

Penatalaksanaan Nyeri Kanker
Dessy R Emril
Divisi Nyeri dan Nyeri Kepala
Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

Abstrak

Nyeri kanker merupakan komplikasi kanker yang paling sering ditemui pada pasien kanker. Frekuensinya sekitar 30-50% pada pasien yang sedang menjalani terapi dan meningkat hingga 70-90% pada kanker tahap lanjut.² Oleh karena sifat nyerinya yang bisa memberat secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama, maka pasien dapat mengalami gangguan tidur dan nafsu makan hingga depresi. Tak heran bahwa nyeri kanker sangat ditakuti penderitanya dan merupakan salah satu target pada terapi kanker secara keseluruhan. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dalam Panduan Nyeri Kanker 2016 menyatakan bahwa kesintasan penderita berhubungan erat dengan manajemen gejala kanker yang baik, termasuk manajemen nyeri kanker, dalam meningkatkan kualitas hidup.^{1,2}

Pendahuluan

Penatalaksanaan nyeri kanker masih di bawah standar. Dikatakan bahwa 50% pasien yang mengidap kanker, dan 90% pasien dengan kanker tahap lanjut menderita nyeri. 70% nyeri kanker diakibatkan keterlibatan tumor tersebut ke jaringan lunak, viseral, saraf, atau tulang. Selain itu juga bisa berasal dari perubahan struktural tubuh akibat tumor tersebut (seperti spasme otot akibat tumor di tulang belakang). Sedangkan 25% nyeri kanker berasal akibat pemberian terapi kanker seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, dan/atau pembedahan.²

Keluhan nyeri ini dapat dirasakan dalam setiap fase perkembangan kanker, mulai dari fase penegakan diagnosis ataupun *staging*, fase kemoterapi, fase pembedahan, fase remisi, fase relaps, ataupun fase kesintasan (*survivorship*). Sindrom nyeri kanker dapat dibagi secara luas menjadi tipe akut dan kronik. Sindrom nyeri kanker akut biasanya

ditemukan dalam proses diagnostik atau terapi intervensi, sedangkan pada yang kronik berhubungan langsung dengan kanker itu sendiri atau terapi antineoplastik.¹

Pada keganasan, nyeri yang disebabkan oleh aktivasi nosiseptor disebut nyeri nosiseptif; sedangkan nyeri yang ditimbulkan oleh gangguan pada sistem saraf disebut nyeri neuropatik.³ Menurut penelitian pada jurnal *Developing Drugs In Cancer-Related Bone Pain*, nyeri yang diinduksi oleh kanker baik mekanisme inflamasi dan neuropatik dapat terlibat, karena pertumbuhan tumor bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan pelepasan beberapa mediator inflamasi. Selain itu, sel-sel kanker juga dapat mengompresi serta tumbuh di dalam saraf sensoris, atau merusak jaringan target dengan perubahan neuropatik yang konsekuen. Nyeri kanker juga didefinisikan sebagai jenis nyeri campuran.⁴

Nyeri neuropatik mempengaruhi hingga 40% pasien kanker dan dikaitkan dengan peningkatan intensitas nyeri, konsumsi analgesik dan penurunan kualitas hidup.⁵ Pada pasien dengan kanker, nyeri neuropatik dapat terjadi karena berbagai alasan yaitu efek langsung seperti pada tumor yang berhubungan dengan kompresi saraf; secara tidak langsung karena pengobatan kanker, seperti dalam nyeri pascaoperasi atau kemoterapi terkait; atau komorbiditas nyeri neuropatik yang tidak terkait kanker.⁶

Etiologi Nyeri Kanker

1. Cancer Treatment-Related Chronic Neuropathic Syndromes

Pada pasien dengan kanker yang melaporkan nyeri jenis apa pun, 18,7-21,4% mengalami nyeri neuropatik karena pengobatan kanker, beberapa hal yang menyebabkannya adalah:

A. Prosedur pembedahan

Tingkat nyeri neuropatik tertinggi dikaitkan dengan cedera saraf atau pembentukan bekas luka yang dihasilkan dari manajemen bedah pada kanker seperti kanker payudara, toraks, kepala dan leher, serta kanker yang berasal dari jaringan lunak atau tulang, misalnya osteosarcoma. Terlepas dari jenis operasi, neuroma pascaoperasi, yang berkembang karena cedera saraf yang diinduksi operasi, atau dari bekas luka dan edema jaringan, merupakan sumber umum dari nyeri neuropatik di antara *survivor* kanker. Setelah *lumpectomy*, mastektomi, diseksi nodus aksila, dan rekonstruksi payudara, 20-69% dari penderita kanker payudara mengalami nyeri kronis, paling sering disebabkan

oleh kerusakan terkait operasi pada saraf aksila atau interkostobrachial. Menurut hasil meta-analisis oleh Bayman dan Brennan (2014), kejadian nyeri kronis 3 dan 6 bulan setelah torakotomi adalah masing-masing 57% dan 47%. Kerusakan intraoperatif pada berkas atau komponen neurovaskular telah diduga sebagai penyebab paling umum dari nyeri pasca torakotomi ini. Selain itu, amputasi anggota tubuh adalah prosedur lain yang terkait dengan nyeri neuropatik kronis. Nyeri anggota badan adalah sensasi nyeri, rasa terbakar, kram, dan menyengat pada bagian yang hilang, terjadi pada sebanyak 60-80% dari penderita amputasi. Selain itu, sekitar 32% pasien yang menjalani bedah diseksi leher untuk kanker kepala dan leher mengalami nyeri neuropatik kronis. Dalam kasus ini, nyeri neuropatik umumnya disebabkan oleh kerusakan pada saraf aksesorius dan plexus superfisial servikal, yang akan mengakibatkan nyeri bahu kronis dan kehilangan sensasi.²²

B. Terapi Radiasi

Terapi radiasi sering mengarah ke nyeri neuropatik kronis karena peradangan saraf dan jaringan parut. Pasien dengan kanker payudara yang menjalani perawatan radiasi, 21-65% akan mengalami nyeri neuropatik kronis terkait radiasi yang dapat secara signifikan mengganggu status fungsional dan kualitas hidup, dan dapat terjadi di mana saja dari 6 bulan hingga 17 tahun setelah perawatan. Gejala nyeri neuropatik terjadi di payudara, dinding dada, leher, dan aksila, dan paling sering disebabkan oleh *brachial plexopathy*. Radiasi *myelopathy* adalah komplikasi langka radiasi sumsum tulang belakang yang biasanya terjadi dalam 3 tahun setelah terapi; diagnosis didasarkan pada temuan defisit sensorik atau motorik, dan nyeri. Untungnya, kemajuan dalam teknologi radiasi telah menyebabkan kemampuan untuk hanya menargetkan tumor, sehingga meminimalkan kerusakan pada jaringan yang sehat. Selain itu, pengobatan gabungan dengan radioterapi dan kemoterapi sering menurunkan kebutuhan akan radioterapi agresif. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan teknik yang lebih canggih dan ditargetkan yang dapat bersifat menurunkan kejadian neurotoksik.²²

C. Kemoterapi

Dari sekian banyak etiologi neuropatik pada nyeri kanker, nyeri neuropatik akibat kemoterapi khususnya sangat mengganggu kualitas hidup penderita, dan penggunaan obat sitostatika semakin dikenal menyebabkan neuropati perifer.^{24,25} Mekanisme agen

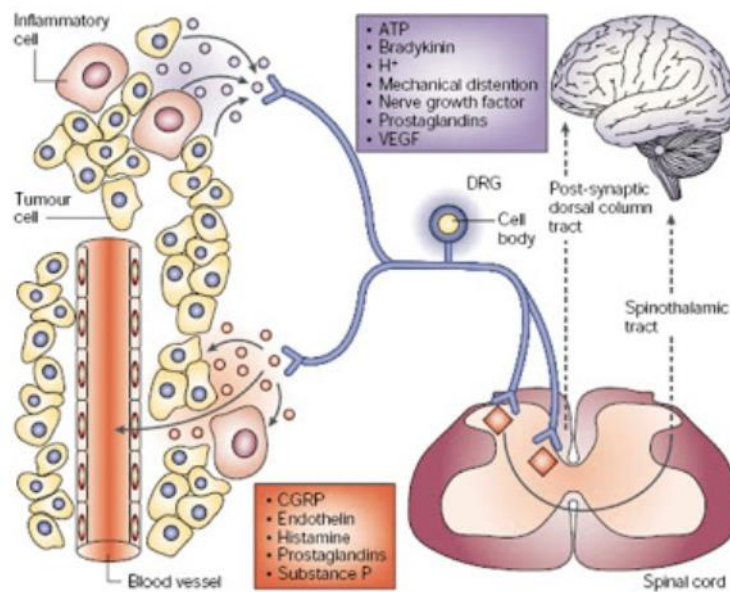
kemoterapi (seperti paclitaxel dan vinkristin) menyebabkan neuropati perifer diantaranya karena kemampuan mereka merusak fungsi tubulin.^{25,26} Polimerisasi tubulin penting untuk transport aksonal dari faktor tropik, dan obat-obat yang terkait proses ini dapat menyebabkan degenerasi neuron sensorik serta pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamatorik yang secara langsung mensensitisasi nosiseptor aferen primer.^{25,26}

Cisplatin (Platinol), ifosfamide (Ifex), paclitaxel, and vinkristin telah diketahui menyebabkan neuropati perifer. Tambahan oxaliplatin (Eloxatin) yang diberikan secara parenteral menyebabkan allodinia dingin yang akut saat pertama kali diinfus. Pasien merasakan nyeri dan kram ketika mengangkat minuman dingin. Ini mungkin diikuti dengan neuropati persisten, mirip dengan yang diinduksi oleh agen kemoterapi yang lain. Kebanyakan neuropati yang diinduksi kemoterapi bergantung pada dosis.²⁶ Pasien kanker dengan neuropati perifer sebelumnya akibat kondisi lain, yaitu diabetes, penyakit pembuluh darah iskemik, atau defisiensi nutrisi, beresiko besar menderita neuropati perifer setelah kemoterapi. Pengobatan dengan ciprofloksasin, ethambutol, gentamisin, isoniazid, metronidazol, fenitoin, dan statin juga meningkatkan resiko neuropati perifer.^{25,26}

Kemoterapi dapat menyebabkan nyeri neuropatik oleh karena kerusakan luas pada saraf perifer dari terapi obat neurotoksik. Obat neurotoksik yang digunakan untuk mengobati tumor padat dan keganasan hematologi termasuk taxanes, platinum, alkaloid vinca, thalidomide, lenolidomide, dan bortezomib. Regimen kemoterapi yang menggabungkan obat-obatan ini biasanya melibatkan siklus perawatan berulang yang diberikan setiap 1-4 minggu selama berbulan-bulan. Kerusakan serabut saraf perifer yang rusak berulang kali mengirimkan masukan nosiseptik ke sistem saraf pusat, dan menghasilkan nyeri neuropatik kronik. Sekitar 20-40% pasien yang menerima obat kemoterapi neurotoksik akan mengalami nyeri neuropatik kronis karena neuropati perifer yang diinduksi oleh kemoterapi atau *chemotherapy-induced peripheral neuropathy* (CIPN). Gejala nyeri neuropatik yang terkait dengan CIPN yang khas meliputi allodinia dan sensasi mati rasa, kesemutan, terbakar, dan tertusuk di ekstremitas. Gejala-gejala ini dapat bertahan selama bertahun-tahun setelah komplikasi kemoterapi, yang mengarah ke cacat fungsional dan berkurangnya kualitas hidup.²²

2. Nyeri akibat tumor

Proses perjalanan dari diagnosis kanker hingga kematian selalu menimbulkan rasa nyeri yang diakibatkan oleh pertumbuhan tumor yang menggerogoti jaringan normal.²³ Tumor terdiri dari beberapa tipe sel selain sel kanker, termasuk sel sistem imun seperti makrofag, netrofil dan sel T. Sel-sel ini mensekresi berbagai faktor yang mensensitasi atau secara langsung merangsang neuron aferen primer, termasuk prostaglandin, *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), endothelin, interleukin 1 dan 6, *epidermal growth factor*, *transforming growth factor- β* , dan *platelet-derived growth factor*.²⁷ Reseptor untuk banyak faktor ini diekspresikan oleh neuron aferen primer. Meskipun seluruh faktor ini penting dalam terjadinya nyeri kanker, obat-obat dengan target pada prostaglandin dan endothelin adalah yang tersedia saat ini untuk mengontrol nyeri kanker.^{27,28}

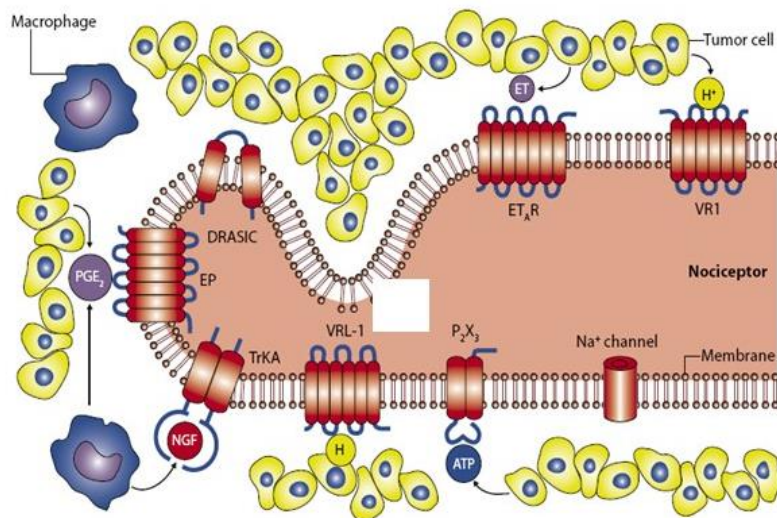


Gambar 2. Patofisiologi nyeri kanker

(Sumber: Mantyh PW, et al. Molecular Mechanisms of Cancer Pain.2002)

Selain sel-sel kanker, tumor terdiri dari sel-sel inflamasi dan pembuluh darah, serta kadang berbatasan dengan nosiseptor aferen primer. Sel-sel kanker dan sel inflamatorik melepaskan berbagai produk seperti ATP, bradykinin, H⁺, *nerve growth*

factor, prostaglandin dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang mengeksitasi atau mensensitasi nosiseptor.^{27,28} Stimuli nyeri dideteksi oleh nosiseptor, dimana badan selnya terdapat pada *dorsal root ganglion* (DRG), dan ditransmisikan ke neuron-neuron pada medulla spinalis. Sinyal selanjutnya ditransmisikan ke pusat yang lebih tinggi di otak. Sinyal nyeri akibat kanker tampaknya naik sampai ke otak setidaknya melalui dua jalur medula spinalis – traktus spinothalamikus dan kolumna dorsalis.^{26,28} Aktivasi nosiseptor menghasilkan pelepasan neurotransmitter seperti *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), endothelin, histamin, glutamat dan substansi P. Aktivasi nosiseptor juga menyebabkan pelepasan prostaglandin dari ujung perifer serabut saraf sensorik, yang menginduksi ekstrasvasi plasma, rekrutmen dan aktivasi sel-sel imun, serta vasodilatasi.^{26,27,28}



Gambar 3. Deteksi neuron sensorik terhadap stimuli noxius sel tumor.
(Sumber: Mantyh PW, et al. Molecular Mechanisms of Cancer Pain.2002)

3. *Cancer induced bone pain (CIBP)*

Nyeri tulang yang berkaitan dengan kanker merupakan masalah yang sering pada pasien dengan metastasis karena dapat mengurangi dan memperburuk kualitas hidup mereka. Pada penyakit lanjut, prevalensi nyeri dapat mencapai 50% dari total populasi dan sekitar 75% pasien dengan keterlibatan tulang mengalami rasa nyeri tanpa melihat pada stadium penyakit. Beberapa tumor lebih sering dikaitkan dengan metastasis tulang,

seperti payudara, prostat, paru-paru, ginjal, dan tiroid. Nyeri tulang sering merupakan gejala pertama pada kanker yang baru didiagnosis.

Metastasis tulang dapat meningkatkan morbiditas penderitanya, tidak hanya untuk nyeri, tetapi juga untuk peningkatan kejadian terkait skeletal atau *Skeletal Related Events* (SREs), yaitu resiko fraktur dan kompresi sumsum tulang belakang, operasi dan/atau terapi radiasi, dan hiperkalsemia. Selain itu, kelangsungan hidup secara keseluruhan juga dapat mengalami penurunan pada pasien kanker dengan metastasis tulang. Nyeri tulang terkait kanker sangat berkaitan dengan penyakit kanker dan perkembangannya. Ia memiliki komponen nosiseptif dan neuropatik. Jenis nyeri ini disebabkan oleh *noxious* stimulus dari periostium atau sumsum tulang dan neuron sensorik perifer yang menstimulasi rangsangan melalui sistem saraf pusat ke korteks serebral. Komponen neuropati ditentukan oleh pertumbuhan tumor dan efek kerusakan yang diakibatkannya pada serabut saraf tulang, bersama dengan pertumbuhan abnormal serabut saraf sensorik dan simpatik.⁴

Beberapa mekanisme yang menyebabkan nyeri tulang neoplastik antara lain teregangnya periosteum akibat ekspansi tumor, mikrofraktur lokal yang menyebabkan kerusakan tulang, kompresi saraf akibat kolapsnya vertebra atau kerusakan langsung oleh tumor, serta pelepasan substansi analgesik lokal dari sumsum tulang. Nyeri tulang berhubungan dengan aktivitas osteoklast. Pada tulang yang normal, aktivitas keseluruhan sel-sel tulang yang teresorpsi (osteoklast) sebanding dengan aktivitas keseluruhan sel-sel yang terbentuk (osteoblast).^{26,28} Pada penyakit metastatik, terdapat bukti peningkatan aktivitas osteoklast. Baik faktor tumor maupun humoral, termasuk prostaglandin, sitokin, faktor pertumbuhan lokal, dan hormon paratiroid, meningkatkan aktivitas osteoklastik dan secara lokal menstimulasi nosiseptor.²⁹ Meski terjadi peningkatan aktivitas osteoklastik, pembentukan tulang juga meningkat. Dengan peningkatan *turn over* tulang, proporsi tulang imatur dan kurang termineralisasi meningkat sehingga kejadian fraktur meningkat. Prostaglandin mensensitisasi nosiseptor dan menyebabkan hiperalgesia dan nyeri dengan terjadinya osteolisis dan formasi osteoklast. Obat-obat yang menghambat sintesis prostaglandin dan formasi osteoklast dapat menghambat nyeri dengan menghambat sensitisasi dan pertumbuhan tumor. Biphosphonat, analog pyrophosphat, diketahui menginduksi apoptosis osteoklast, dengan

mengganggu sintesis ATP atau kolesterol, yang penting untuk kelangsungan hidup sel. Biphosphonat memiliki afinitas yang tinggi terhadap ion kalsium, sebagai mineral target dari matriks tulang. Osteoklast yang telah diterapi dengan biphosphonat mengalami perubahan morfologik, yaitu selnya mengecil, kromatinnya menyusut, fragmentasi nukleus, dan kerutan tepi selnya menghilang, semuanya merupakan tanda apoptosis. Efek anti resorpsi biphosphonat mengakibatkan meluasnya penggunaan bisphosphonat sehingga meningkatkan analgesia dan penurunan signifikan komplikasi tulang pada pasien dengan nyeri tulang maligna.²⁸

Tatalaksana Nyeri Kanker

Tujuan keseluruhan untuk pengobatan nyeri adalah mengurangi nyeri sebesar-besarnya dengan kemungkinan efek samping paling kecil. Obat adalah bentuk pengendalian nyeri yang paling sering digunakan.²⁹ Obat analgesik secara konvensional diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, analgesik non-opioid, analgesik opioid, dan analgesik adjuvan.²⁹

a. Opioid

Menurut hasil penelitian di *Journal of Pain and Symptom Management*, opioid lebih sering digunakan dan dalam dosis yang tinggi pada penderita kanker yang mengalami nyeri neuropatik.⁹ Opioid analgesik yang sering digunakan adalah *Tramadol, Oxycodone, Methadone, Morphine, Fentanyl*. Morfin oral telah diberikan dengan aman selama puluhan tahun dalam dosis yang proporsional.³⁵ Opioid dianggap sangat sesuai untuk mencapai keberhasilan pengendalian rasa nyeri pada pasien dengan penyakit stadium lanjut, dan penyakit terminal.¹¹ Opioid sering digunakan untuk mengobati nyeri sedang hingga berat.³⁰

Pada penggunaan opioid, konstipasi adalah efek samping yang paling umum dijumpai (34%, diikuti oleh kantuk (29%), mual (27%), pusing (22%), muntah (12%).¹⁴

b. Adjuvan

Farmakoterapi untuk nyeri neuropatik umumnya melibatkan penggunaan antidepresan atau antikonvulsan.¹⁴ Analgesik adjuvan yang paling efektif digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk nyeri neuropatik yaitu termasuk antidepresan trisiklik (misalnya amitriptilin, nortriptilin, dll), kanal kalsium α_2 -d ligan antikonvulsan

(gabapentin dan pregabalin), dan penghambat reuptake serotonin-norepinefrin (misalnya venlafaxine, duloxetine, dll). Analgesik adjuvan sering dikombinasikan dengan opioid ketika nyeri neuropatik refrakter atau berat.³² Obat antikonvulsan, gabapentin dan pregabalin juga telah digunakan sebagai tambahan analgesik untuk menatalaksana nyeri neuropatik. Obat ini diduga memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik, termasuk bioavailabilitas yang lebih baik dan pencapaian tingkat obat terapeutik yang lebih cepat.³⁰ Kunci antara sistem saraf pusat dan perifer adalah kemampuan dari pembukaan kanal kalsium dan reaksi terhadap potensial aksi di saraf perifer serta pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P pada reseptor di saraf spinalis sehingga rasa nyeri dapat di transfer ke otak. Gabapentin dan pregabalin efektif pada pasien yang mengalami nyeri, terutama pada nyeri neuropatik. Gabapentin maupun pregabalin menstimulasi aktivitas dari kanal kalsium, yaitu dengan cara menempel dengan subunit alpha 2 delta pada kanal tersebut. karenanya, gabapentin ataupun pregabalin mencegah kanal berpindah ke sisi aktif pada membran tempat dilepaskannya neurotransmitter. Pada nyeri tulang yang diinduksi oleh kanker, peneliti melaporkan bahwa penggunaan gabapentin dapat menurunkan intensitas nyeri serta mengurangi respon hipereksitabilitas pada kornu dorsal.³¹

Menurut penelitian dari *British Journal of Pain*, penggunaan gabapentin yang dikombinasikan dengan opioid mampu mengurangi kejadian *opioid induced hiperalgesia* pada pasien yang diterapi opioid dalam jangka waktu lama.³¹

Pusing, sedasi, edema perifer, mual, dan efek samping antikolinergik lain, dapat terjadi dengan pengobatan antidepresan dan antikonvulsan yang digunakan terutama untuk manajemen nyeri neuropatik.³⁰

c. Non Opioid Analgesik

Karena sifat kompleks dan etiologi nyeri kanker, agen farmakoterapi digunakan sebagai bagian dari rejimen pengobatan. Nonopioid, seperti acetaminophen dan obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID), dapat digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang.³⁰ Acetaminophen (paracetamol) adalah analgesik nonopioid yang umum digunakan dengan profil keamanan dan tolerabilitas yang mapan. Meskipun analgesia yang optimal untuk nyeri post-operatif dan kronis sedang sampai berat tidak dapat dicapai dengan menggunakan obat ini saja, ketika diberikan sebagai bagian dari pendekatan yang

'seimbang', dalam kombinasi dengan anestesi lokal dan NSAID, acetaminophen dapat menghasilkan penurunan yang signifikan persyaratan opioid. Tinjauan sistematis dari literatur peer-review menegaskan bahwa penggunaan kombinasi yang mengandung acetaminophen dan NSAIDs dapat meningkatkan efek analgesik dari salah satu obat saja. Meskipun acetaminophen IV telah banyak digunakan di Eropa selama bertahun-tahun, itu hanya disetujui oleh *Food And Drug Administration AS* pada tahun 2010 dan penerimaannya telah diperlambat karena biaya tinggi dibandingkan dengan acetaminophen oral dan rektal. IV acetaminophen mencapai konsentrasi plasma puncak dalam ~15 menit dibandingkan dengan 45–50 menit dan 3-4 jam setelah pemberian oral dan rektal, masing-masing, menghasilkan onset efek analgesik dalam ~5 menit (dengan durasi kerja hingga 4 jam). Namun, studi perbandingan baru-baru ini menunjukkan bahwa NSAID adalah analgesik yang lebih efektif daripada asetaminofen IV untuk mengobati nyeri akut.³⁷

Kualitas hidup adalah salah satu masalah paling penting di stadium terminal kanker. Nyeri kanker sering kali tidak teratasi dengan baik. Pengetahuan dan sumber daya yang cukup juga tersedia untuk mengelola rasa sakit pada sekitar 90% dari individu dengan nyeri kanker. Perawatan medis yang aman dan efektif untuk berbagai jenis nyeri kronis juga telah tersedia. Namun studi terbaru menunjukkan bahwa banyak jenis nyeri (misalnya, nyeri pasca operasi, nyeri kanker,) dan populasi pasien (misalnya, pasien usia lanjut, anak-anak, minoritas,) yang masih belum ditangani dengan baik.²⁵ Nyeri yang kronis seperti pada *cancer pain* biasanya mempengaruhi fungsi fisiologis berupa bertambahnya penderitaan dan menurunnya kualitas hidup seseorang.³¹

Pasien dengan kanker bersifat polisimtomatik. Nyeri neuropatik, seperti banyak bentuk lain dari nyeri kronis, sering memiliki efek negatif pada kualitas hidup penderita kanker, yang mengakibatkan gangguan signifikan kualitas hidup secara global pada pasien. Nyeri adalah salah satu gejala yang paling merugikan pada pasien yang melakukan perawatan rumah sakit. Sebuah studi berbasis populasi didapatkan, 75% pasien mengalami nyeri yang terjadi di semua tahap kanker, dan 70% dari pasien ini mengalami nyeri sedang hingga berat (skala penilaian numerik [NRS]> 4). Beberapa penelitian lain yang mencakup populasi kanker dari berbagai wilayah geografis dan ras etnik juga melaporkan hasil yang sama, dan semua hasil menunjukkan pentingnya

intensitas dan durasi nyeri kanker pada pasien. Hal ini umumnya dipahami bahwa ada hubungan timbal balik antara nyeri kanker dan kualitas hidup, seseorang dapat memperburuk yang lain, membentuk lingkaran setan antara nyeri kanker dan kualitas hidup.^{14,33}

Kepustakaan

1. Riyanto Henry. Nyeri Kanker. Buku Ajar Neurologi. Departemen Neurologi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. RSCM. Jakarta. 2017.
2. Wargo BW, Burton AW; Cancer Pain. Pain Medicine and Management, Just The Fact. 1st ed. McGraw-Hill; 2005.
3. Widyastuti, Tomé-Pires C, Miró J, Subiyanto P, Sitorus R, Sabri L, et al. Data dan Informasi Kesehatan Situasi Penyakit Kanker. J Keperawatan Indones. 2012;7(1):432–57.
4. Lucchesi M, Lanzetta G, Antonuzzo A, Rozzi A, Sardi I, Favre C, et al. Developing drugs in cancer-related bone pain. Critical Review Oncology Hematology. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017>.
5. Mulvey MR, Boland EG, Bouhassira D, Freynhagen R, Hardy J, Hjermstad MJ, et al. Neuropathic pain in cancer: Systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. Br J Anaesth. 2017;119(4):765–74.
6. Reis-Pina P, Acharya A, Lawlor PG. Cancer Pain With a Neuropathic Component: A Cross-sectional Study of Its Clinical Characteristics, Associated Psychological Distress, Treatments, and Predictors at Referral to a Cancer Pain Clinic. Journal Pain Symptom Manage; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017>.
7. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. Genes Dev. 2017;21(20):2525–38. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017>.
8. Setiawan S. The effect of chemotherapy in cancer patient to anxiety. 2015;4(4):94–9.
9. Hertanti NS, Setiyarini S, Kristanti MS, Haryani. Pengaruh Self-Selected Individual Music Therapy (SeLIMuT) terhadap Tingkat Nyeri Pasien Kanker Paliatif di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Indonesia Journal of Cancer. 2015;9(2):159–65. Available from: <http://www.indonesianjournalofcancer.or.id> journalindex.php/ijoc/article/view/381.
10. Brunicaudi FC, Anderson Dana K, Biliar Timothy R, Dunn David L H, John G, Matthews Jeffrey B PRE. Schwartz's Principles of Surgery. 9th ed. Chapter 17: The Breast. 2010. p.797-915.
11. Ramadhani A, Jatmiko H. Perubahan Hemodinamik pada pasien post operative yang diberi paracetamol untuk menghilangkan nyeri. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2014.
12. Potter P. Buku Ajar Fundamental Keperawatan. 4th ed. Jakarta: EGC; 2010.
13. Sylvia A. Prince LMW. Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit. 6th ed. Jakarta: EGC; 2015.
14. Ganong WF. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 22nd ed. Jakarta: EGC; 2013. p.147.
15. American Pain Society. The Joint Commission. Pain: current understanding of assessment, management and treatments. Natl Pharm Counc. 2010; (December):105.
16. Brignell A and Tigchelaar I. Guidelines for Developing a Pain Management

- Program. 2009;5–12.
17. Purba Jan Sudir. Nyeri Neuropatik. Buku Ajar Neurologi. Departemen Neurologi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. RSCM. Jakarta. 2017.
 18. Maly A, Singh N, Vallerand AH. Experiences of Urban African Americans with Cancer Pain. *Pain Manag Nurs* [Internet]. 2018;19(1):72–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2017.11.007>
 19. Erol O, Unsar S, Yacan L, Pelin M, Kurt S, Erdogan B. Pain experiences of patients with advanced cancer: A qualitative descriptive study. *Eur J Oncol Nurs*.2018;33 (December 2017):28–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.01.005>.
 20. Setiabudy R, Irawan C, Sudoyo AW. Opioid Use in Cancer Pain Management in Indonesia: a Call For Attention. *Acta Medica Indones -The Indones J Intern Med*. 2015; 244–50.
 21. Shen WC, Chen JS, Shao YY, Lee K Der, Chiou TJ, Sung YC, et al. Impact of Undertreatment of Cancer Pain With Analgesic Drugs on Patient Outcomes: A Nationwide Survey of Outpatient Cancer Patient Care in Taiwan. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(1):55–65.
 22. Smith EML, Bridges CM, Kanzawa G, Knoerl R, Kelly JP, Berezovsky A, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain syndromes—epidemiology and treatment: An update. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(11):1–10.
 23. Brown M, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors; Filling in the gaps. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):723–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex202>.
 24. Brian LS, Darryl TH, Donald AS, George LW. Mechanism of Cancer Pain. *Molecular Intervension*. 2010;10(3):164-178.
 25. Holdcroft A, Power I. Management of Cancer Pain : Recent Developments. *Br Med J*. 2003;326:635-9.
 26. The British Pain Society. *Cancer Pain Management*. London: The British Pain Society. 2013.
 27. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, et al. Molecular Mechanisms of Cancer Pain. *Nature*. 2002;403(2):201-9.
 28. Holdcroft A, Power I. Management of Cancer Pain: Recent Developments. *Br Med J*. 2003;326:635-9.
 29. Sylvia A. Prince LMW. *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*. 6th ed. Jakarta: EGC; 2015.
 30. Blackburn LM, Abel S, Green L, Johnson K, Panda S. The Use of Comfort Kits to Optimize Adult Cancer Pain Management. *Pain Manag Nurs* [Internet]. 2018;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2018.01.004>
 31. Falk S, Bannister K, Dickenson AH. Cancer pain physiology. *Br J Pain*. 2014;8(4):154–62.
 32. Martono H. *Buku Ajar Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut)*. V. Jakarta: FK UI; 2013.
 33. Deng D, Fu L, Zhao YX, Wu X, Zhang G, Liang C, et al. The relationship between cancer pain and quality of life in patients newly admitted to Wuhan Hospice Center of China. *Am J Hosp Palliat Med*. 2012;29(1):53–9.

