

# PERAN NASOENDOSKOPI NARROW BAND IMAGING DALAM MEMBANTU DIAGNOSIS DINI KARSINOMA NASOFARING

Irma Suryati

## Abstrak

Karsinoma nasofaring (KNF) memiliki peringkat insiden yang cukup tinggi di negara endemis seperti Indonesia, menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Prognosis pasien sangat tergantung pada saat pertama kali diagnosis KNF ditetapkan, sehingga sangat penting bila dapat dilakukan diagnosis dini agar angka ketahanan hidup meningkat, terutama dengan dilakukan diagnosis dini yang minimal invasif. Nasoendoskopi dengan *Narrow Band Imaging* (NBI) mempertegas tekstur permukaan mukosa dengan mengamati perubahan mikrovaskular yang patologis. Makalah ini memaparkan tentang beberapa kelebihan penggunaan NBI dibandingkan endoskopi konvensional dalam membantu mengarahkan diagnosis pasien tersangka KNF.

**Kata kunci :** karsinoma nasofaring, *narrow band imaging*

## Abstract

*Nasopharyngeal carcinoma has a high incidence in endemic countries such as Indonesia, causing great morbidity and mortality rates. The prognosis depends on the early diagnosis, therefore it is important to make prompt diagnosis in order to increase survival rates, especially if the early diagnosis can be done with minimal invasive technique. Narrow Band Imaging (NBI) could emphasized mucosa's surface by observing microvasculature alteration indicating pathologic lesion. This paper explained some of the advantages of NBI use compared to conventional endoscopy to diagnose patients suspected with NPC.*

**Keywords :** *nasopharyngeal carcinoma, narrow band imaging*

## Pendahuluan

Nasofaring merupakan bagian saluran napas yang terletak dibagian atas batas belakang koana. Nasofaring tersusun dari 2 tipe sel yang melapisi terdiri dari epitel gepeng berlapis (menyusun hampir 60% epitel dari nasofaring) dan epitel saluran pernapasan kolumnar berlapis semu (epitel bersilia, sel goblet dan sel basal). Nasofaring merupakan bagian dari cincin Waldeyer. Stroma nasofaring kaya akan kelenjar limfoid yang berisi folikel limfoid, permukaan maupun kripi dari nasofaring diinfiltrasi oleh banyak sel limfoid kecil sehingga memberikan corakan retikuler, nasofaring juga mengandung sel goblet namun jumlahnya tak sebanyak yang ada di mukosa hidung.<sup>1,2</sup>

KNF merupakan suatu bentuk karsinoma yang berasal dari epitel penyusun nasofaring. KNF merupakan keganasan epitel gepeng yang dapat muncul dimana saja pada epitel nasofaring. Keganasan ini menunjukkan berbagai derajat diferensiasi dan sering terlihat pada resesus faring (*fossa Rosenmuller*), suatu daerah posteromedial dari pintu tuba eustachius yang bermuara ke nasofaring.<sup>3</sup>

Hasil pemeriksaan karsinoma nasofaring per nasoendoskopi antara lain penonjolan mukosa atau mukosa yang asimetris, gambaran massa yang ulserasi, permukaan berbenjol-benjol yang biasanya eksofitik.<sup>4</sup>

Diagnosis pasti KNF berdasarkan gambaran histopatologi dari biopsi, yang masih menjadi baku emas dengan mengambil jaringan mukosa yang dicurigai menggunakan forsep biopsi saat pemeriksaan endoskopi. Namun untuk menentukan letak lesi mukosa yang dicurigai masih bersifat sangat subjektif karena tergantung pada pengalaman pemeriksanya.<sup>4</sup>

*Narrow band imaging* (NBI) adalah teknik pencitraan endoskopik dengan metode penyengatan cahaya secara visual terhadap jaringan yang mengandung pembuluh darah, juga tergantung pada tekstur permukaan mukosa, tujuan metode ini yaitu meningkatkan ciri khas mukosa yang diperiksa, diferensiasi dan diagnostik. Gambaran penyengatan pada mukosa diakibatkan saat transmisi gelombang cahaya akan berinteraksi dengan jaringan dimana struktur jaringan tergantung pada panjang gelombang tertentu.<sup>4</sup>

Lesi halus atau terletak submukosa akan tampak samar diantara mukosa nasofaring normal. Banyak cara digunakan untuk membantu menilai mukosa nasofaring normal atau tidak normal, misalnya dengan NBI karena gelombang cahaya pendeknya dapat diserap oleh hemoglobin sehingga memberikan corakan vaskularisasi mukosa menjadi lebih jelas. NBI memungkinkan para klinisi menilai struktur kapiler mukosa, yang penggunaan NBI sebelumnya terbukti pada keganasan dini di esophagus, dengan menilai displasia mukosa yang dihubungkan dengan perubahan vaskularisasi epitel. Angiogenesis juga penting untuk menilai daerah transisi lesi premaligna ke arah maligna, dalam hal ini NBI sangat menguntungkan dalam mendeteksi perubahan morfologi mikrovaskularisasi mukosa. NBI dapat mengidentifikasi lesi mukosa superfisial yang bisa saja terlewat bila menggunakan endoskopi konvensional dengan cahaya putih.<sup>4, 5</sup>

### **Kekerapan**

KNF keganasan yang relatif jarang di dunia, namun merupakan keganasan yang paling sering ditemukan pada daerah kepala dan leher di Indonesia. Jumlah KNF hanya sekitar 2% dari keganasan epitel gepeng daerah kepala dan leher, dengan rerata insiden 0,5 sampai 2 per 100.000 pada penduduk di Amerika Serikat. Data global karsinoma di dunia pada tahun 2008 menunjukkan angka kejadian KNF terbanyak di wilayah Asia Tenggara yaitu 6,5 per 100000 penduduk. Insiden paling banyak terjadi di Malaysia, Indonesia dan Singapura. Insiden tertinggi pada pria dengan ras Melayu dan Cina. Usia terbanyak KNF di RSCM adalah 40-49 tahun. Angka kasus baru KNF pada tahun 2012 di Divisi Onkologi Departemen THT-KL FKUI-RSCM tercatat sebanyak 125 kasus. Sebaran jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yang tercatat sebesar 74,7%. Sebaran usia terbanyak terdapat pada kelompok usia 41-60 tahun sebesar 56,2%.<sup>6</sup>

## Karsinoma Nasofaring

KNF adalah keganasan yang terjadi pada sel epitel mukosa nasofaring. Mukosa nasofaring dilapisi oleh epitel saluran pernapasan berlapis semu bersilia. Setelah 10 tahun kehidupan, epitel tersebut secara lambat laun berubah menjadi epitel skuamosa dan beberapa area transisi. KNF bisa terjadi dimana saja sepanjang epitel nasofaring namun lebih sering dimulai di *fossa Rosenmuller* karena merupakan area transisi epitel. KNF merupakan penyakit kompleks yang diakibatkan interaksi antara infeksi kronik EBV yang onkogenik (Epstein-Barr virus) dengan faktor lingkungan dan faktor genetik yang dapat memicu berjalannya proses karsinogenik.<sup>3, 7, 8</sup>

### Etiologi dan Faktor Resiko

KNF merupakan penyakit kompleks yang diakibatkan interaksi antara infeksi kronis virus onkogenik herpes gamma Epstein-Barr Virus (EBV) dengan faktor lingkungan dan genetik yang mengakibatkan timbulnya proses karsinogenik secara bertahap. EBV menginfeksi lebih dari 95% orang dewasa di dunia, bahkan di Hongkong virus ini menginfeksi 80% anak usia 6 tahun, dan hampir seluruh anak terinfeksi pada usia 10 tahun. Gejala infeksi virus terjadi subklinis, namun perlu diketahui virus sering dihubungkan dengan perkembangan ke beberapa jenis keganasan, salah satunya KNF. Virus bertransmisi melalui saliva, kemudian infeksi primer berupa replikasi virus didalam sel sepanjang orofaring, dilanjutkan infeksi laten pada limfosit B. Limfosit B dan sel-sel epitel merupakan target utama infeksi EBV, akan tetapi rute virus masuk ke dalam sel epitelial masih belum jelas. Deteksi antigen inti menunjukkan adanya keterkaitan KNF dengan virus Epstein Barr (EBNA) dan DNA virus pada KNF tipe 2 dan 3.<sup>3, 9, 10</sup>

Infeksi primer EBV pada limfosit B dan sel epitel terbagi dua yaitu terjadi lisis sel dan infeksi laten virus. Lisis sel epitel akibat proses replikasi DNA EBV akan menyebabkan pelepasan virion-virion dari dalam sel, virus akan menyebar mencari inang yang baru, sedangkan infeksi laten pada sel limfosit B tanpa terjadinya replikasi atau pelepasan virion.<sup>11</sup>

Terjadinya KNF tidak disebabkan oleh satu faktor penyebab mengingat hampir seluruh penduduk dunia (>90%) terinfeksi virus ini, namun hanya sedikit yang berkembang menjadi keganasan karena ada peran lingkungan dan genetik untuk menyebabkan KNF. Jadi, faktor resiko KNF terbagi menjadi 3 besar virus, lingkungan dan genetik.<sup>10, 12</sup>

Paparan non viral yang sering dihubungkan dengan terjadinya KNF yaitu konsumsi ikan yang diawetkan dengan cara diasinkan, jenis makanan rutin yang ditemukan pada beberapa daerah endemis KNF. Studi epidemiologi memperkirakan beberapa faktor lain yang meningkatkan resiko sporadik kejadian KNF seperti kebiasaan merokok, paparan kerja dengan debu kayu dan formaldehid.<sup>10, 13</sup>

Potensi ikan asin bersifat karsinogenik didukung oleh beberapa data eksperimen pada tikus percobaan yang terjangkit tumor ganas sinonasal dan nasofaring setelah diberi makan ikan asin. Makanan yang diawetkan (misalnya ikan asin) selain

mengandung nitrosamine, juga terdapat bakteri mutagenik, genotoksin dan substansi yang dapat mereaktivasi EBV.<sup>3, 9, 10</sup>

Tembakau, asap dan alkohol, kebanyakan studi memperlihatkan bahwa merokok meningkatkan resiko KNF 2-6 kali lipat. Resiko terjadinya KNF pada perokok meningkat 30-100% dibandingkan bukan perokok terutama pada perokok lama (lebih 25 tahun). Pada sebuah studi KNF di USA didapatkan hasil bahwa 2/3 insiden KNF tipe 1 didapatkan hubungan dengan merokok, namun tidak ada hubungan dengan KNF WHO-2 dan WHO-3. Partikel asap akibat pembakaran yang tidak sempurna tembakau, kayu dan material lain kebanyakan mengendap di nasofaring tergantung pada berat molekul dan ukuran partikel tersebut<sup>10, 12</sup>

Beberapa studi memperlihatkan penggunaan obat nyamuk bakar atau sejenisnya dapat meningkatkan insiden KNF sampai 6 kali lipat, begitu juga membakar menyany namun masih banyak studi yang menyatakan tak ada hubungan antara asap non tembakau dengan KNF. Penggunaan obat herbal telah diduga meningkatkan resiko KNF dengan mereaktivasi infeksi EBV pada inang.<sup>10, 12</sup>

KNF jarang terjadi di dunia, namun merupakan keganasan terbanyak pada penduduk Asia Tenggara seperti Cina bagian Selatan, Hong Kong, Singapura, Malaysia dan Taiwan. Insiden kasus di daerah tersebut bervariasi antara 10-53 kasus per 100.000 penduduk. Resiko relatif menderita KNF pada generasi pertama, menurut Friborg dkk 2005 yang dikutip dari *Nasopharyngeal Carcinoma Multidisciplinary Management*, meningkat sebanyak 4-8x lipat. Resiko KNF pada penduduk Kanton dan riwayat keluarga penderita KNF diduga akibat faktor kerentanan genetik. Angka kejadian KNF yang diturunkan dalam keluarga cukup tinggi di daerah endemis, seperti Singapura, dibandingkan negara lain namun hingga saat ini alasannya masih belum diketahui jelas. Ketika dilakukan *review* pasien KNF dari beberapa daerah endemis diketahui insiden KNF yang terjadi dalam satu garis keturunan lebih dari 8,3%, sehingga resiko KNF yang diturunkan mungkin diakibatkan resiko lain yang ada di daerah endemis.<sup>12, 14</sup>

Gen *Human Leukocyte antigens* (HLA), berfungsi mengkode protein untuk mempresentasikan antigen asing yang masuk, termasuk didalamnya peptide virus, sebagai reaksi imunitas sebagai target lisis. Karena semua sel KNF mengandung EBV, individu dengan keturunan alel HLA yang mengalami penurunan kemampuan untuk mempresentasikan antigen EBV cenderung memiliki resiko lebih tinggi menderita KNF dibandingkan individu dengan alel HLA yang dapat mempresentasikan dengan baik antigen EBV.<sup>10</sup>

Faktor non genetik (lingkungan dan gaya hidup) memiliki peran penting dalam menimbulkan KNF di daerah endemis, dibuktikan dengan penurunan insiden secara signifikan kejadian KNF selama periode 1973-1997 seperti yang dikutip dari Zeng dkk dalam *Nasopharyngeal Carcinoma Multidisciplinary Management*, mereka menyimpulkan bahwa dalam menimbulkan KNF pada satu garis keturunan semua faktor harus bekerjasama antara faktor diet dan lingkungan.<sup>12</sup>

## Patologi

Klasifikasi histopatologi berdasarkan WHO tahun 1978 membagi KNF menjadi 3 tipe: a) tipe 1 karsinoma sel skuamosa (berkeratinisasi) yang sering ditemukan pada populasi dewasa, mirip dengan yang ditemukan di sebagian besar saluran aerodigestif, b) tipe 2 yaitu karsinoma tak berkeratin, c) tipe 3 karsinoma tak berdiferensiasi, sel-selnya memiliki batas yang tak jelas dengan inti yang hiperkromatik.<sup>8,9</sup>

Hsu *Working Formulation* juga membagi KNF berdasarkan derajat anaplasia dan pleimorfisme dari diferensiasi sel. Sel tumor yang memiliki inti hiperkromatik atau inti sel yang ukurannya bervariasi dimasukkan sebagai tipe A. Sel tumor yang memiliki sel pleimorfisme dan hiperkromatik sedikit sampai menengah masuk dalam kelompok B. Kedua klasifikasi ini dimaksudkan untuk staging tumor yang akan menentukan prognosis penyakit, sehingga secara histologis derajat keganasan KNF dibagi menjadi 1) derajat keganasan tinggi (*high grade malignancy*) pada karsinoma sel skuamosa berkeratin dengan kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 20%, 2) derajat keganasan menengah (*intermediate grade malignancy*) pada KNF tipe A dengan kelangsungan hidup 5 tahun 30-40%, 3) derajat keganasan rendah (*low grade malignancy*) pada KNF tipe B dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 60-72%.<sup>6,9</sup>

## Gejala Klinis

Pasien KNF memiliki 1 atau lebih dari 4 kelompok gejala, yang berhubungan dengan lokasi tumor primer, infiltrasi tumor tersebut ke struktur sekitarnya (gejala mata, telinga dan saraf) atau akibat metastasis tumor ke kelenjar getah bening leher.<sup>8</sup>

Massa tumor di nasofaring dapat menimbulkan gejala obstruksi hidung dan keluarnya cairan dari hidung. Jika massa tumor kecil dan unilateral, maka gejala sumbatan yang terjadi juga unilateral seiring dengan bertambahnya ukuran tumor maka obstruksi yang terjadi bisa pada kedua hidung. Saat massa tumor mengalami ulserasi maka akan timbul gejala epistaksis. Jumlah darah yang dikeluarkan biasanya sangat sedikit dan paling sering pada pagi hari yang bercampur dengan dahak berupa bercak-bercak darah saja (*bloody tinged secretion*).<sup>8,15</sup>

Gangguan fungsi tuba terjadi berupa penumpukan cairan dalam telinga tengah dan pasien akan mengeluhkan tuli konduktif unilateral dan gejala telinga lain seperti otalgia dan tinnitus. Ketika tumor membesar dan menginfiltrasi dasar tengkorak, pasien akan mengeluhkan sakit kepala, perluasan tumor ke atas menuju sinus kavernosus dan ke dinding lateral mengenai saraf kranial 3,4,6 sehingga pasien akan mengalami diplopia. Bila tumor meluas dan melibatkan foramen ovale, akan mengenai saraf kranial 5 akan mengakibatkan nyeri wajah. Keterlibatan saraf kranial pada KNF sekitar 13-30%, tergantung dari stadiumnya.<sup>8,15</sup>

## Diagnosis

Ketika seseorang dicurigai menderita KNF sebaiknya dilakukan pemeriksaan fisik THT dan pembesaran kelenjar getah bening leher, adanya efusi di telinga tengah,

dan keterlibatan saraf kranial. Namun perlu diingat biasanya pasien datang dalam stadium lanjut dengan keluhan benjolan pada leher, sangat tidak dianjurkan melakukan biopsi atau diseksi benjolan pada leher karena mengurangi kemungkinan sembuh dan menyebabkan gejala sisa di masa datang. Menurut Bensoudaa dkk<sup>16</sup> probabilitas KNF mengalami metastasis cukup bervariasi antara 25-30%, paling banyak mengenai tulang (70-80%), organ dalam (hati, paru) dan KGB ekstra servikal.<sup>8, 16, 17</sup>

Pemeriksaan yang dilakukan untuk membantu diagnosis seperti pemeriksaan THT, ukuran dan lokasi dari KGB, pemeriksaan nasofaring secara tidak langsung dengan kaca laring untuk menilai tumor primer, pemeriksaan endoskopi kaku (*rigid*) maupun serat optik (*fiber*) membantu melihat daerah nasofaring dengan lebih teliti. Pemeriksaan saraf kranial, tomografi komputer/MRI kepala dan leher sampai dibawah tulang selangka agar dapat dilihat ada tidaknya erosi pada dasar tengkorak, foto polos toraks (Antero-Posterior dan lateral) melihat penyebaran tumor ke paru, pencitraan tulang dengan Tc-99 difosfonat melihat penyebaran kanker ke tulang, pemeriksaan histopatologi dengan biopsi pada tumor primer, pemeriksaan DNA EBV dan antigen kapsid EBV, pemeriksaan alkali fosfatase, fungsi hati dan ginjal.<sup>18</sup>

Pemeriksaan serologi untuk KNF seperti IgA anti-VCA yang lebih sensitif namun kurang spesifik dibandingkan IgA anti-EA. Seseorang dengan titer anti-EBV yang tinggi ternyata resiko menderita KNF meningkat 30 kali lipat. Kadar IgA anti-VCA sejalan dengan stadium penyakit karena titer menurun seiring dengan pemberian terapi pada KNF.<sup>8</sup>

CT *scan* dan MRI bersamaan dengan pemeriksaan endoskopi memberikan informasi yang berharga terhadap perluasan tumor yang mengerosi dasar tulang tengkorak dan penyebaran tumor ke intrakranial. Menurut Ann D.King dkk<sup>19</sup> pemeriksaan MRI dapat menggambarkan keganasan subklinis yang terlewat dengan pemeriksaan endoskopi maupun dengan biopsi per nasoendoskopi, selain itu membantu mengidentifikasi pasien non KNF sehingga menghindari biopsi yang tidak seharusnya.<sup>8, 19</sup>

KNF WHO tipe 2 (karsinoma tak berkeratin tak berdiferensiasi) atau tipe 3 (karsinoma tak berdiferensiasi) merupakan keganasan kepala dan leher dari epitel berlapis gepeng yang mudah menyebar secara lokoregional, terutama dari jenis KNF tak berkeratin memiliki insiden tinggi untuk metastasis jauh. *Work-up* konvensional KNF seperti foto polos thoraks, USG abdomen, *bone scan* rutin dikerjakan untuk menilai metastasis jauh. Namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan, seperti *bone scan* kurang sensitif dalam mendeteksi metastasis dini ke tulang dan sumsum tulang. KNF tak berkeratin cukup kemosensitif dan radiosensitif, sehingga angka survival pasien akan meningkat bila kita dapat mendeteksi metastasis lebih cepat dengan alat pencitraan lain yang lebih sensitif seperti *PET scan*. *PET scan* merupakan tehnik pencitraan tumor dengan memanfaatkan gambaran metabolisme glukosa yang meningkat dibanding daerah sekitar.<sup>20</sup>

## **Narrow Band Imaging sebagai alat bantu diagnostik**

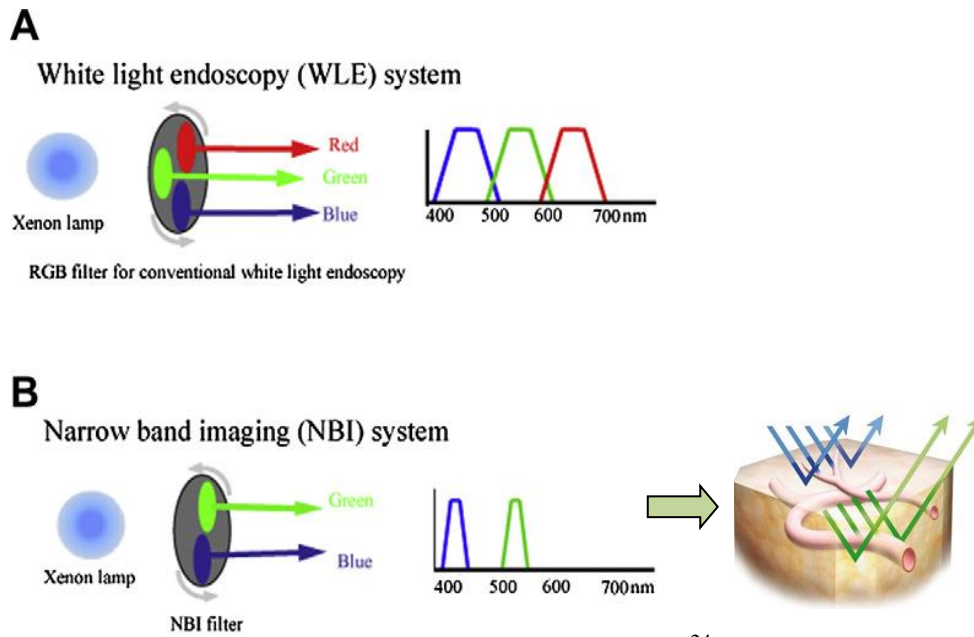
Modalitas yang sering dipakai dalam mengevaluasi dan tindak lanjut pasien KNF selain pemeriksaan fisik yang biasanya menggunakan inspeksi per endoskopi juga gambar pencitraan dan biopsi nasofaring. Fiber-optik endoskopi memiliki peran penting ketika mengevaluasi nasofaring, namun sekret dan krusta sering menyamarkan lesi nasofaring.<sup>21</sup>

*Narrow-Band Imaging* (NBI) adalah tehnik pencitraan optik baru untuk meningkatkan sensitifitas fungsi diagnostik endoskopi dengan prinsip peningkatan karakteristik jaringan yang diidentifikasi, menggunakan sistem filter cahaya biru dimana endoskopi menggunakan cahaya biru gelombang pendek (415 nm) yang dapat menembus mukosa dan menonjolkan gambaran pembuluh darah epitel dan subepitel.<sup>22</sup>

NBI menyeleksi cahaya biru dan hijau dengan panjang gelombang 415 nm dan 540 nm, dimana gelombang 540 nm sesuai dengan puncak penyerapan hemoglobin. Panjang gelombang cahaya ini dapat memasuki epitel kemudian meningkatkan pancaran cahaya dari anyaman kapiler juga bisa memasuki jaringan yang lebih dalam, meningkatkan visualisasi pembuluh darah subepitel. Sehingga lesi superfisial di mukosa yang tak bisa terdeteksi dengan endoskopi fungsional cahaya putih (*White-Light Imaging*) bisa diidentifikasi karena pola neoangiogenesis lesi dapat terlihat menggunakan cahaya biru NBI. NBI diharapkan kelak dapat dijadikan penuntun saat biopsi, memungkinkan pendekatan pencitraan optik yang bisa meningkatkan sensitifitas untuk deteksi lesi patologis dan deteksi lesi dini.<sup>21-23</sup>

Modalitas pemeriksaan endoskopi lain seperti endoskopi mikroskopik dapat digunakan dalam menilai perubahan histologis mukosa namun tehnik ini memerlukan reagen fluoresen intraluminal sehingga membatasi penggunaannya sehari-hari di poliklinik, berbeda dengan NBI yang dapat meningkatkan pencitraan mikrostruktur mukosa sehingga bisa dijadikan modalitas kelainan patologis tanpa menggunakan fluoresen.<sup>24</sup>

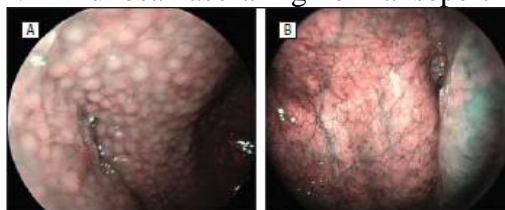
Wen dkk<sup>5</sup> menyatakan bahwa ketika digunakan NBI warna pembuluh darah intrapapilar di mukosa tampak berwarna kecoklatan sedangkan pembuluh darah submukosa berwarna kehijauan. Struktur dan organisasi pembuluh darah bersifat dinamis yang dapat mengalami perubahan selama proses neoplasia hingga terbentuknya tumor invasif berupa pelebaran pembuluh darah, pemanjangan, distorsi kemudian digantikan oleh vaskularisasi tumor baru. Kunci dalam membedakan lesi maligna dan non maligna adalah berdasarkan vaskularisasi lesi, dimana NBI meningkatkan pola vaskularisasi dari lapisan lesi superfisial tersebut, sehingga meningkatkan sensitifitas dan ketepatan dalam diagnosis. Sensitifitas dan *Negative Predictive Value* pada penelitian yang dikutip oleh Wen dkk<sup>5</sup> dibandingkan endoskopi *White Light Imaging* (WLI) 93,9% dengan nilai  $p=0.001$  dan 98,1% dengan nilai  $p=0.003$ , namun spesifisitas dari kedua alat tersebut tidak berbeda bermakna.<sup>5, 21</sup>



Gambar 1. Spektrum NBI<sup>24</sup>

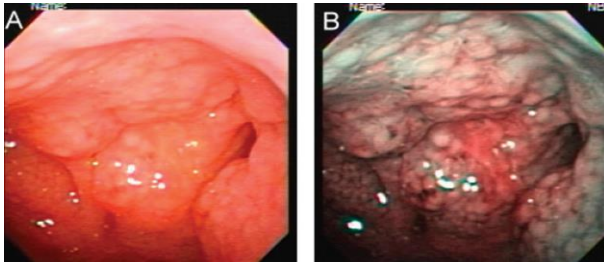
NBI membantu mengarahkan lesi saat melakukan biopsi terutama pada lesi-lesi atipik yang mirip dengan mukosa normal, mengurangi kesalahan diagnosis, diagnosis yang tak terdeteksi dan *oversampling*. Namun NBI memiliki beberapa kekurangan, seperti gambar yang lebih gelap dibanding WLI dan cahaya NBI tak bisa membedakan lesi bila ada sekret atau darah menutupinya. Gambar yang lebih gelap dapat diatasi dengan meletakkan endoskop lebih dekat ke permukaan mukosa, namun hati-hati pada lesi yang mudah berdarah karena bisa mempengaruhi saat penilaian lesi. Pada studi yang dilakukan oleh Wen dkk<sup>5</sup>, penilaian NBI juga sukar dilakukan bila mukosa ditutupi oleh lapisan tebal keratin, oleh karena itu saat *screening* populasi resiko tinggi harus juga diperhatikan mukosa sekitar karena dapat membantu mengevaluasi pola vaskularisasi intrapapiler mukosa dan lakukan *suction* ringan dapat membantu melepas lapisan keratin agar penilaian NBI lebih jelas.<sup>5</sup>

Wen dkk<sup>5</sup> dalam studinya menyatakan vaskularisasi nasofaring normal dapat jelas dinilai dengan NBI, yang disebut tipe I (pembuluh darah pendek, tipis dan jarang, terletak diantara folikel limfoid) dan tipe II (ukuran panjang dan diameter pembuluh darah lebih besar dengan struktur bentuk jaring-jaring yang teratur (*reticulate*)) disertai pembuluh darah submukosa berwarna kehijauan dengan cabang kapiler berwarna kecoklatan, sedangkan Ho dkk<sup>14</sup> menyatakan gambaran NBI mukosa nasofaring normal seperti pola teratur *cobble stone*.<sup>5, 14</sup>



Gambar 2. A. gambaran NBI nasofaring normal: pembuluh darah nasofaring tipe I. B. pembuluh darah tipe II<sup>5</sup>

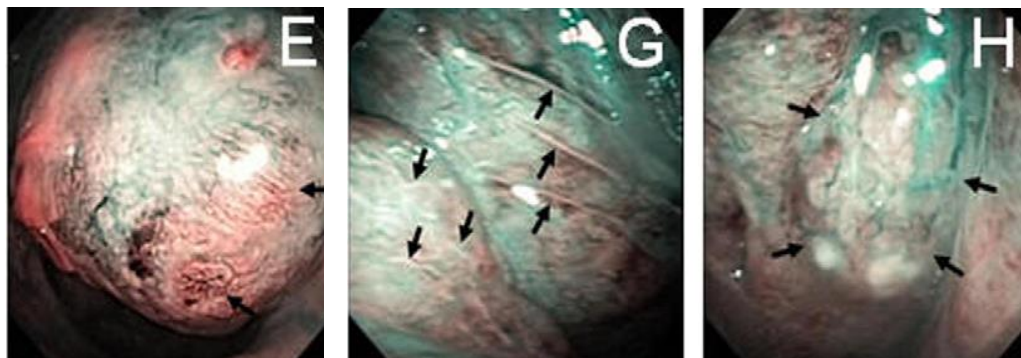




Gambar 3. A. gambar mukosa nasofaring normal dengan endoskopi konvensional dan B. dengan NBI<sup>25</sup>

Ho dkk<sup>25</sup> dalam studi yang dilakukan antara Juni 2009-Mei 2010 di RS umum veteran di Taiwan menyatakan bahwa ditemukan 2 pola vaskularisasi yang kemungkinan besar menggambarkan KNF yaitu proliferasi mikrovaskularisasi dan pelebaran pembuluh darah. Pada penelitian tersebut, kedua corakan dapat membantu membedakan lesi jinak dari maligna pada nasofaring. Menurutnya, walaupun dengan keterbatasan penggunaan NBI yang sukar mendeteksi lesi mukosa bila terdapat banyak darah atau sekret bila menutupi permukaan mukosa, NBI tetap sebagai pilihan alat diagnostik yang baik untuk *screening* pada populasi resiko tinggi KNF.<sup>25</sup>

Gambaran NBI pada mukosa yang dicurigai maligna ada bermacam-macam pola, selain yang telah disebutkan di atas, Wang dkk<sup>26</sup> juga melakukan studi pada 79 orang dewasa yang dicurigai terdapat kelainan nasofaring dan atau memiliki riwayat keluarga dengan benjolan leher. Wang dkk<sup>26</sup> menyimpulkan bahwa terdapat 2 jenis pola gambaran NBI dengan sensitifitas 97,1% dan spesifisitas 93,3% yang bisa digunakan sebagai verifikator KNF, yaitu terdapatnya pola *Irregular Microvascular Pattern* (IMVP) dan atau *side-difference* pola *Light Crests*.<sup>26</sup>



Gambar 4. gambar E: pola IMVP yang ditunjuk dengan anak panah, gambar G dan H: tipe *side-difference*, tampak *Light Crests* yang ditunjuk anak panah terlihat pada sisi kanan namun tak terlihat pada sisi nasofaring kiri yang normal<sup>26</sup>

### Kesimpulan

Endoskopi NBI berguna sebagai alat bantu diagnosis dini lesi yang dicurigai keganasan, yaitu dapat meningkatkan akurasi dalam mendiagnosis, mencegah *missed diagnosis* ataupun diagnosis yang salah, karena NBI meningkatkan visualisasi pola vaskularisasi epitel dan subepitel pada lesi saat pemeriksaan. Pada beberapa studi menunjukkan sensitifitas dan spesifitas NBI cukup tinggi

dibandingkan alat endoskopi konvensional cahaya putih, hal ini menandakan NBI dapat memberikan nilai lebih dalam aplikasi penggunaannya sehari-hari.

### **Critical Review Pencarian Literatur**

P: Pasien tersangka Karsinoma Nasofaring

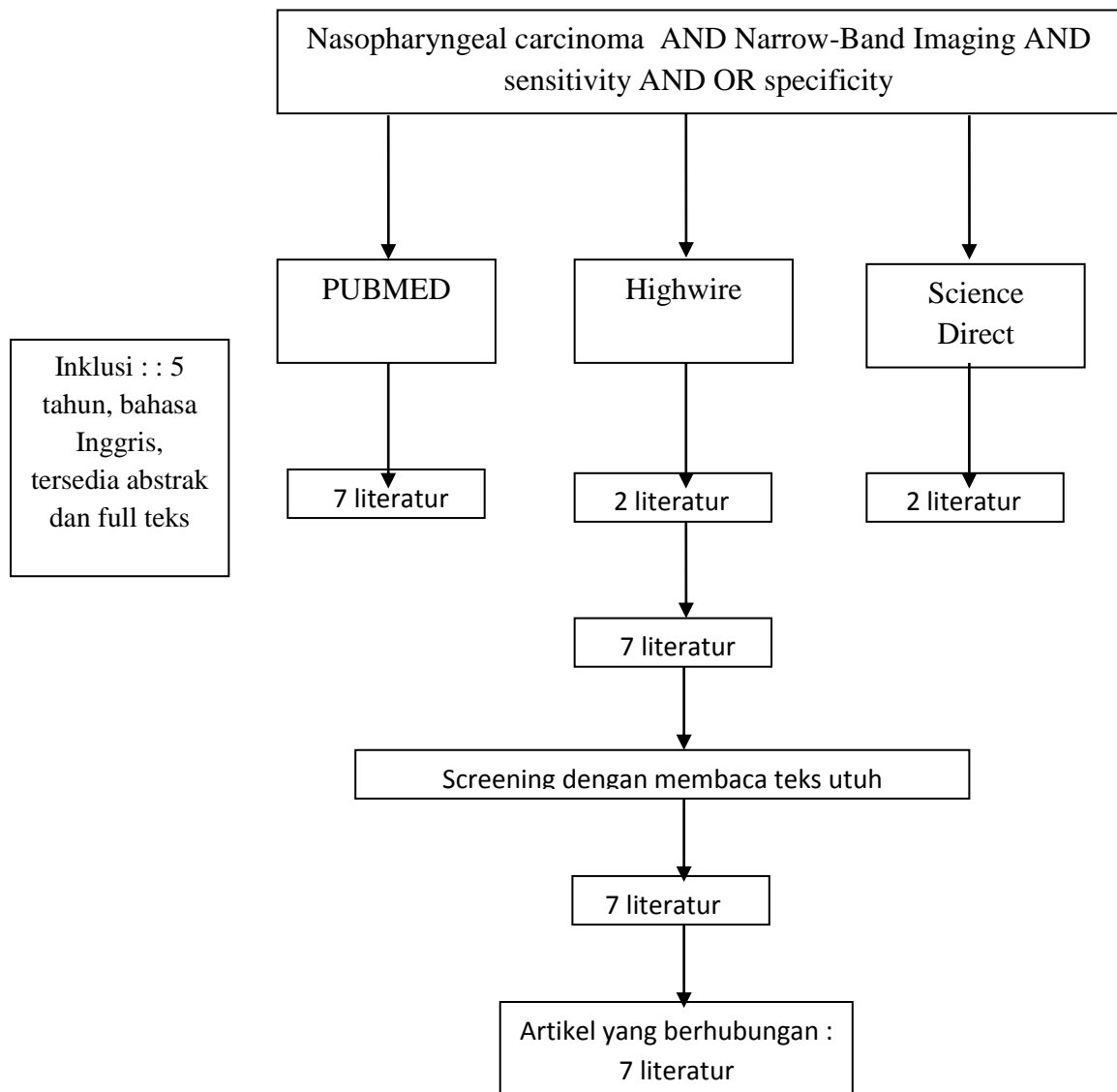
I: Narrow-Band Imaging

C: endoskopi konvensional

O: sensitifitas dan spesifisitas

Pertanyaan Klinis :

Apakah *Narrow-Band Imaging* (NBI) memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang lebih dibandingkan konvensional endoskopi dalam diagnosis dini tersangka karsinoma nasofaring?



**Tabel 1. Judul dan Jurnal Hasil Pencarian Literatur**

	<b>Judul</b>	<b>Penulis</b>	<b>Jurnal</b>
1	Narrow-Band Imaging: A Novel Screening Tool for Early Nasopharyngeal Carcinoma	Yi-Hui Wen, Xiao-Lin Zhu, Wen-Bin Lei, Yu-Hui Zeng, Yue-Qi Sun, Wei-Ping Wen	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138(2):183-8
2	Detection of Mucosal Recurrent Nasopharyngeal Carcinomas After Radiotherapy With Narrow-Band Imaging Endoscopy	Wen-Hung Wang, Yen-Chun Lin, Wen-Cheng Chen, Miao-Fen Chen, Chih-Cheng Chen, Kam-Fai Lee	Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2012;83(4):1213-9
3	Use of narrow band imaging in evaluation of possible nasopharyngeal carcinoma	Ching-Yin Ho, Yi-Lun Lee, Pen-Yuan Chu	American Journal of Rhinology & Allergy. 2011;25(2):107-11
4	Nasopharyeal Carcinoma Detected by Narrow-Band Imaging Endoscopy	Wen-Hung Wang, Yen-Chun Lin, Kam-Fai Lee, Hsu-Huei Weng	Oral Oncology. 2011;47:736-41
5	Reversal of pale-to-dark nasopharyngeal follicle ratio on narrow-band imaging	Alexander C Vlantis, Amy BW Chan, HS Chan, John KS Woo, Michael CF Tong, C.Andrew van Hasselt	Hong Kong Med J. 2010;16:307-9
6	Narrow-Band Imaging for Detecting Early Reccurent Nasopharyngeal Carcinoma	Yen-Chun Lin, Wen-Hung Wang	Head & Neck. 2011;33:591-4
7	Comparison of narrow-band imaging and conventional nasopharyngoscopy for the screening of unaffected members of families with nasopharyngeal carcinoma.	Ching-Yin Ho, Kee-Tak Chan, Pen-Yuan Chu	Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013(270):2515-20

<b>Tabel 2. Appraisal Jurnal <i>Diagnostic Test</i></b>							
	Jurnal 1	Jurnal 2	Jurnal 3	Jurnal 4	Jurnal 5	Jurnal 6	Jurnal 7
<b>Internal Validity</b>					Case report	Case report	
Was the diagnostic test evaluated in a representative spectrum of patients (like those in whom it would be used in practice)?	Yes	No	Yes	No	N/A	N/A	Not mentioned
Was the endpoint of the reference standard obtained for all the subjects?	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	N/A	Not mentioned
Were the assessors kept “blind” to the results of each test and/or were the reference standard endpoints objective?	Yes	Yes	No	N/A	N/A	N/A	Not mentioned
<b>Importance</b>							
Sensitivity	93,9%	87,5%,	78%	97,1%	N/A	N/A	44,4
Specificity	94,1%	74,5%	95,5%	93,3%	N/A	N/A	100
Positive Predictive Value (PPV)	82,7%	21,9%	97%	91,7%	N/A	N/A	N/A
Negative Predictive Value (NPV)	98,1%	98,6%	70%	97,7%	N/A	N/A	N/A
<b>Applicability</b>							
Is the diagnostic test available, affordable, accurate, and precise in your setting?	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	N/A	Yes
Can you generate a clinically sensible estimate of your patient’s pre-test probability (from personal experience, prevalence statistics, practice databases, or primary studies)?	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	N/A	Yes
Will the resulting post-test probabilities affect your management and help your patient?	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	N/A	Yes
<b>Conclusion</b>	Valid Important applicable	Valid, important, applicable	Valid, no important applicable	Not valid, important, applicable	-	-	No valid,no importance, applicable

## DAFTAR PUSTAKA

1. Nasopharynx. [cited 2012 22 December]; Available from: <http://www.proteinatlas.org/dictionary/normal/nasopharynx+1>.
2. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2005.
3. Tabuchi K, Nakayama M, Nishimura B, KentaroHayashi, Hara A. Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Otolaryngology*. 2011;2011:6.
4. Vlantis AC, Chan AB, Chan H, Woo JK, Tong MC, Hasselt CAV. Reversal of pale-to-dark nasopharyngeal follicle ratio on narrow-band imaging. *Hong Kong Med J*. 2010;16:307-9.
5. Wen Y-H, Zhu X-L, Lei W-B, Zeng Y-H, Sun Y-Q, Wen W-P. Narrow-Band Imaging: a Novel Screening Tool for Early Nasopharyngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(2):183-8.
6. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Herman B. Nasopharyngeal Carcinoma In Indonesia: epidemiology, incidence, signs and symptoms at presentstion. *Chinese Journal of Cancer*. 2012;31(4):185-96.
7. Ali AY. Histology of the human nasopharyngeal mucosa. *J Anat* 1965;99(3):657-72.
8. Wei WI. Nasopharyngeal Cancer. In: Bailey BJ, Johnson JT, editors. *Head & Neck Surgery Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1657-71.
9. Brennan B. Nasopharyngeal Carcinoma. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2006;1(23):1-5.
10. Chang ET, Adami H-O. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*. 2006;15(10):1765-71.
11. Morrison JA, Gulley ML, Pathmanathan R, Raab-Traub N. Differential Signaling Pathways are Activated in the Epstein-Barr Virus Associated Malignancies Nasopharyngeal Carcinoma and Hodgkin Lymphoma. *Cancer Research*. 2004;64:5251-60
12. Zeng M-S, Zeng Y-X. Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM, editors. *Nasopharyngeal Carcinoma Multidisciplinary Management*. Mauer: Springer Heidelberg; 2010. p. 9-25.
13. Yang XR, Diehl S, Pfeiffer R, Chen C-J, Hsu W-L, Dosemeci M, et al. Evaluation of Risk Factors for Nasopharyngeal Carcinoma in High-Risk Nasopharyngeal Carcinoma Families in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:. 2005;14:900-5.
14. Ho C-Y, Chan K-T, Chu P-Y. Comparison of narrow-band imaging and conventional nasopharyngoscopy for the screening of unaffected members of families with nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013(270):2515-20.
15. Roezin A, Adham M. Karsinoma Nasofaring. In: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, editors. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala & Leher* 6th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. p. 182-7.
16. Bensoudaa Y, Kaikania W, Ahbeddoua N, Rahhalia R, Jabrib M, Mrabti H, et al. Treatment for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *European Annals of Otorhinolaryngology* 2011;128:79-85.
17. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23(Supplement 7):83-5.

18. Saha A, Robertson ES. Epstein-Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas: Pathogenesis and Clinical Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2011;17(10):3056-63.
19. King AD, Vlantis AC, Bhatia KSS, Zee BCY, Woo JKS, Tse GMK, et al. Diagnostic Accuracy of MR Imaging versus that of Endoscopy and Endoscopic Biopsy. *Radiology.* 2011;258(2):531-7.
20. Liu F-Y, Lin C-Y, Chang JT, Ng S-H, Chin S-C, Wang H-M, et al. 18F-FDG PET Can Replace Conventional Work-up in Primary M Staging of Nonkeratinizing Nasopharyngeal Carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine.* 2007;48(10):1614-9.
21. Lin Y-C, Wang W-H. Narrow-Band Imaging for Detecting Early Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Head & Neck.* 2011;33:591-4.
22. Wang W-H, Lin Y-C, Chen W-C, Chen M-F, Chen C-C, Lee K-F. Detection of Mucosal Recurrent Nasopharyngeal Carcinomas After Radiotherapy With Narrow-Band Imaging Endoscopy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):1213-9.
23. Wen Y-H, Zhu X-L, Lei W-B, Zeng Y-H, Sun Y-Q, Wen W-P. Narrow-Band Imaging; A Novel Screening Tool for Early Nasopharyngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(2):183-8.
24. Kaise M, Kato M, Tajiri H. High-Definition Endoscopy and Magnifying Endoscopy Combined with Narrow Band Imaging in Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin N Am.* 2010;39:771-84.
25. Ho C-Y, Lee Y-L, Chu P-Y. Use of narrow band imaging in evaluation of possible nasopharyngeal carcinoma. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2011;25(2):107-11.
26. Wang W-H, Lin Y-C, Lee K-F, Weng H-H. Nasopharyngeal Carcinoma Detected by Narrow-Band Imaging Endoscopy. *Oral Oncology.* 2011;47:736-41.