan rehabilitatif (misal, <i>bracing</i>). Pendekatan psikologis (misal, terapi kognitif).

Analgetik non-opioid dan *adjuvant*

Analgetik non-opioid terdiri dari acetaminophen dan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Analgetik adjuvant adalah obat-obat yang memiliki indikasi primer selain nyeri namun memiliki efek analgetik dalam kondisi-kondisi tertentu. Acetaminophen dan NSAIDs digunakan secara luas, menghasilkan efek analgesik yang tergantung pada dosis pemberian, dan terdapat hubungan dosis-respon yang dikarakteristikan dengan dosis efektif minimum dan dosi maksimal (*ceiling dose*) untuk analgesik. Acetaminophen biasanya lebih aman namun tidak memiliki efek anti-inflamasi dasar; bukti menunjukkan bahwa efikasinya kurang pada nyeri tulang dan nyeri yang terkait dengan proses inflamasi yang luas. NSAIDs dapat menjadi berguna dan sebaiknya dipertimbangkan untuk diberikan bersamaan dengan pemberian opioid. Efikasi maksimum dan efek samping dari masing-masing NSAIDs bervariasi diantara pasien; disamping itu, NSAIDs yang berbeda memberikan efek yang berbeda dan bervariasi pada seorang pasien yang sama.

Dengan mengetahui dosis efektif minimal dan dosis maksimum, titrasi dosis biasanya telah ditentukan. Penggunaan NSAIDs dibatasi oleh efek samping dan perhatian terhadap efek toksik pada sistem gastrointestinal dan renal. Penggunaan obat ini cenderung akan berkembang dengan munculnya inhibitor selektif cyclooxygenase-2, yang lebih aman terhadap sistem gastrointestinal dan renal.²⁶

Analgesik adjuvant terdiri dari obat-obatan yang berada di kelas-kelas yang berbeda-beda (Panel 6). Diantara pasien dengan kanker, obat-obat ini cenderung diberikan setelah terapi opioid dioptimalisasi. Kortikosteroid merupakan obat dengan berbagai fungsi dan biasanya digunakan pada pasien dengan penyakit tahap lanjut untuk meredakan nyeri, anoreksia, mual, dan malaise. Banyak analgetik adjuvant yang lain, termasuk antidepresan, antikonvulsi, dan anestetik oral lokal, digunakan untuk nyeri neuropatik yang tidak memberikan respon yang adekuat terhadap opioid.²⁷ Trial berlanjut terkadang diperlukan untuk mengidentifikasi obat-obatan yang berguna. Analgetik adjuvant yang lain digunakan untuk

mentatalaksana nyeri tulang yang tidak berrespon terhadap opioid. Diantaranya adalah biphosphonates, obat-obat radiopharmaceutical, dan calcitonin. Dengan bertambahnya bukti bahwa biphosphonates memperbaiki morbiditas secara keseluruhan terkait dengan metastase tulang,

penggunaan obat ini terus meluas dan berkembang. Nyeri terkait dengan obstruksi usus malignant mungkin sulit untuk diterapi. Obat antikolinergik, octreotide, dan kortikosteroid dapat menjadi adjuvant yang berguna dalam meredakan nyeri dan muntah.²⁸

Tabel 7. Analgesik adjuvant.

Panel 6: Analgesik adjuvant

Indikasi	Contoh
<i>Multipurpose drugs</i>	Kortikosteroid Dexametasone Prednisone
Nyeri neuropatik	Antidepresant (<i>multipurpose</i> , namun digunakan untuk nyeri neuropatik) Antidepresant trisiklik Amitriptyline Desipramine Antidepresant baru Fluoxetine Paroxetine Agonist α -2 adrenergik (<i>multipurpose</i> , namun digunakan untuk nyeri neuropatik) Clonidine Tizanidine Antagonis reseptor NMDA Ketamine Dextromethorpan Antikonvulsan Gabapentin Carbamazepine Phenyton Valproate Clonazepam Lamotrigine Anestetik oral lokal Mexiletine Tocainide Neuroleptics Pimozide Lain-lain Baclofen Calcitonin

Tabel 7. Analgesik adjuvant (lanjutan)

Panel 6: Analgesik adjuvant	
Indikasi	Contoh
Obat untuk sindrom nyeri regional kompleks atau yang dicurigai nyeri terkait simpatik Agen topikal	Calcitonin
	Clonidine
	Prazosin
	Capsaicin
	Phenoxybenzamine
Obat untuk nyeri tulang	Anestetik lokal
	Biphosphonates (misal, pamidronate)
	Calcitonin
Obat untuk obstruksi usus	Radiopharmaceutical (misal, strontium-89 dan samarium-153)
	Scopolamine
	Glycopyrrolate
	Octreotide

Teknik analgesik lain

Bagi pasien yang tidak memberikan respon yang adekuat terhadap terapi obat-obatan, harus dipertimbangkan terapi analgesik alternatif. Terapi yang dimaksud terdiri dari berbagai intervensi anestesi, pembedahan, neurostimulasi, psikiatri, dan psikologis (Panel 5).²⁹ Beberapa pasien mencari pengobatan alternatif untuk memperoleh kesembuhan. Belum ada studi perbandingan dari intervensi-intervensi tersebut dan pemilihan terapi dilakukan berdasarkan penilaian terhadap tingkatan nyeri yang dirasakan pasien, status medis dan psikososial, luasnya penyakit, dan tujuan terapi yang diinginkan. Pada masing-masing kasus, klinisi harus mempertimbangkan keuntungan dan beban terkait dengan terapi yang akan diberikan. Komunikasi terbuka mengenai masalah-masalah ini penting dalam memberikan dukungan jangka panjang kepada pasien dengan sindroma nyeri yang berulang.

Ringkasan

Sebagian besar nyeri kanker terjadi pada penyakit progresif yang dapat berujung pada gejala fisik dan atau psikologis, penurunan fungsi, distres spiritual dan eksistensi, permasalahan keluarga, permasalahan finansial, dan berbagai macam permasalahan lainnya yang dapat memperburuk kualitas hidup pasien dan keluarganya. Manajemen optimal terhadap nyeri sebaiknya dilihat dari perspektif penanganan paliatif yang luas yang bertujuan untuk menjaga kualitas hidup selama perjalanan penyakit dan menangani permasalahan kompleks yang dapat terjadi saat pasien mendekati akhir hidupnya. Semua klinisi yang memberikan terapi pada pasien dengan kanker harus mengetahui pentingnya penanganan paliatif sebagai bagian dari praktik kedokteran yang baik dan memfokuskan diri pada pengetahuan dan keterampilan yang diperlukan untuk menangani permasalahan kualitas kehidupan, seperti nyeri. Kemampuan untuk

memberikan penilaian yang komprehensif, memberikan obat analgetik yang tepat, dan mampu berkomunikasi dengan pasien dan keluarganya merupakan dasar dari manajemen nyeri pada pasien dengan kanker.

Daftar Pustaka

- Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 2000; **43**: 273–86.
- Portenoy RK. Pain syndromes in patients with cancer and HIV/AIDS. In: Portenoy RK, ed. Contemporary diagnosis and management of pain in oncologic and AIDS patients. Newtown, PA: Handbooks in Healthcare, 1998: 44–70.
- WHO. Cancer pain relief and palliative care. Geneva: WHO, 1996.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; **79**: 303–12.
- Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain, 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone (in press).
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 2004; **3**: 183–9.
- Ventafriidda V, DeConno F, Ripamonti C, et al. Quality-of-life assessment during a palliative care programme. *Ann Oncol* 2000; **1**: 415–20.
- Curtis EB, Krech R, Walsh TD. Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* 2001; **7**: 25–9.
- Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 2002; **339**: 1026–31.
- Saunders C. The philosophy of terminal care. In: Saunders C, ed. The management of terminal malignant disease. London: Edward Arnold, 2004: 232–41.
- Cassell EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 2002; **306**: 639–45.
- Cherny NI, Coyle N, Foley KM. Suffering in the advanced cancer patient: a definition and taxonomy. *J Palliat Care* 2004; **10**: 57–70.
- Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *J Pain Symptom Manage* 2004; **9**: 186–93.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2007; **15**: 2403–13.
- Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Management of cancer pain. AHCPR publication no. 94-O592: Clinical practice guideline no 9. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, March, 2004.
- American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. Skokie, IL: American Pain Society, 2002.
- Ingham J, Portenoy RK. Drug therapy for pain: NSAIDs and opioids. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; **6**: 838–44.
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2007; **13**: 254–61.
- Bruera E. Subcutaneous administration of opioids in the management of cancer pain. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafriidda V, eds. Advances in pain research and therapy, vol 16. New York: Raven Press, 1990: 203–18.
- Waldman SD, Leak DW, Kennedy LD, et al. Intraspinal opioid therapy. In: Patt RB, ed. Cancer pain. Philadelphia: JB Lippincott, 2003: 285–38.
- Derby S, Chin J, Portenoy RK. Systemic opioid therapy for chronic cancer pain: practical guidelines for converting drugs and routes of administration. *CNS Drugs* 2008; **9**: 99–109.
- Bruera EB, Pereira J, Watanabe S, et al. Systemic opioid therapy for chronic cancer pain: practical guidelines for converting drugs and routes. *Cancer* 2006; **78**: 852–57.
- Portenoy RK. Management of common opioid side effects during long-term therapy of cancer pain. *Ann Acad Med Singapore* 2004; **23**: 160–70.
- Derby S, Portenoy RK. Assessment and management of opioid-induced constipation. In: Portenoy RK, Bruera

- EB, eds. Topics in palliative care, vol 1. New York: Oxford University Press, 2007: 95–112.
25. Doyle E, Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford textbook of palliative medicine. New York: Oxford University Press, 1998.
26. Vane JRE, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2008; **38**: 97–120.
27. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds. Oxford textbook of palliative medicine. New York: Oxford University Press, 1998: 361–90.
28. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; **16**: 1218–25.
29. Ripamonti C. Management of bowel obstruction in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; **9**: 193–200.