

GAMBARAN KARAKTERISTIK KARSINOMA NASOFARING DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PROGNOSIS

Hamida Hayati Faisal

ABSTRAK

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan kasus keganasan penyebab utama kematian di Indonesia. Pada diagnosis awal, 80 % pasien datang dengan kondisi yang sudah lanjut. Prediksi yang akurat mengenai prognosis dan kegagalan terapi sangat penting untuk optimalisasi terapi. Faktor prognosis KNF telah menjadi fokus penelitian yang cukup penting dalam sejumlah studi yang telah dilakukan. Perluasan invasi lokal, penyebaran regional ke kelenjar leher, serta metastasis jauh, yang direfleksikan dalam stadium TNM adalah faktor prognosis yang paling penting pada KNF. Meskipun penegakan diagnosis telah dilakukan dengan baik, tingkat keberhasilan terapi tidak selalu memberikan hasil yang diharapkan. Kasus dengan stadium awal yang memiliki prognosis baik, pada perjalanan penyakitnya dapat berubah menjadi kondisi yang tidak memungkinkan untuk diobati dengan tingkat kesintasan yang rendah. Pada makalah ini dijelaskan karakteristik dari KNF dan faktor-faktor yang dianggap memiliki peranan dalam menentukan prognosis.

Kata Kunci: karsinoma nasofaring, stadium, kesintasan, prognosis

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the leading causes of cancer death in Indonesia. At initial diagnosis, 80% of the patients present with advanced stage disease. The accurate prediction of prognosis and failure is crucial for optimizing therapy. Prognostic factors of NPC have been one of the most important research foci, and a large number of investigations in this area have been performed. The extent of local invasion, regional lymphatic spread, and distant metastasis, as reflected by the TNM staging, are the most important prognostic factors in NPC. Most of the cases, the outcome still under expectation despite of the initial diagnosis was accurate. A better prognosis in early stage of NPC in the beginning could possibly become untreated case with low overall survival rate. Characteristics of NPC itself and some factors that possibly affecting the prognosis is described in this paper.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, staging, overall survival, prognosis

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyebab kematian utama pada negara berkembang dan penyebab kedua terbanyak kematian pada negara maju. Angka kejadian kanker yang

tinggi pada negara berkembang merupakan akibat dari usia populasi yang semakin meningkat serta perubahan gaya hidup seperti kebiasaan merokok, aktivitas fisik

yang kurang, serta pola makan yang tidak baik. Peningkatan insiden kanker di dunia dari tahun 2008 hingga 2012, yaitu sekitar 12.7 juta. Kanker nasofaring (KNF) adalah keganasan dari epitel dengan karakteristik yang unik sehingga secara epidemiologi, patologi dan klinis berbeda dari kasus kanker kepala dan leher lainnya. KNF merupakan kasus keganasan terbanyak nomor tiga di Indonesia setelah kanker serviks dan payudara, serta merupakan keganasan tersering di daerah kepala dan leher. Sifat tumor yang sensitif terhadap radiasi membuat kemoradiasi konkuren menjadi terapi utama kasus KNF lokal lanjut. Namun KNF masih memiliki angka rekurensi lokoregional dan metastasis jauh yang cukup banyak.^{3,4}

Faktor prognosis pada pasien kanker merupakan hal yang penting dalam optimalisasi rencana pengobatan, dan berbagai studi telah dilakukan untuk mencari parameter prognosis yang potensial untuk KNF. Makalah ini membahas mengenai faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi KNF ditinjau dari karakteristik pasien dan tumor itu sendiri. Identifikasi faktor-faktor tersebut dapat menghasilkan indikator baru dalam meningkatkan prognosis dari KNF.^{4,5}

KEKERAPAN

Data berdasarkan *global cancer statistics*¹ diperkirakan jumlah insiden KNF sekitar 84400 dengan angka kematian mencapai 51600 di tahun 2008 yang mewakili sekitar 0.7% beban kanker secara global. KNF menempati urutan ke-24 dari jenis kanker tersering di seluruh

menjadi 14.1 juta dengan angka kematian yang meningkat dari 7.6 juta menjadi 8.2 juta.^{1,2}

dunia dengan prevalensi kurang dari 1/100000. Berbeda dengan wilayah Cina Selatan dimana KNF memiliki prevalensi yang sangat tinggi dan menjadi penyebab kematian utama. Provinsi Guangdong di Cina Selatan memiliki prevalensi tertinggi di dunia yaitu mencapai 20 hingga 40 kasus per 100000 penduduk. Data registrasi kanker terbaru juga mengindikasikan prevalensi yang tinggi didapati pada negara lain di Asia Tenggara. Suku Bidayah di Serawak Malaysia juga dilaporkan mempunyai angka insiden kanker nasofaring yang tinggi (23.1/ 100 000), menunjukkan bahwa diagnosis dan pendataan yang semakin baik mengindikasikan adanya daerah-daerah baru yang menjadi lokasi dengan insiden KNF yang tinggi.^{1,4,6}

Insiden pada penduduk dengan kondisi sosial ekonomi kurang baik sekitar 6.2/ 100000 atau sekitar 12000 kasus baru per tahun. Data kanker Indonesia menunjukkan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo jumlah kasus KNF pada tahun 2011-2012 sebanyak 719 kasus dan meningkat pada tahun 2013-2014 menjadi 794 kasus. KNF lebih banyak ditemukan pada laki-laki dengan insiden 2-3 kali lebih sering dibandingkan perempuan. Laporan oleh Adham dkk⁴ dari data tahun 1995-2005 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, dari 1121 kasus KNF 789 (70.4%) di antaranya adalah laki-laki.^{4,7}

Daerah dengan tingkat insiden sedang di Asia Tenggara dapat ditemui di Singapura (15/100 000),

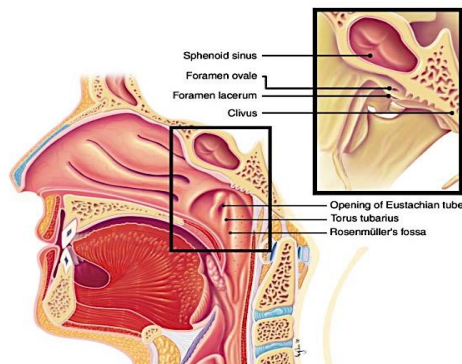
Malaysia (9.7/100 000), Vietnam (7.5/100 000), Taiwan (7/100 000), dan Filipina (6.4/100 000). *Trend* ini juga terlihat di Afrika, termasuk Kenya (5.4/100 000) dan negara-negara di bagian Utara seperti Aljazair, Moroko, dan Tunisia. Oleh karena itu secara epidemiologi, KNF merupakan jenis kanker yang unik dari segi geografis, terutama terkait faktor genetik, sosial, dan lingkungan sebagai etiologinya. Sementara itu pada daerah Amerika, Jepang, Korea dan Eropa insiden KNF sangat jarang.^{4,8}

ANATOMI NASOFARING

Nasofaring adalah celah sempit berbentuk tabung yang dilapisi mukosa dan berfungsi untuk menghubungkan rongga hidung ke orofaring. Sisi anterior dibatasi oleh koana posterior dan septum hidung, pada bagian dasar dibentuk oleh permukaan atas dari palatum mole dan berhubungan dengan orofaring di setinggi uvula. Dinding posterior nasofaring terbentang di anterior vertebra servikal I-II, pre vertebra dan fascia bukokofaringeal, superior dari otot konstriktor faringus serta aponeurosis faringial. Atap dari nasofaring dibentuk oleh tulang basis-sfenoid dan basis-oksipital dari basis kranii. Pada sisi lateral terdapat ruang maksilofaringeal dan parafaring. Tuba eustachius juga berada pada sisi lateral nasofaring yang masing-masingnya terlindungi oleh torus tubarius. Tepat di atas dan belakang torus tubarius terdapat resesus faringus yang dinamakan Fossa Rossenmuller dan merupakan daerah yang paling sering menjadi lokasi tumbuhnya kanker.^{9,10}

Nasofaring merupakan bagian dari histologi diliputi oleh epitel bersilia saluran napas. Variasi epitel skuamosa juga sering ditemui pada nasofaring. Kanker nasofaring memiliki beberapa jalur penyebaran lokal dengan perluasan yang paling sering adalah rongga hidung, sinus, orofaring, ruang parafaring, dan basis kranii. Struktur orbita, vertebra servikal, dan struktur pterygoid pada stadium lanjut dapat terlibat. Tumor dapat meluas melalui foramen laserum, ovale, atau spinosum yang berpotensi melibatkan saraf kranial II hingga VI. Tumor dapat mencapai cranium melalui kanalis karotikus, foramen jugularis atau kanalis hipoglossus pada kasus yang lebih jarang.^{9,10}

Nasofaring mendapat suplai darah dari cabang eksternal arteri karotis dengan drainase vena menuju pleksus faringial menuju vena jugularis interna. Persarafan nasofaring diperoleh dari cabang saraf kranial V2, IX, dan X serta saraf simpatis. Nasofaring kaya akan jaringan limfatik dengan beberapa jalur drainase. Level pertama adalah Kelenjar Getah Bening (KGB) yang berada di ruang parafaring dan retrofaring. Pasangan kelenjar yang paling tinggi dari rantai tersebut dinamakan *nodes of Rouvière*. Drainase menuju rantai jugular dapat melalui kelenjar parafaring atau melalui jalur langsung yang terpisah menuju rantai spinal aksesorius di segitiga posterior. Sementara itu drainase dapat menuju ke sisi kontralateral dan bagian bawah rantai servikal menuju kelenjar supralavikula.⁹



Gambar 1. Potongan mid-sagital nasofaring dan struktur sekitar.⁹

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

KNF pada daerah endemis disebabkan oleh interaksi antara infeksi kronis Virus Epstein-Barr (EBV), faktor lingkungan dan faktor genetik.⁶

Virus Epstein Barr (EBV)

Hubungan EBV dan keganasan pada manusia diketahui sejak tahun 1960 dengan temuan infeksi EBV pada Limfoma Burkitt oleh Sir Epstein. Infeksi primer biasanya terjadi pada usia anak-anak dan tidak memberikan gejala apa-apa atau hanya berupa inflamasi ringan atau infeksi saluran napas atas. Di Indonesia 100 % anak usia 5 tahun terinfeksi EBV dan menjadi karier virus yang menetap seumur hidup. Infeksi primer yang terjadi belakangan dapat menyebabkan infeksi mononukleosis pada usia remaja dan dewasa.⁴

Hubungan yang tetap antara EBV dan KNF terlepas dari latar belakang etnis mengindikasikan kemungkinan peranan EBV dalam pembentukan tumor. Hal tersebut didukung dengan temuan adanya level antibodi yang meningkat, terutama IgA dalam

melawan EBV pada pasien KNF dibandingkan dengan kondisi normal dan pasien lain dengan tipe kanker yang berbeda. Titer antibodi IgA yang tinggi melawan EBV pada pasien dengan ukuran tumor yang besar, terdapatnya DNA dan RNA EBV pada seluruh sel tumor, keberadaan EBV dalam bentuk konal episomal mengindikasikan bahwa virus telah memasuki tumor terlebih dahulu sebelum ekspansi klonal dan keberadaan EBV pada lesi awal KNF, namun tidak ditemukan pada epitel nasofaring yang normal. Temuan tersebut menjadi dasar *International Agency for Research on Cancer (IARC)* pada tahun 1997 mengklasifikasikan EBV sebagai karsinogenik.^{10,11}

Faktor Genetik

Perbedaan etnis pada kasus KNF mengindikasikan adanya kontribusi dari kerentanan genetik dalam patogenesis KNF. Hal tersebut didukung dengan insiden yang tinggi di Cina Selatan bila dibandingkan dengan negara barat. Meskipun generasi kedua dan ketiga dari penduduk Cina Selatan yang bermigrasi ke daerah dengan insidensi KNF rendah di

Amerika, tetap memiliki risiko yang tinggi terhadap KNF bila dibandingkan dengan penduduk asli dari populasi tersebut. Kerentanan genetik ini dilaporkan sebagai bentuk hubungan antara gen HLA kelas I pada kromosom 6p21. Gen ini berfungsi mengkode protein untuk mengidentifikasi kehadiran antigen asing, dalam hal ini peptida EBV, untuk memicu sel T sitotoksik pada imun penjamu agar memberikan respon melawan sel yang terinfeksi virus. Variasi derajat kerentanan terhadap KNF di antara etnis menggambarkan perbedaan kemampuan haplotipe HLA dalam mengontrol infeksi EBV pada populasi yang terinfeksi.¹¹

Faktor Lingkungan

Sejumlah besar penelitian kasus kontrol yang dilakukan pada berbagai populasi (Kanton, Cina Selatan lainnya, Cina Utara, dan Thailand) yang berada di berbagai bagian Asia dan Amerika Utara telah membuktikan bahwa ikan asin dan makanan yang diawetkan yang mengandung sejumlah besar *nitrosodimethylamine* (NDMA), *N-nitrosopyrrolidene* (NPYR), dan *N-nitrosopiperidine* (NPIP). Paparan terhadap makanan ikan asin pada usia yang lebih dini terbukti merupakan risiko terjadinya kanker nasofaring. Rokok, pajanan formaldehida dan serbuk kayu diakui juga merupakan faktor risiko.¹² Pada perokok menunjukkan resiko relatif sekitar 30% -100% lebih tinggi dibanding yang bukan perokok selama hidupnya. Formaldehida adalah karsinogen rongga hidung yang telah diakui pada hewan pengerat. Asap partikel dari pembakaran yang tidak sempurna

dari batubara, kayu, dan bahan lainnya sebagian besar akan di deposit dalam nasofaring.^{6,13}

Hashim dkk¹⁴ memperoleh data faktor risiko yang secara signifikan berhubungan dengan KNF adalah paparan terhadap material berbahaya di tempat kerja ($p < 0.0001$), konsumsi sayur dan buah yang kurang ($p < 0.0001$), diet daging merah ($p = 0.0003$), serta konsumsi rutin makanan yang diasinkan ($p = 0.012$), sebaliknya kebiasaan merokok tidak secara signifikan berhubungan dengan KNF.

Proses onkogenesis KNF sendiri merupakan proses yang tidak sederhana dan tidak terjadi akibat infeksi EBV saja. Lebih dari 95% populasi dewasa dari seluruh etnis di dunia merupakan karier virus EBV yang sehat. Proses perubahan infeksi EBV menjadi keganasan kemungkinan disebabkan oleh kombinasi reaktivasi virus dengan kondisi/ genetik, termasuk pertumbuhan sel genetik yang multipel akibat lingkungan karsinogenik, komponen makanan, dan kemungkinan besar berkombinasi dengan kondisi imunodefisiensi.⁴ Studi kasus kontrol oleh Hashim dkk¹⁴ mendapatkan dari 24 subjek kelompok KNF, 45.9% memiliki riwayat kanker di keluarga dengan 14.6% diantaranya adalah KNF, sedangkan pada kelompok kontrol, hanya 6.3% riwayat kanker di keluarga.^{4,14}

DIAGNOSIS

Gejala Klinis

Gejala klinis yang muncul dapat berupa massa leher, epistaksis,

sumbatan hidung, perubahan suara, nyeri, otalgia, penurunan pendengaran, atau neuropati kranialis. Massa atau benjolan pada leher menjadi alasan paling sering pasien KNF melakukan pemeriksaan dan sekitar 60-90% penderita KNF memiliki metastasis kelenjar leher pada evaluasi menggunakan modalitas pencitraan. Benjolan yang muncul paling sering adalah unilateral namun tidak jarang terjadi pada bilateral leher. Benjolan tersebut biasanya tidak disertai nyeri kecuali terdapat proses inflamasi atau infeksi yang menyertai.^{4,9,15}

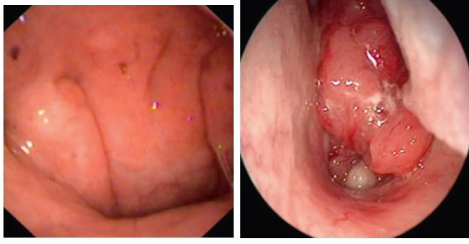
Pasien KNF juga sering memberikan keluhan pada hidung di antaranya ingus bercampur darah yang keluar dari anterior maupun posterior hidung serta sumbatan hidung unilateral atau bilateral. Pasien kadang bersuara sengau akibat sumbatan pada hidung sehingga kadang disalahartikan sebagai sinusitis atau rinitis. Apabila keluhan pada hidung ini terjadi maka sangat penting dilakukan evaluasi yang menyeluruh dari kondisi nasofaring. Selain itu pasien juga dapat merasakan kurangnya pendengaran yang disebabkan oleh sumbatan pada saluran tuba eustachius yang mengakibatkan otitis media efusi. Keluhan tersebut pada keadaan normal jarang terjadi pada populasi dewasa, sehingga kondisi ini dapat menjadi tanda kemungkinan ke arah KNF. Oleh karena itu, pemeriksaan nasofaring dapat dilakukan apabila didapatkan otitis media yang tidak membaik dalam jangka waktu 2-3 minggu pada pasien dewasa. Keluhan telinga lainnya dapat berupa

tinitus unilateral dan otalgia akibat infiltrasi tumor ke saraf glossofaringeus.^{9,15,16}

Nyeri kepala dan keluhan yang berhubungan dengan keterlibatan intrakranial merupakan tanda bahwa penyakitnya telah mencapai stadium lanjut. Saraf kranialis yang paling sering terlibat adalah saraf V dan VI yang memberikan keluhan parestesia atau baal pada wajah dan diplopia. Saraf kranialis lain yang dapat terlibat adalah saraf III, namun kelumpuhan saraf ini tidak dapat terjadi tanpa gangguan saraf V dan VI. Keterlibatan saraf kranialis IX, X, XI dan XII dapat muncul pada KNF lokal lanjut. Gejala pada kasus yang lanjut di antaranya trismus, disfagia, dan proptosis. Trismus terjadi akibat infiltrasi pada otot pterygoid.^{9,15}

Pemeriksaan Fisik

Seluruh pasien KNF harus dilakukan pemeriksaan menyeluruh kepala dan leher termasuk nasofaringoskopi. Pemeriksaan palpasi pada leher bertujuan untuk mendeteksi adanya keterlibatan kelenjar servikal. Lokasi kelenjar, mobilitas, ukuran didokumentasikan dengan baik. Rongga mulut dan faring dievaluasi untuk melihat invasi tumor ke orofaring dan ada tidaknya trismus. Rongga hidung diinspeksi menggunakan spekulum untuk melihat perluasan tumor ke rongga hidung. Selain itu pemeriksaan saraf kranialis dan saraf simpatis dilakukan secara sistematis untuk mengetahui adanya defisit neurologis.^{15,17}



Gambar 2. Gambaran endoskopi nasofaring normal (kanan) dan KNF (kiri)¹⁵

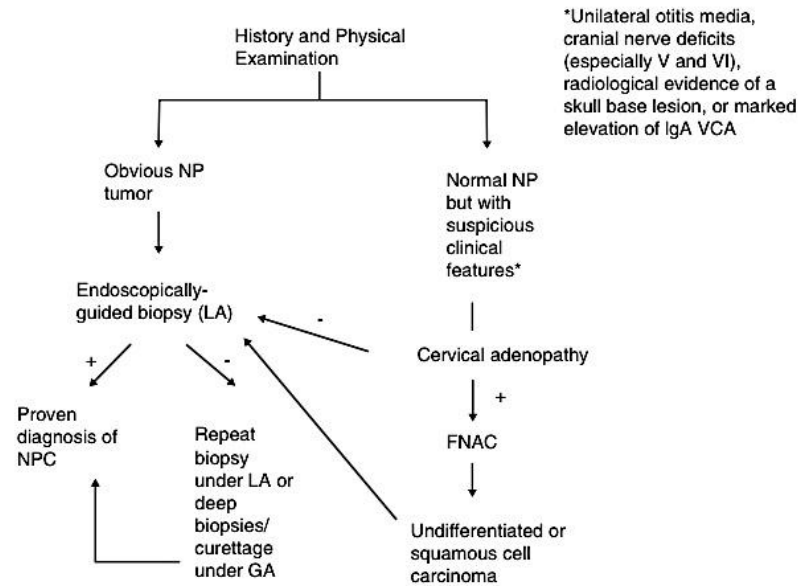
Pemeriksaan nasofaring sebaiknya dilakukan dengan endoskopi fleksibel fiber optik atau menggunakan kaca nasofaring apabila fasilitas tersebut tidak tersedia. Lesi awal biasanya muncul pada dinding lateral atau atap nasofaring, namun pemeriksaan endoskopi kadang dapat sulit dilakukan seperti pada kasus KNF dengan gambaran lesi nasofaring yang tidak terlalu jelas, yaitu benjolan pada fossa Rossenmulleryang minimal atau hanya asimetri pada atap nasofaring. Pemeriksa harus sangat mengenali variasi bentuk mukosa nasofaring dan mengetahui bagian yang harus dilakukan evaluasi atau diharapkan terdapat adanya lesi. Apabila dari keluhan dicurigai ke arah KNF maka pemeriksaan pencitraan yang sesuai dan biopsi dari mukosa nasofaring dianjurkan meskipun permukaan mukosa nasofaring terlihat normal.^{15,17}

Biopsi dan Histopatologi

Diagnosis KNF ditegakkan dengan

cara biopsi pada tumor primer. Spesimen dalam kondisi segar sangat penting untuk langsung dikirim untuk pemeriksaan histopatologi. Apabila spesimen yang diambil adalah mukosa normal, pasien biasanya akan merasa nyeri saat prosedur dilakukan. Perdarahan saat biopsi dapat terjadi namun jarang terjadi secara masif. Biopsi ulang dapat dilakukan pada kondisi yang dijelaskan pada gambar 3. Hasil biopsi negatif yang diperoleh pada pasien curiga KNF atau tanpa bentuk tumor yang jelas merupakan indikasi untuk dilakukan biopsi ulang dalam anestesi umum dengan mengambil beberapa spesimen dari fossa Rossenmuller bilateral dan dari dinding superior/posterior nasofaring.¹⁵

Jenis karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO 3) jarang didapatkan pada daerah non-endemis, namun sebaliknya pada daerah endemis tipe ini adalah yang paling sering. Tipe karsinoma tidak berkeratin (WHO 2) secara klinis tidak terlalu berbeda dengan WHO 3, sementara itu tipe karsinoma berkeratin (WHO 1) adalah tipe yang paling jarang ditemui pada daerah endemis dan dominan pada daerah non-endemis. Jenis ini dapat dibedakan menjadi berdiferensiasi baik, sedang, dan buruk. Sifat yang relatif radioresisten menjadikan prognosis tipe ini paling buruk.^{5,6,10,18}

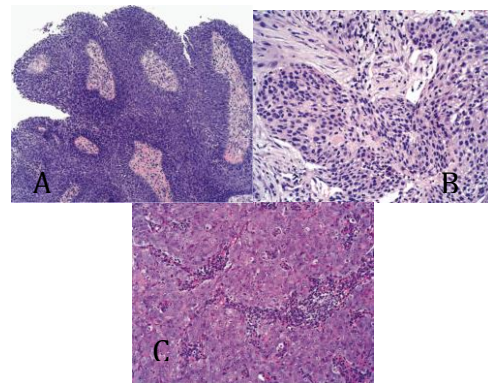


Gambar 3. Algoritma diagnostik KNF¹⁵

Jenis karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO 3) jarang didapatkan pada daerah non-endemis, namun sebaliknya pada daerah endemis tipe ini adalah yang paling sering. Tipe karsinoma tidak berkeratin (WHO 2) secara klinis tidak terlalu berbeda dengan WHO 3, sementara itu tipe karsinoma berkeratin (WHO 1) adalah tipe yang paling jarang ditemui pada daerah endemis dan dominan pada daerah non-endemis. Jenis ini dapat dibedakan menjadi berdiferensiasi baik, sedang, dan buruk. Sifat yang relatif radioresisten menjadikan prognosis tipe ini paling buruk.^{5,6,10,18,19}

Perbedaan secara histologi tersebut dapat dilihat pada gambar 4. Karsinoma berkeratin ditandai dengan sel keratin yang nyata dan adanya formasi mutiara skuamosa dan jembatan interselular. Karsinoma tidak berdiferensiasi ditandai dengan gambaran mikroskopik sel-sel tumor dengan inti vesikuler *spindle-oval* atau hiperkromatik yang menonjol.

Histologi karsinoma tidak berkeratin hampir serupa dengan karsinoma tidak berdiferensiasi namun dengan susunan bertingkat sel tumordengan batasan sel yang jelas.¹⁵



Gambar 4. Gambaran histologi KNF berkeratin (A), tidak berkeratin (B), tidak berdiferensiasi (C).¹⁵

Pemeriksaan Radiologis

Proses penentuan stadium dilakukan setelah diagnosis secara histopatologi sudah ditegakkan yaitu dengan evaluasi pencitraan. Pemeriksaan pencitraan dengan tomografi komputer (CT scan) dan resonansi

magnetik (MRI) berguna untuk menilai perluasan tumor dan keterlibatan kelenjar regional. MRI lebih sensitif dalam menilai keterlibatan jaringan lunak dan penyebaran perineural sehingga menjadi pilihan dalam mengevaluasi penyebaran lokoregional. Pemeriksaan CT *scan* meskipun dapat membedakan erosi tulang kortikal, MRI dapat melihat perubahan pada struktur sumsum tulang yang mengindikasikan adanya keterlibatan tulang. Pemeriksaan pencitraan tidak dapat membedakan antara KNF dan keganasan lainnya, sehingga fungsinya adalah untuk pemetaan tumor dalam menilai perluasan lokal dan metastasis servikal. Keterlibatan kelenjar regional juga dinilai menggunakan CT atau MRI mengingat sebagian besar pasien KNF datang sudah dengan pembesaran kelenjar leher. Oleh karena itu, evaluasi kelenjar merupakan hal yang esensial dan mempengaruhi rencana pengobatan.^{9,20}

Penggunaan *fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/CT* menjadi populer saat ini dalam menilai abnormalitas yang tidak jelas pada CT atau MRI. PET/CT memadukan teknologi PET (*Positron Emission Tomography*) dengan CT untuk menghasilkan gambar dalam 2 dan 3 dimensi. Suatu jenis analog glukosa yaitu *fluorodeoxyglucose (FDG)* disuntikkan ke dalam tubuh pasien melalui intravena karena sel kanker mempunyai metabolisme glukosa yang tinggi sehingga menangkap FDG sangat banyak dibanding sel normal. FDG menggunakan F-18 (fluoro-18) yang termasuk jenis positron (*dual photon*) yang

memancarkan sinar gamma kedua arah yang berlawanan, dan kedua arah sinar gamma tersebut ditangkap oleh detektor gamma dalam kamera PET.^{21,22}

PET/CT telah menjadi salah satu pilihan dalam menentukan stadium KNF, terutama pada kondisi N2-N3 dan pada keadaan KNF stadium III-IV untuk mencari kemungkinan metastasis.²³ Penggunaan PET/CT mempunyai tingkat akurasi 95.3%, spesifisitas 100% dan sensitifitas 85.7% dibandingkan dengan CT *scan* dan MRI dengan tingkat akurasi 65.5%, spesifisitas 79.4% dan sensitifitas 64.7%, dan PET/CT lebih unggul daripada pemeriksaan pencitraan konvensional dalam hal penentuan stadium N dan M, serta dalam monitoring efektifitas hasil dari penatalaksanaan.^{23,24}

Setiap pasien hendaknya melakukan pemeriksaan rontgen thorax, darah lengkap, urinalisa, profil biokimia termasuk fungsi hepar dan ginjal. Pasien yang akan ditatalaksana dengan radioterapi membutuhkan evaluasi kondisi gigi karena efek samping radiasi mengakibatkan xerostomia serta disfungsi kelenjar liur. Karies akibat radiasi serta perubahan jaringan padat pada gigi dapat muncul dalam waktu 3 bulan setelah radiasi. Apabila pasien membutuhkan ekstraksi gigi, maka harus sudah dilakukan 2 minggu sebelum dimulainya radiasi. *Bone scan* dan CT *scan* paru atau hepar dilakukan hanya bila dicurigai metastasis dari keluhan dan hasil pemeriksaan standar.^{9,23}

Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi IgA anti

EA (*early antigen*) dan IgA anti VCA untuk infeksi virus *Epstein Barr* menunjukkan kemajuan dalam mendeteksi karsinoma nasofaring, walaupun pemeriksaan ini tidak rutin dilakukan. Antibodi IgA terhadap antigen kapsid virus (VCA) EBV merupakan tes yang sangat sensitif untuk KNF meskipun memiliki spesifisitas yang lebih rendah dan sekitar 75-100% pasien KNF akan mengalami peningkatan kadar IgA VCA. Antibodi IgA terhadap EA memiliki spesifisitas tinggi (100%) dan peningkatannya hampir selalu mengindikasikan adanya KNF meskipun memiliki sensitivitas hanya 47%. Pemeriksaan yang

banyak dilakukan adalah titer antibodi IgA terhadap antigen IgA kapsid EBV karena memiliki sensitivitas 81-93% dan spesifisitas 80-96%. Pasien dengan kondisi klinis terlihat normal namun dengan peningkatan antibodi IgA terhadap VCA membutuhkan evaluasi lebih lanjut kondisi nasofaringnya untuk mencegah misdiagnosis.^{9,15}

STADIUM

Stadium KNF mengikuti *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010/ TNM* edisi 7 seperti yang dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Sistem klasifikasi TNM edisi 7/ AJCC 2010²³

| | |
|-----------------------|--|
| <i>Tumor</i> | |
| <i>TX</i> | <i>Primary tumor cannot be assessed</i> |
| <i>T0</i> | <i>No evidence of primary tumor</i> |
| <i>T1</i> | <i>Tumor confined to nasopharynx, or tumor extends to oropharynx and/ or nasal cavity without parapharyngeal extension</i> |
| <i>T2</i> | <i>Tumor with parapharyngeal extension</i> |
| <i>T3</i> | <i>Tumor involves bony structures of skull base and/ or paranasal sinuses</i> |
| <i>T4</i> | <i>Tumor with intracranial extension and/ or involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, or with extension to infratemporal fossa/ masticator space</i> |
| <i>Nodal</i> | |
| <i>NX</i> | <i>Regional lymph nodes cannot be assessed</i> |
| <i>N0</i> | <i>No regional lymph nodes metastasis</i> |
| <i>N1</i> | <i>Unilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or less in greatest dimension, above the supraclavicular fossa, and/ or unilateral or bilateral, retropharyngeal lymph nodes, 6 cm or less, in greatest dimension</i> |
| | <i>Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or less in greatest dimension, above supraclavicular fossa</i> |
| <i>N3</i> | <i>Metastasis in a lymph node (s) > 6 cm and/ or to supraclavicular fossa</i> |
| <i>N3a</i> | <i>More than 6 cm in dimension</i> |
| <i>N3b</i> | <i>Extension to the supraclavicular fossa</i> |
| <i>Metastasis</i> | |
| <i>MX</i> | <i>Metastasis cannot be assessed</i> |
| <i>M0</i> | <i>No evidence of metastasis</i> |
| <i>M1</i> | <i>Distant metastasis present</i> |
| <i>Stage grouping</i> | |
| <i>0</i> | <i>TisN0M0</i> |
| <i>I</i> | <i>T1N0M0</i> |

| | |
|-----|------------------------|
| II | T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0 |
| III | T1-2N0M0, T3N0-2M0 |
| IVA | T4N0-2M0 |
| IVB | AnyTN3M0 |
| IVC | Any T Any N M1 |

TATALAKSANA

Radioterapi

Kanker nasofaring sebagian besar merupakan jenis yang radiosensitif sehingga radioterapi mempunyai peran yang sangat besar dalam terapi KNF semua stadium tanpa metastasis jauh. Pasien dengan metastasis jauh dapat diterapi dengan radioterapi dengan tujuan untuk kontrol lokal dalam rangka meningkatkan kualitas hidup pasien.²⁵ Penelitian Xiao²⁶ di Cina terhadap pasien kanker nasofaring stadium I-II, yang mendapat terapi radiasi saja tahun 1999-2001 dengan median dosis 70 Gy, didapatkan hasil *overall survival* 5 tahun mencapai 85%. Sementara untuk kontrol metastasis jauh untuk masing-masing stadium T1N0, T2N0, T1N1, T2N1 adalah 94.9%, 97.5%, 95.6%, dan 81.2%.^{25,26}

Penatalaksanaan radioterapi yang diberikan berupa radiasi eksterna dengan teknik konvensional 2 dimensi (2D), teknik konformal 3 Dimensi (3DCRT) maupun teknik *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT). IMRT adalah bentuk tertinggi dari teknik konformal radioterapi yang memberikan dosis tinggi pada target tumor sementara memberikan konformitas dosis yang rendah pada jaringan sehat disekitarnya dengan menggunakan arah sinar *multiple* yang dapat memberikan konformitas radiasi sesuai bentuk dari target. Pada penelitian Sheng-Fa Su dkk²⁷, teknik IMRT memberikan angka kesintasan

hidup selama 5 tahun yang cukup baik pada KNF stadium dini yaitu *disease-specific survival* 97.3%, *local recurrence-free survival* 97.7% dan *distant metastasis-free survival* yaitu 97.8%. Penelitian lain oleh Kwong dkk²⁸ melaporkan angka kesintasan hidup 3 tahun yang sangat baik yaitu 100%.^{27,28}

Pemilihan teknik radioterapi tersebut berdasarkan indikasi klinis dan modalitas yang dimiliki oleh masing-masing institusi kesehatan. Semakin tinggi teknik yang digunakan maka efek samping radiasi yang ditimbulkan akan lebih rendah. Efek samping xerostomia lebih rendah pada teknik IMRT dibandingkan teknik konvensional 2D yaitu 39.3% vs 82.1%.²⁹

Dosis radioterapi yang diberikan apabila menggunakan teknik konvensional 2D adalah 66 Gy pada stadium dini dan 70 Gy pada stadium yang lebih tinggi dengan dosis perfraksi adalah 2 Gy, dilakukan 5 fraksi setiap 1 minggu. Untuk teknik IMRT dosis total yang diberikan adalah 70 Gy dalam 33 fraksi (2.12 Gy perfraksi).³⁰

Kemoterapi

Penatalaksanaan KNF lokoregional lanjut adalah menggunakan kombinasi radioterapi dan kemoterapi. Kemoterapi dapat diberikan sebelum, selama, atau setelah radiasi atau dikenal dengan istilah neoadjuvan, konkurren, dan adjuvan kemoterapi. Pemilihan kemoterapi bersifat individual sesuai

dengan karakteristik pasien. Kemoterapi standar untuk kemoradiasi pada kondisi lokal lanjut adalah konkuren cisplatin dengan radioterapi. Sementara itu untuk kemoradiasi yang diikuti adjuvan kemoterapi dapat digunakan Cisplatin+radioterapi diikuti cisplatin/ 5-FU atau carboplatin/ 5 FU.^{16,23}

Berdasarkan NCCN tahun 2015, KNF stadium dini (T1N0M0) memiliki terapi definitif radioterapi dengan dosis 66 – 70 Gy selama 6 – 7 sebagai pilihan utama dalam pengobatan. Stadium lokal lanjut (T1, N1-3; T2-T4,N0-3) dapat dilakukan kemoradiasi konkuren dengan dosis radiasi 70 Gy selama 7 minggu diikuti adjuvan kemoterapi, kemoradiasi konkuren tanpa diikuti adjuvan kemoradiasi, atau kemoterapi induksi diikuti kemoradiasi. KNF stadium lanjut dengan metastasis diterapi dengan kemoterapi kombinasi berbasis platinum atau pilihan kemoradiasi konkuren.^{9,23}

Pada studi randomisasi awal, pemberian kemoterapi induksi merupakan studi yang paling sering dilakukan. Berdasarkan rasional bahwa induksi kemoterapi mengurangi ukuran tumor lokoregional sebelum radiasi, dan juga pemberian terapi sistemik dapat mengeradikasi mikrometastasis. Suatu studi randomisasi fase III yang membandingkan antara konkuren cisplatin 40 mg/m² per minggu plus radioterapi dengan radioterapi saja terhadap 350 pasien kanker nasofaring stadium lokoregional lanjut diperoleh angka kesintasan hidup 5 tahun untuk yang mendapat terapi radiasi saja sebesar 58.6% (CI

95%= 50.9% - 66.2%) dan untuk yang mendapat konkuren kemoradiasi sebesar 70.3% (CI 95%= 63.4% - 77.3%). Dari studi tersebut disimpulkan bahwa pemberian konkuren kemoterapi setiap minggu merupakan strategi terapi standar yang cukup menjanjikan pada pasien kanker nasofaring stadium lokoregional lanjut.³¹

Li Zhang dkk³² juga melakukan studi meta analisis membandingkan keuntungan klinis antara konkuren kemoradiasi dengan radiasi saja pada pasien kanker nasofaring di daerah endemis. Kesintasan hidup 5 tahun signifikan lebih baik pada yang mendapat konkuren kemoradiasi dibandingkan yang mendapat radiasi saja. Studi tersebut juga menyimpulkan bahwa konkuren kemoradiasi memberikan keuntungan klinis lebih baik dibandingkan radiasi saja pada KNF lokoregional lanjut.

Chen dkk³³ mengevaluasi efektivitas penggunaan kemoterapi adjuvan pasca kemoradiasi konkuren dibandingkan dengan tanpa adjuvan kemoterapi. Evaluasi angka keberhasilan terapi hingga 2 tahun pada pemberian adjuvan kemoterapi adalah 86% dibandingkan dengan tanpa adjuvan kemoterapi sebesar 84%. Studi meta analisis oleh Ouyang dkk³⁴ menilai bahwa efektivitas neoajuan kemoterapi dalam meningkatkan *overall survival* dan mengurangi angka metastasis jauh, namun bukan terhadap kontrol lokoregional. Sementara itu ajuvan kemoterapi hanya membantu kontrol kekambuhan lokoregional KNF.

Operasi

Tindakan pembedahan dibandingkan dengan re-iradiasi telah direkomendasikan sebagai terapi pilihan untuk residu kelenjar servikal atau KNF rekuren pasca radioterapi atau kemoradiasi. Teknik diseksi leher yang menjadi pilihan untuk tatalaksana telah diteliti pada berbagai studi. Studi prospektif dari 69 pasien yang membutuhkan diseksi leher pasca kemoradiasi, Chen dkk³⁵ tidak mendapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok yang dilakukan diseksi leher radikal (RND) maupun diseksi leher selektif (SND) dalam hal *overall survival*, *disease-free survival*, dan *regional-free survival*. Namun, angka komplikasi didapatkan lebih rendah pada kelompok SND dengan lama perawatan yang lebih panjang pada kelompok RND.^{16,35}

Tindakan nasofaringektomi adalah tindakan yang memiliki tantangan tersendiri karena membutuhkan keahlian khusus operator dan hanya pada kasus tertentu dengan tumor residu atau rekuren yang terbatas di nasofaring. Pendekatan yang dapat dilakukan di antaranya *infratemporal*, *transcervico-mandibulo-palatal*, *transpalatal*, *transmaksila dan/ atau transcervical*, *maxillary swing*, *translokasi fasial*. Pilihan pendekatan ini dilakukan sesuai dengan lokasi tumor, ukuran, dan perluasannya.^{26,27}

Komplikasi operasi dapat dikurangi dengan metode menggunakan endoskopi. Chen dkk³⁸ melaporkan nasofaringektomi pada kasus KNF rekuren dengan T1-2, *overall survival* dan *local relapse-free survival* mencapai 86% dan 84%

tanpa komplikasi yang berarti. Namun, seleksi yang cukup ketat disarankan yaitu dengan kriteria jarak antara tumor dan arteri carotis interna >1cm dan jarak ke sinus sphenoid >0.5 cm.^{37,38}

FAKTOR - FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PROGNOSIS

Prognosis kanker tergantung dari agresivitas tumor secara biologis, karakteristik pejamu, serta intervensi terapi yang dilakukan. Faktor prognosis KNF telah menjadi salah satu fokus penelitian yang sangat penting dari penelitian mengenai KNF yang pernah dilakukan. Penyebaran invasi lokal, kelenjar limfatik regional yang terlibat, serta metastasis yang direfleksikan dalam stadium TNM menjadi faktor prognosis paling penting dari KNF. Secara umum, klasifikasi T yang lanjut berhubungan dengan kontrol lokal dan angka kesintasan yang lebih buruk; klasifikasi N yang lanjut meningkatkan risiko metastasis jauh dan kesintasan suboptimal; dan pasien dengan metastasis jauh biasanya tidak dapat disembuhkan dan memiliki angka harapan hidup yang rendah.⁵

Stadium

Perluasan keganasan setelah penegakan diagnosis biasanya diukur dari klinis atau stadium secara patologi. Penentuan stadium KNF sendiri dilakukan berdasarkan pemeriksaan fisik dan pencitraan. Beberapa sistem penentuan stadium termasuk yang berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, klasifikasi *Ho's* dari Hongkong, dan beberapa klasifikasi lainnya telah dikembangkan untuk

KNF. Masing-masing klasifikasi memiliki kriteria yang berbeda untuk klasifikasi T dan N sehingga cukup membingungkan hingga tahun 1987 dimana dua klasifikasi utama untuk stadium KNF yaitu AJCC dan UICC bergabung. Tahun 1997 AJCC/UICC melakukan revisi dengan menggabungkan data dari daerah barat dan timur.

Secara umum klasifikasi T terutama memiliki pengaruh pada kontrol lokal, sementara klasifikasi N secara signifikan memprediksi kontrol regional dan metastasis jauh. Oleh karena itu klasifikasi T dan N dapat mempengaruhi tingkat kontrol lokal, regional, dan metastasis jauh. Semakin besar kategori T dan N maka semakin rendah tingkat kontrol lokal dan regional.⁵

Ukuran Tumor

Sistem klasifikasi stadium berdasarkan TNM yang dikembangkan oleh UICC digunakan untuk KNF. Namun pada sistem tersebut klasifikasi T ditentukan berdasarkan lokasi anatomi lokal dan saraf kranialis yang terlibat tanpa kriteria secara kuantitatif dari volume tumor. Hingga saat ini banyak penelitian yang mencoba menghubungkan antara volume tumor kepala dan leher dengan kontrol penyakitnya. KNF merupakan jenis tumor yang sangat infiltratif dengan kecenderungan menyebar ke struktur jaringan lunak sekitar dan dasar tengkorak. Volume tumor tidak dapat diukur dengan mudah secara klinis tanpa modalitas CT scan atau MRI. Penilaian akurat untuk volume tumor membutuhkan delineasi tumor dengan beberapa serial pencitraan berdasarkan

perspektif tiga dimensi. Variasi yang luas ditemukan dari volume tumor dari klasifikasi T yang sama. Klasifikasi T yang lanjut biasanya berhubungan dengan kontrol lokal dan kesintasan yang lebih buruk, maka pasien dengan volume tumor yang berbeda meskipun pada klasifikasi T yang sama dapat memberikan prognosis yang berbeda pula.^{5,39}

Volume atau ukuran tumor telah dikenal sebagai salah satu faktor prognosis utama dalam penatalaksanaan kasus keganasan. Tujuan utama penentuan stadium pada keganasan adalah untuk memisahkan pasien menjadi kelompok-kelompok dengan prognosis yang berbeda serta untuk menjadi acuan dalam penatalaksanaan yang sesuai. Tumor dengan ukuran yang besar dijadikan salah satu penilaian dalam stadium keganasan dengan melakukan pengukuran tumor secara kasar serta perluasannya. Untuk kasus dengan jenis tumor yang dapat direseksi, ukuran tumor menjadi kurang penting dalam kontrol lokal. Hal sebaliknya terjadi pada kasus yang dilakukan radiasi atau kemoterapi dimana ukuran tumor yang besar memiliki dampak yang bermakna terhadap kontrol lokal karena peningkatan risiko jumlah klonogen serta tumor berukuran besar cenderung mengandung area hipoksik sehingga menjadi resisten terhadap terapi radiasi.⁵

Sau-Tung dkk⁴⁰ melakukan evaluasi secara restrospektif pada 100 kasus baru KNF yang ditatalaksana dengan konkuren kemoradiasi dari tahun 2002-2006. Penelitian tersebut menggunakan MRI sebagai

modalitas untuk menghitung volume tumor primer. Analisis multivariat menunjukkan volume tumor primer dianggap sebagai faktor prognosis bebas untuk metastasis jauh ($p = 0.003$), kekambuhan ($p = 0.02$), dan kelangsungan hidup secara keseluruhan ($p < 0.001$).⁴⁰

Sementara itu menurut Chua, DT dkk⁴¹ volume tumor primer tidak menjadi faktor penentu prognosis pada kasus KNF stadium dini yang mendapat terpiradiasi saja. Tumor dengan PTV $> 15 \text{ cm}^3$ memiliki kontrol lokal yang lebih buruk namun pada tingkat kesintasan hingga 5 tahun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0.30$).

Jenis Histopatologi

Data mengenai perbedaan yang signifikan dari prognosis KNF berdasarkan tipe histopatologi sulit untuk diperoleh. Secara umum penelitian pada daerah tidak endemis menunjukkan bahwa pasien dengan jenis histopatologi karsinoma berkeratin (WHO tipe I) memiliki prognosis yang lebih buruk daripada karsinoma tidak berkeratin atau tidak berdiferensiasi (WHO tipe II dan III). Daerah endemis paling banyak ditemui WHO tipe II dan III, Penelitian yang banyak dilakukan adalah pada daerah endemis dimana tipe histopatologi yang dominan adalah karsinoma tidak berkeratin atau tidak berdiferensiasi, sehingga sulit untuk melakukan validasi pada daerah tidak endemis mengenai keterkaitan tipe histopatologi dan prognosis.¹⁰

Pada tahun 1987 dikeluarkan *Working Formulation* (WF), yaitu klasifikasi patologi KNF berdasarkan

keganasan yang berhubungan dengan prognosis, antara lain: (1) *high-grade malignancy* (KS; dengan kelangsungan hidup 5 tahun 21%), *intermediate malignancy* (karsinoma tipe A; 30-40%), dan *low-grade malignancy* (tipe B; 60-72%). Tipe A dan tipe B adalah modifikasi dari klasifikasi WHO 2 (tidak berkeratin) berdasarkan derajat sel anaplastik dan pleimorfisme (tipe A; anaplasia yang jelas, tipe B; anaplasia ringan-sedang).¹⁸

Biomarker Tumor

Biomarker tumor dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu sebagai marker diagnostik yang membedakan satu tumor dengan yang lain atau dengan kontrol normal dan sebagai marker prognostik/ prediktif yang berkaitan dengan perilaku klinis tumor dan memperkirakan hasil terapi. Sejumlah biomarker prognostik telah dilaporkan terkait KNF, di antaranya adalah analisis kuantitatif plasma/ serum DNA EBV yang paling diteliti secara cermat dan menunjukkan kegunaan klinis untuk deteksi dini, pemantauan, dan prognosis untuk KNF.⁵

KNF merupakan keganasan yang berkaitan dengan EBV yang dibuktikan dengan adanya DNA, RNA, dan protein EBV pada hampir seluruh sel kanker di seluruh sampel jaringan yang diambil dari pasien KNF, sel tumor yang berasal dari satu sel yang terinfeksi EBV, level protein EBV yang tinggi pada kasus KNF yang baru terdiagnosis, serta pada pasien KNF yang awalnya sehat. EBV juga dideteksi pada lesi nasofaring premaligna, karsinoma insitu serta displasia. Oleh karena itu EBV telah diinvestigasi sebagai

marker KNF pada beberapa dekade terakhir. Seluruh studi menunjukkan kadar antibodi anti-EBV yang lebih tinggi pada kasus KNF dibandingkan dengan normal.⁵

Biomarker serum/ plasma lainnya

Proses transformasi sel normal menjadi keganasan sering menyebabkan sintesis enzim serum yang abnormal bahkan sebelum terjadi perubahan morfologi tumor. Proliferasi tumor memiliki karakteristik unik tersendiri yang melibatkan perubahan indikator molekular di serum, termasuk enzim, protein dan hormon. Sel kanker untuk memproduksi energi lebih cenderung menggunakan jalur anaerob glikolisis. Glikolisis anaerob menghasilkan transformasi piruvat menjadi laktat. Laktat dehidrogenase (LDH) merupakan kunci utama dari proses glikolisis, memiliki lima komponen isoenzim (M dan H), semakin tinggi jumlah H yang dikandung isoenzim LDH, semakin rendah kemampuan mengkatalisis reaksi glikolisis anaerob.⁴²

Berbagai penyakit dapat menyebabkan peningkatan kadar isoenzim, namun isoenzim yang berhubungan dengan kanker adalah LDH-5. Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan kadar LDH serum memprediksi prognosis yang buruk dan risiko metastasis yang lebih besar pada kasus keganasan. Kadar Laktat dehidrogenase (LDH) serum dilaporkan sebagai indikator prognosis pada limfoma maligna dan jenis karsinoma lain yang berasal dari epitel. Peningkatan kadar LDH biasanya mengindikasikan ukuran

tumor yang besar atau berkaitan dengan kejadian metastasis jauh sehingga memberikan prognosis yang buruk.^{5,42}

Alkali Phosphatase (ALP) berhubungan dengan metabolisme tulang dalam tubuh manusia, berfungsi mengkatalisis proses hidrolisis dan mentransfer grup fosfat dalam kondisi alkali. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa ALP merupakan antigen yang berkaitan dengan tumor dan digunakan untuk memantau efektivitas obat-obatan di dalam serum. ALP dapat dijumpai di berbagai jaringan tubuh dan dengan mudah meningkat pada kelainan metabolisme tulang serta gangguan hepar, sehingga menyebabkan hubungan antara ALP dan prognosis tumor tidak dijelaskan secara mendalam pada literatur.⁴²

Guo Li dkk⁴² melakukan analisis hubungan peningkatan kadar LDH dan ALP terhadap prognosis pada kasus KNF. Penelitian pada 533 kasus baru KNF dengan kadar LDH sebelum terapi berkisar antara 22 hingga 751 U/L dan kadar ALP 16 hingga 262 U/L. Peningkatan LDH didapatkan pada 44 kasus (8.3%) dengan angka kesintasan hidup dan bebas metastasis jauh yang lebih buruk daripada kasus dengan kadar LDH normal ($p = 0.035$), namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dari segi kekambuhan lokal. Kasus dengan peningkatan ALP ditemukan pada 41 kasus (7.7%) dengan angka kesintasan hidup dan bebas dari kekambuhan lokal yang lebih buruk dari kadar ALP normal ($p = 0.037$ dan 0.039), namun juga tidak didapatkan perbedaan signifikan pada angka

bebas metastasis jauh.

Faktor Prognostik lain yang terlibat

Data mengenai pengaruh karakteristik pasien dalam angka kesintasan hidup pasien KNF tidak spesifik dijelaskan di dalam literatur. Sementara itu pada survei epidemiologi dan laporan individu pada umumnya juga dilakukan analisis prognosis KNF berdasarkan faktor yang terkait karakteristik pasien.⁵

Usia

Prevalensi usia pasien KNF berkisar antara 40-59 tahun dengan nilai median pada daerah endemis antara 45 dan 50 tahun. Hingga saat ini belum ada penelitian yang dilakukan dengan fokus pada dampak usia terhadap prognosis KNF, namun beberapa penelitian melaporkan bahwa faktor usia secara signifikan mempengaruhi prognosis KNF dengan hasil yang lebih baik pada pasien berusia muda. Pasien dengan usia lebih muda selalu memiliki status kinerja yang lebih baik serta komorbiditas yang lebih sedikit, sehingga memberikan dampak toleransi yang lebih baik terhadap radioterapi dan kemoterapi serta memiliki angka kesintasan yang lebih tinggi.^{5,43}

Data dari studi kohort oleh Leu dkk³ menunjukkan bahwa usia merupakan satu-satunya faktor yang berdiri sendiri dalam mempengaruhi prognosis KNF. Pasien dengan usia lebih dari 65 tahun pada studi tersebut umumnya menolak untuk diberikan terapi karena takut dengan efek samping yang diakibatkan dan hanya menambah komorbiditas yang

telah ada sebelumnya. Selain itu alasan ekonomi dan keluarga yang tidak mendukung juga menjadi penyebab gagalnya terapi pada populasi tersebut.

Risiko kematian serta progresivitas penyakit yang lebih tinggi terjadi pada populasi usia tua. Proses penuaan menjadi faktor penentu prognosis yang signifikan secara statistik, namun perbedaan angka kesintasan tidak dapat dijelaskan secara sederhana hanya berdasarkan komorbiditas yang ada dan intensitas terapi yang diberikan, mengingat keuntungan dan kerugian terhadap kondisi pasien menjadi pertimbangan dalam mengambil keputusan terapi untuk pasien dengan usia tua.³

Jenis Kelamin

Angka insiden populasi pria pada pasien KNF dua sampai tiga kali lipat lebih banyak dari wanita. Penelitian mengenai perbedaan jenis kelamin dapat mempengaruhi prognosis kanker telah banyak dilakukan. Sebuah studi dengan populasi Asia melakukan observasi bahwa pasien wanita lebih cenderung memiliki angka kesintasan yang lebih baik. Namun perbedaan kesintasan tersebut tetap akan semakin berkurang dengan semakin bertambahnya usia.⁴⁴

Xiao⁴³ melakukan penilaian terhadap nilai prognosis jenis kelamin dan usia pada KNF. Rasio jenis kelamin didapatkan seimbang untuk usia, stadium penyakit, karakteristik metastasis regional, metode terapi, dan respon radiasi. Meskipun proporsi kasus yang lanjut lebih tinggi pada pria, namun hasil tersebut tidak signifikan secara

statistik.

Studi oleh Xie⁴⁵ mencoba menghubungkan efek proteksi dari estrogen sebagai penyebab angka insiden KNF yang lebih rendah pada wanita. Meskipun didapatkan insiden pada wanita lebih rendah daripada pria, namun studi ini menunjukkan bahwa faktor jenis kelamin tetap dipengaruhi oleh faktor usia dalam memberikan prognosis. Observasi dan penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengetahui dampak faktor intrinsik seperti hormon terhadap perkembangan KNF.

Performance Status, Status Gizi, dan Anemia

Studi dari 59 pasien KNF dengan komorbid dilaporkan ternyata tidak mempengaruhi prognosis.⁴⁶ Cara standar untuk menilai status kinerja atau kemampuan pasien melakukan aktivitas adalah menggunakan skor Karnofsky. Cara pengukurannya adalah menggunakan angka 0 hingga 100, dimana semakin besar skor maka semakin baik kemampuan pasien melakukan aktivitasnya. Skor Karnofsky tersebut dapat digunakan untuk menentukan prognosis pasien dan perubahan kemampuan pasien.

Pengaruh *performance status* terhadap angka kesintasan juga didapatkan tidak bermakna secara statistik. Yi dkk⁴⁷ mengevaluasi secara retrospektif hasil klinis dari 905 pasien KNF yang mendapat radiasi pada tahun 1990 hingga 1999 di Cina, status kinerja dari skor Karnofsky, kehilangan berat badan, dan kadar hemoglobin berdasarkan analisis multivariat tidak memiliki efek yang signifikan terhadap

kesintasan dan angka bebas dari penyakit.^{5,46}

Faktor gizi juga menjadi faktor prognostik terhadap keberhasilan pengobatan dimana pada penelitian Wang dkk, pasien KNF dengan kehilangan berat badan lebih dari 10% mempunyai kontrol lokal 5 tahun 85.6% berbanding 90.9% pada pasien dengan kehilangan berat badan kurang dari 10%.⁴⁸

Hemoglobin (Hb) merupakan pembawa oksigen utama di tubuh manusia dan jumlahnya dapat mempengaruhi kadar oksigen tubuh dan pada tumor. Penurunan kadar Hb akan menyebabkan hipoksia tumor dan meningkatnya sel yang hipoksik sehingga mempengaruhi efektivitas radioterapi.⁴⁹

Rades dkk⁵⁰ mendapatkan bahwa anemia merupakan faktor prognosis yang *independent* dalam mempengaruhi tingkat kontrol lokal dan kesintasan pada pasien dengan karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Laporan mengenai dampak kadar Hb terhadap prognosis pasien dengan KNF masih sangat terbatas.⁵⁰

Chua dkk⁵¹ mempelajari 334 kasus KNF yang menerima radioterapi secara berkaladisertai kemoterapi atau yang menerima radioterapi saja, menyimpulkan bahwa kadar Hb selama radioterapi merupakan faktor prognosis yang lebih penting daripada kadar Hb sebelum mendapat terapi. Namun, studi ini hanya menganalisis kadar Hb sebelum dan selama terapi tanpa memperhitungkan efek dari perubahan dinamis kadar Hb selama pasien mendapat terapi tersebut.⁵¹

Kesimpulan

Karsinoma Nasofaring merupakan jenis kanker dengan karakteristik yang unik dengan kekerapan yang cukup tinggi di wilayah Asia Tenggara. Sifat radiosensitif menjadikan radioterapi sebagai pilihan utama dalam pengobatan. KNF berbeda dengan jenis kanker kepala dan leher lainnya dimana tatalaksana bedah memiliki keterbatasan mengingat lokasi dari tumor ini sendiri berada pada ruang lingkup anatomi yang sulit dijangkau.

Faktor utama yang menjadi prognosis pada KNF adalah stadium, keterlibatan kelenjar getah bening, ekstensi tumor serta jenis histopatologi. Faktor prognostik lainnya yang diperhitungkan adalah komponen DNA EBV, LDH serum. Antibodi anti EBV serum, dan tumor marker lainnya memiliki potensi menjadi faktor prognosis, namun membutuhkan evaluasi lebih lanjut dengan jumlah populasi yang lebih besar. Faktor penurunan berat badan, anemia, usia pasien saat diagnosis terbukti menjadi faktor prognosis yang signifikan. Pengaruh jenis kelamin, ras, *performance status* terhadap prognosis masih menjadi perdebatan.

Metode pengobatan termasuk dalam faktor prognosis, dimana pemberian konkuren kemoradiasi pada stadium lokal lanjut mempunyai prognosis lebih baik daripada radioterapi saja.

Daftar Pustaka

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *Int J Cancer.* 2014. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed November 13, 2015.
3. Leu Y, Chang Y, Lee J, Lo A, Chen Y, Chen H. Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma in the Elderly is Worse than in Younger Individuals e Experience of a Medical Institute q. *Int J Gerontol.* 2014;8(2):81-84. doi:10.1016/j.ijge.2013.08.008 .
4. Adham M, AN K, AI M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer.* February 2012. doi:10.5732/cjc.011.10328.
5. Jin-Ching Lin. Prognostic Factors in Nasopharyngeal Cancer. In: Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM, eds. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management.* Vol 1st ed. Germany: Springer; 2010:95-136. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
6. Zeng M-S, Yi-Xin Zeng. Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Brady LW, Heilmann H-P,

- Molls M, Neider C, eds. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*. Germany: Springer; 2010:9-26.
7. Adham M, Stoker SD, Wildeman MA, et al. Current Status of Cancer Care for Young Patients with Nasopharyngeal Carcinoma in Jakarta, Indonesia. *PLoS One*. 2014;9(7):6-7. doi:10.1371/journal.pone.0102353.
 8. Ou SI, Zell JA, Ziogas A. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in the United States: improved survival of Chinese patients within the keratinizing squamous cell carcinoma histology. *Ann Oncol*. 2007:29-35. doi:10.1093/annonc/mdl320.
 9. Wolden SL. Cancer of the Nasopharynx. In: Jatin P. Shah, ed. *Atlas of Clinical Oncology - Cancer of the Head and Neck*. Vol London: BC Decker Inc; 2001:146-155.
 10. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization Classification of Tumours - Pathology & Genetics Head and Neck Tumours*. Vol Lyon: IARC Press; 2005:81-106.
 11. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2014;50(5):330-338. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.02.006.
 12. Jia W-H, Qin H-D. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. *Semin Cancer Biol*. 2012;22(2):117-126. doi:10.1016/j.semcancer.2012.01.009.
 13. Yu M, Yuan J. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2002;6:421-429.
 14. Hashim NAN, Ramzi NH, Velaspasamy S, et al. Identification of Genetic and Non-genetic Risk Factors for Nasopharyngeal Carcinoma in a Southeast Asian Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012;13:6005-6010.
 15. Lo SS, Lu JJ. Natural history, presenting symptoms, and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. In: Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C, eds. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*. Vol Germany: Springer; 2010:41-52.
 16. Chua DTT, Willam Ignace Wei. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Johnson JT, Rosen CA, eds. *Bailey's Head and Neck Surgery*. Vol 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & wilkins; 2014:1875-1897.

17. Tabuchi K, Nakayama M, Nishimura B, Hayashi K, Hara A. Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:1-6. doi:10.1155/2011/638058.
18. Hsu H-C, Chen C-L, Hsu M-M, Lynn T-C, Tu S-M, Huang S-C. Pathology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer*. 1987;59:945-951.
19. Wesolowski JR, Mukherji SK. Pathology of the Pharynx. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and Neck Imaging*. Vol Fifth Edit. Mosby, Inc.; 2011:1749-1809. doi:10.1016/B978-0-323-05355-6.00029-X.
20. Tan L, Loh T. Benign and Malignant Tumors of the Nasopharynx. In: Flint PW, Haughey BH, CBE VL, et al., eds. *Cummings Otolaryngology*. Vol Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2015:1420-1431.e2. doi:10.1016/B978-1-4557-4696-5.00096-8.
21. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, et al. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clin Cancer Res*. 2005;11(8):2785-2809.
22. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, et al. Prognostic Value of Volume-Based Positron Emission Tomography / Computed Tomography in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Concurrent Chemoradiotherapy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(2):142-148.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancer. 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Accessed October 15, 2015.
24. Wang G-H, Lau EW, Ramdave S, Binns D, Hogg A, Drummond E. Clinical application of (18)F-FDG PET/CT to staging and treatment effectiveness monitoring of nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2007;26(6):638-642.
25. Yoshizaki T, Ito M, Muroso S, Wakisaka N, Endo K. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(2):137-144.
26. Xiao W-W, Han F, Lu T-X, Chen C-Y, Huang Y, Zhao C. Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1070-1076. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.09.008.
27. Su S-F, Han F, Zhao C, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal

- carcinoma patients treated with Intensity-Modulated Radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):327-333. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.011.
28. Kwong DL, Pow EHN, Sham JST, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy for Early-Stage A Prospective Study on Disease Control and Preservation of Salivary Function. *Cancer.* 2004;101:1584-1593. doi:10.1002/cncr.20552.
 29. Kam MKM, Leung S, Zee B, et al. Prospective Randomized Study of Intensity-Modulated Radiotherapy on Salivary Gland Function in Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(31):2-8. doi:10.1200/JCO.2007.11.5501.
 30. Prasad G, Rembert J, Hansen EK, S.Yom S. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Hansen EK, III MR, eds. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.* Vol 2nd ed. London: Springer; 2010:99-108.
 31. Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC, et al. Overall Survival After Concurrent Cisplatin – Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):536-539. doi:10.1093/jnci/dji084.
 32. Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population : a meta-analysis of the phase III randomized trials. *BMC Cancer.* 2010;10(1):558-567. doi:10.1186/1471-2407-10-558.
 33. Chen L, Hu C, Chen X, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):163-171. doi:10.1016/S1470-2045(11)70320-5.
 34. Ouyang PY, Xie C, Mao YP, et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;1-11. doi:10.1093/annonc/mdt146.
 35. Chen JY, Zhang L, Ji QH, et al. Selective neck dissection for neck residue of nasopharyngeal carcinoma : A prospective study. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 2015;43:1571-1576. doi:10.1016/j.jcms.2015.06.037.

36. Cottrill CP, Nutting CM. Tumours of the nasopharynx. In: Evans PHR, Montgomery PQ, Gullane PJ, eds. *Principles and Practice of Head and Neck Oncology*. Vol London: Martin Dunitz; 2003:330-375.
37. Lee AWM, Fee WE, Ng WT, Chan LK. Nasopharyngeal carcinoma: Salvage of local recurrence. *Oral Oncol*. 2012;48:768-774. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.02.017.
38. Chen M, Wen W, Guo X, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119:516-522.
39. Chen C, Fei Z, Pan J, Bai P, Chen L. Significance of Primary Tumor Volume and T-stage on Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Intensity-modulated Radiation Therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(4):537-542. doi:10.1093/jjco/hyq242.
40. Chu S-T, Wu P-H, Hou Y-Y, Chang K-P, Chi C-C, Lee C-C. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: significance for recurrence and survival. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(9):461-466. doi:10.1016/S1726-4901(08)70149-7.
41. Chua DTT, Sham JST, Leung LHT, Tai KS, Au GKH. Tumor volume is not an independent prognostic factor in early-stage nasopharyngeal carcinoma treated by radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(5):1437-1444. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.075.
42. Li G, Gao J, Tao Y-L, et al. Increased pretreatment levels of serum LDH and ALP as poor prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2012;31(4):197-206.
43. Xiao G, Cao Y, Qiu X, Wang W, Wang Y. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2013;13(1):1. doi:10.1186/1471-2407-13-226.
44. Jung K, Park S, Shin A, et al. Do Female Cancer Patients Display Better Survival Rates Compared with Males? Analysis of the Korean National Registry Data, 2005 – 2009. *PLoS One*. 2012;7(12):2005-2009. doi:10.1371/journal.pone.0052457.
45. Xie S, Yu IT, Tse L, Mang OW, Yue L. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983 – 2008: Suggestion of a potential protective role of oestrogen. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):150-155.

- doi:10.1016/j.ejca.2012.07.004.
46. Ramakrishnan Y, Paleri V, Shah R, Steen IN, Wight RG, C.G. Kelly. Comorbidity in nasopharyngeal carcinoma: a preliminary communication on the prevalence, descriptive distribution and impact on outcome. *Clin Otolaryngol.* 2007;32(6):484-488.
 47. Yi J, Gao L, Huang X, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: Ten-year experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):161-168.
 48. Wang W, Feng M, Fan Z, Li J, Lang J. Clinical Study Clinical Outcomes and Prognostic Factors of 695 Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-10.
 49. Gao J, Hu J-Y, Xia Y-F, Yi W, Tao Y-L, Li G. Continuous fall in hemoglobin level is a poor prognostic factor in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Chin J Cancer.* 2010;29(5):561-566. doi:10.5732/cjc.009.10533.
 50. Rades D, Stoehr M, Kazic N, et al. Locally Advanced Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Impact of Pre-Radiotherapy Hemoglobin Level and Interruptions During Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* 2008;70(4):1108-1114. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2380.
 51. Chua DTT, Sham JST, Choy DTK. Prognostic impact of hemoglobin levels on treatment outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with sequential chemoradiotherapy or radiotherapy alone. *Cancer.* 2004;101(2):307-316. doi:10.1002/cncr.20366.