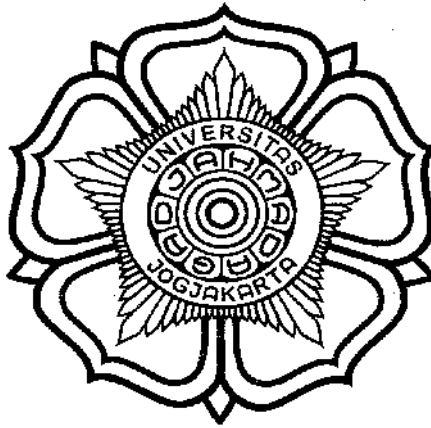


**KANKER KEPALA LEHER TERINDUKSI RADIASI PASCA
RADIOTERAPI KARSINOMA NASOFARING**

REFERAT I



Diajukan Oleh :

SUWARDI

NIM. 13/354136/PKU/13813

Pembimbing:

dr. Camelia Herdini, M.Kes., Sp.THT-KL

**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta**

2015

LEMBAR PENGESAHAN

REFERAT I

**KANKER KEPALA LEHER TERINDUKSI RADIASI PASCA
RADIOTERAPI KARSINOMA NASOFARING**

Diajukanoleh:

SUWARDI

NIM. 13/354136/PKU/13813

Dipresentasikan pada:

Hari/tanggal :

Menyetujui,
Pembimbing

dr. Camelia Herdini, M.Kes., Sp.THT-KL

Tanggal :

Mengetahui
Ketua Program Studi

dr. Sagung Rai Indrasari, M.Kes., Sp.THT-KL(K),FICS

Tanggal :

DAFTAR ISI

Halaman judul.....	i
Lembar pengesahan.....	ii
Datar isi.....	iii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Perumusan masalah.....	2
C. Tujuan Penulisan.....	2
BAB II. URAIAN.....	3
A. Anatomi dan Fisiologi Nasofaring.....	3
B. Karsinoma Nasofaring.....	5
1. Definisi	5
2. Etiologi	5
3. Epidemiologi	5
4. Gambaran klinis.....	6
5. Diagnosis	7
6. Klasifikasi histologi.....	7
7. Stadium klinis.....	8
8. Penatalaksanaan	9
C. Radioterapi.....	12
1. Radiobiologi.....	13
2. Metode dan dosis.....	17
3. Jenis metode penyinaran.....	19
4. Alat radioterapi pada karsinoma nasofaring	20
5. Respon karsinoma nasofaring terhadap radioterapi.....	21
6. Toksisitas.....	21
D. Kanker Kepala Leher Terinduksi Radioterapi.....	22
E. Metode Terkini Radiasi dalam menurunkan komplikasi.....	24
BAB III. RINGKASAN.....	26
DAFTAR PUSTAKA.....	28

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Keganasan kepala leher adalah penyebab penting kematian dan morbiditas di dunia dan merupakan jenis kanker terbanyak kedelapan di Amerika.¹ Keganasan kepala leher diperkirakan menyumbang 2%-3% dari seluruh kasus keganasan di Amerika Serikat dan 1%-2% kasus kematian akibat keganasan. Keganasan ini termasuk 19400 kasus kanker oral, 9500 kanker laring, dan 8300 kanker faring. Keganasan kepala leher lebih banyak diderita oleh pria (66%-95% kasus). Insiden ini bervariasi tergantung lokasi anatomi dan telah berubah seiring dengan jumlah perokok wanita yang meningkat. Usia potensial untuk mendapat kasus keganasan kepala leher adalah pada umur 50 sampai 70 tahun, walaupun terdapat juga kasus pada pasien berumur lebih muda.² Karsinoma sel skuamosa merupakan keganasan terbanyak di kepala leher. Sekitar 90% kasus keganasan di saluran aerodigestif merupakan karsinoma sel skuamosa.³

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan karsinoma sel skuamosa dari epitel nasofaring dengan angka kejadian tersering dari keganasan kepala leher dengan kisaran 28,4%.⁴ KNF merupakan kasus endemik di Asia, khususnya keturunan Tionghoa selatan dengan tingkat kejadian diperkirakan 17,4 per 100.000 orang per tahun. KNF cenderung mempengaruhi individu dalam dekade kelima dan keenam kehidupan dan mayoritas mendapatkan terapi utama radiasi dengan atau tanpa penambahan kemoterapi tergantung dari stadiumnya. Angka kelangsungan hidup adalah lebih dari 75% pada 3 tahun dan dapat muncul efek laten dari radioterapi tersebut. Salah satu komplikasi jangka panjang dari radioterapi yang ditakuti adalah munculnya kanker yang terinduksi radiasi, yang cenderung dapat terjadi pada tatalaksana kanker dengan radioterapi. Biasanya, kanker yang terinduksi radioterapi adalah jenis karsinoma sel skuamosa (KSS) atau sarkoma. Ini cenderung terjadi pada daerah anatomi yang sulit diakses, diidentifikasi dan atau didiagnosis.⁵ Kejadian kanker kepala leher yang terinduksi oleh radiasi insidensinya sangat jarang hanya berkisar 0,04 sampai 7 %.⁶

Radiasi onkologi memainkan peran penting dalam pengobatan kanker kepala dan leher, baik terapi definitif maupun tambahan (*adjuvant*), hampir 60% pasien dengan keganasan mendapatkan terapi radiasi.⁷ Terapi radiasi dengan maksud kuratif biasanya melibatkan pengobatan setiap hari selama 6-7 minggu (dosis total, 60-70 Gy).²

B. Permasalahan

Kemajuan teknik diagnostik dan pengobatan dalam penatalaksanaan kanker kepala leher telah meningkatkan prognosis kanker, termasuk harapan hidup pasien. Namun, kemajuan tersebut bukan tanpa konsekuensi dan komplikasi jangka panjang setelah pengobatan termasuk salah satunya tumor primer kedua dan tumor yang terinduksi oleh radiasi semakin menjadi penting.⁸

Nasofaring terletak di daerah kepala dan berhubungan dengan struktur penting, dan sifat keganasan pada organ ini terutama KNF yang infiltratif ke jaringan dan struktur tersebut maka terapi pembedahan KNF sangat membahayakan dan cenderung dihindari. Radioterapi merupakan modalitas utama dalam pengobatan KNF karena mempunyai sifat radiosensitif.⁴

Radioterapi merupakan modalitas terapi yang sangat penting pada manajemen kanker kepala leher, akan tetapi radioterapi mempunyai sifat karsinogen dan dapat mengakibatkan suatu mutasi dan perkembangan keganasan pada daerah yang terpapar radiasi tersebut. Radiasi telah lebih dari 100 tahun digunakan sebagai terapi kanker akan tetapi pengetahuan tentang mekanisme radiasi dapat menginduksi kanker masih terbatas dan belum banyak diketahui.⁸

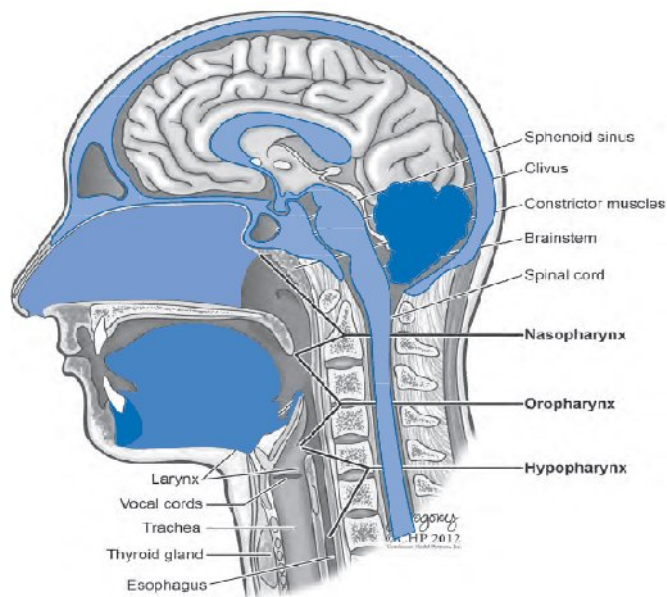
C. Tujuan Penulisan

Tujuan penulisan referat ini adalah untuk mengetahui bagaimana mekanisme terjadinya tumor kepala leher yang terinduksi radiasi, mengetahui jenis dan tempat predileksi terjadinya pada KNF yang radioterapi merupakan modalitas terapi utamanya.

BAB II URAIAN

A. Anatomi dan Fisiologi Nasofaring

Nasofaring adalah ruangan berbentuk kubus dengan empat buah dinding. Dinding superior dan posterior dibatasi oleh dasar tengkorak dan lantai sinus sfenoidalis, kemudian ke bawah dan ke belakang menuju korpus vertebra kedua setinggi uvula. Dinding anterior berhubungan dengan konoana yang terbagi oleh septum nasi. Dinding lateral terdapat lubang pars kartilaginea tuba eustachius, terdapat tonjolan yang disebut torus tubarius, terletak di sebelah posterior dari orifisium tuba eustachius. Resesus nasofaringeus di sebelah lateral atau disebut *fossa rosenmulleri* terletak di posterosuperior dari torus tubarius ini. Dinding inferior dari nasofarings adalah permukaan dorsal dari palatum molle dan sebelah posteriornya berhubungan dengan orofaring pada ismus.^{4,9}



Gambar 1. Anatomi kepala- leher serta posisi nasofaring (Harrison, 2014)

Struktur nasofarings ditunjang oleh fascia faringobasilaris yang berfungsi sebagai perlindungan awal penyebaran tumor dan melalui fascia ini tumor nasofaring dapat menyebar ke sinus cavernosus dan parafaring, yang berlanjut dengan foramen lacerum yang merupakan jalan penyebaran tumor ke daerah medial dari otak yang dapat menekan saraf cranialis III, IV, V1, V2 dan VI, serta

didekatnya dengan tuba eustachius serta foramen-foramen di dasar tengkorak, termasuk foramen ovale, foramen spinosum, kanalis karotis, foramen jugularis, dan kanalis hypoglossus. Bangunan-bangunan tersebut merupakan jalan perluasan tumor ke intrakranial serta jalan masuk ke kanalis karotikus, telinga tengah, serta sutura petrooksipital. Jalan lain adalah ke anterior melalui kavitas nasi dan ke orofaring di sebelah posterior.⁹

Histologi dinding nasofaring tersusun atas : Lapisan epitel, membrana basalis, lamina propria. Daerah dekat khaona, bagian superior dan lateral terdiri dari sel-sel pernafasan kolumnar bersilia bertingkat semu, sedangkan pada dinding posterior berubah menjadi epitel skuamos bertingkat. Membran basalis terdiri dari lamina basalis, dan serabut retrikularis, yaitu lapisan yang membatasi epitel dengan lamina propria. Lamina propria merupakan jaringan penyambung yang didalamnya terdapat antara lain pembuluh limfe, pembuluh darah kapiler dan saraf.^{4,9,10}

Vaskularisasi dinding nasofaring disuplai oleh arteri faringialis ascenden, arteri palatina ascenden, dan arteri sfenopalatina cabang faringial. Ketiga arteri ini merupakan cabang dari arteri karotis eksterna. Aliran vena dari nasofaring membentuk hubungan dengan pleksus pterygoideus.^{9,10}

Submukosa nasofaring kaya akan vasa limfatika serta system limfatik nasofaring mengalirkan getah bening ke leher bagian dalam sepanjang vena jugularis dan kelenjar getah bening superfisial. Melalui aliran getah bening inilah sel kanker dapat sampai ke kelenjar getah bening leher dan tertahan karena kelenjar ini merupakan pertahanan pertama agar sel kanker tidak langsung mengalir lebih jauh. Kelenjar limfe yang terdapat di leher dibagi dalam beberapa regional, region I adalah kelenjar limfe di daerah submental dan segitiga submandibula, region II, III dan IV adalah daerah yang mempunyai kelenjar limfe yang terdapat disepanjang vena jugularis interna. Region V berisi kelenjar yang terdapat pada segitiga servikal bagian belakang. Region VI dibawah submandibula dan di depan vena jugularis interna. Penentuan region ini penting untuk menentukan stadium dan prognosis penyakit karena kelima region ini mempunyai tempat penjalaran tumor.^{4,11}

B. Karsinoma Nasofaring.

1. Definisi

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas jenis karsinoma yang berasal dari elemen epitelial maupun kriptas yang berada di mukosa nasofaring, keganasan ini dapat muncul dari beberapa tempat di nasofaring dan paling sering terdapat pada dinding lateral nasofaring yang dikenal dengan fossa *rosenmuller*, diikuti daerah sekitar tuba eustasius, dinding posterior dan atap nasofaring. Secara mikroskopis tumor ganas nasofaring dapat dibedakan menjadi tiga kelompok yaitu karsinoma sel skuamosa, limfoma dan campuran dimana jenis karsinoma lebih dari 85%, kurang dari 15% limfoma dan kurang dari 2% tumor jaringan ikat.^{4,12}

2. Etiologi

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan penyakit yang penyebabnya sangat kompleks dan bersifat multifaktorial. Ada tiga faktor yang dianggap mempunyai potensi besar untuk timbulnya KNF yaitu virus Epstein-Barr, karsinogen lingkungan dan genetik. Ketiga faktor ini saling berinteraksi secara sinergis sehingga munculnya KNF. Perubahan pola genetik, faktor lingkungan, faktor kebiasaan, pola makan dan infeksi EBV pada epitel nasofaring telah diketahui sebagai faktor etiologi KNF dan dilaporkan 96% pasien dengan karsinoma nasofaring non keratinisasi ditemukan DNA EBV. Namun demikian, faktor geografis dan ras juga berperan pada perkembangan KNF.⁹

3. Epidemiologi

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan dengan terjadinya sangat jarang secara keseluruhan di dunia hanya sekitar 1/100.000. Kejadian tertinggi di dunia di laporkan di provinsi Guangdong China Selatan 20 sampai 40 per 100.000 populasi. Sementara di Serawak Malaysia di laporkan 23,1 per 100.000, Singapura 15 per 100.000, Vietnam 7,5 per 100.000 dan Indonesia 6,2 per 100.000 atau sekitar 12000 kasus baru per tahunnya sedangkan untuk tumor ganas kepala dan leher KNF menduduki urutan pertama dengan frekuensi sekitar 60%. KNF pada laki laki dan perempuan di provinsi Guangdong China selatan dilaporkan 17,8 per 100.000 dan 6,7 per 100.000.^{4,12,13}

4. Gambaran Klinis

Keluhan pasien KNF berupa satu atau lebih dari 4 kelompok gejala. Pertama adalah berupa keluhan pada hidung seperti sumbatan hidung, produksi *discharge* yang meningkat, dan epistaksis. Hal ini berhubungan dengan adanya tumor nasofaring. Pada tumor yang berukuran kecil sumbatan hidung terjadi satu sisi dan jika tumor berkembang menjadi besar dapat dirasakan pada kedua sisi. Epistaksis terjadi jika terdapat ulserasi pada tumor, epistaksis biasanya berulang dan disertai dengan *postnasal drip*, khususnya pada pagi hari. Kedua, keluhan telinga yang berkaitan dengan gangguan fungsi tuba eustasius yang disebabkan oleh perluasan tumor ke posterolateral. Hal ini mengganggu fungsi drainase tuba sehingga terjadi akumulasi cairan pada telinga tengah dan mengakibatkan pasien mengeluhkan adanya penurunan pendengaran tipe konduktif, tinitus, dan rasa penuh pada telinga sampai otalgia. Ketiga, kelumpuhan saraf kranial, penyebaran ke atas sampai ke dinding lateral sinus kavernosus dan saraf kranial III, IV, dan VI menyebabkan pasien mengalami diplopia. Tumor yang penyebarannya sampai ke foramen ovale akan menyebabkan gangguan saraf kranial V sehingga pasien merasakan keluhan nyeri di wajah, tumor juga dapat tumbuh lebih lanjut melalui foramen jugulare yang akan mengenai saraf IX, X, XI dan XII. Tumor yang mengenai saraf IX dan X terjadi parese palatum mole, faring dan laring. Infiltrasi tumor ke dalam otak menyebabkan keluhan sakit kepala. Gangguan saraf kranial yang disebabkan karena KNF sekitar 23-30%, tergantung dari stadium penyakit.^{4,9,10} Keempat, adanya massa leher, sekitar 75% pasien KNF telah mengalami metastasis ke limfonodi pada saat diagnosis ditegakkan. Limfonodi regional yang sering terlibat adalah retrofaring (82%), *level II* (95,5%), *level III* (60,7%) dan *level IV* (34,8%).¹⁰

Penyebaran ke limfonodi leher dapat terjadi bilateral karena nasofaring terletak di tengah. Metastasis jauh KNF dapat terjadi pada vertebra, hepar dan paru-paru. Pasien KNF banyak terdiagnosis pada stadium lanjut karena gejala awal yang timbul tidak spesifik. Gejala umum keganasan seperti anoreksia dan penurunan berat badan jarang dapat terjadi pada KNF, dan metastasis jauh harus dicurigai bila terdapat keluhan keluhan tersebut.^{4,9}

Umumnya metastasis jauh terjadi pada tulang, paru-paru dan liver. Keterlibatan pada sistem skeletal rangka biasanya mempengaruhi tulang belakang (59,6%) dan pelvis (16,3%), diikuti oleh femur (9,9%), kosta dan sternum (7,8%) serta humerus (5,0%). Pada *X-ray* sebagian besar ditemukan lesi litik (66%), sklerotik (21%) serta campuran litik dan sklerotik (12,8%).¹⁴

Sebuah analisis retrospektif dari 4.768 pasien, mengidentifikasi gejala pada pasien KNF, didapatkan keluhan massa di leher sebesar (75,8%), keluhan hidung (73,4%), keluhan telinga (62,4%), sakit kepala (34,8%), diplopia (10,7%), *numbness* pada wajah (7,6%), penurunan berat badan (6,9%), dan trismus (3,0%). Keluhan yang muncul pada pasien usia muda pada umumnya sama dengan keluhan pada pasien usia dewasa. Akan tetapi dengan sifat keluhan hidung dan telinga yang tidak spesifik mengakibatkan mayoritas pasien KNF datang dan terdiagnosis ketika tumor telah mencapai stadium lanjut.⁴

5. Diagnosis

Diagnosis KNF dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis seperti yang tersebut di atas dan diikuti pemeriksaan hidung (rinoskopi anterior dan posterior), serta dilengkapi dengan pemeriksaan nasofaringoskopi fiber optik dan jika adanya kecurigaan tumor maka dapat dilakukan biopsi nasofaring untuk pemeriksaan histopatologi. Biopsi dapat dilakukan dengan bius lokal dengan panduan nasofaringoskopi, apabila hasil biopsi negatif dapat diulang dan bila perlu biopsi dilakukan dengan bius umum. Stadium KNF ditetapkan berdasarkan gejala, dilengkapi dengan pemeriksaan *Computed Tomography Scan* (CT Scan) nasofaring, foto dada, *Ultrasonography* (USG) abdomen *upperlower* dan foto tulang (*bonesurvey*).¹⁵

6. Klasifikasi Histologis

Secara mikroskopis tumor pada nasofaring 85% adalah jenis tumor ganas. *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan KNF menjadi tiga tipe: Tipe I karsinoma sel skuamosa dengan keratinisasi dan adanya jembatan interseluler, hampir sama dengan keganasan lain yang ditemukan disaluran nafas atas dan karsinoma epidermoid kepala dan leher. Tipe II karsinoma sel skuamosa nonkeratinisasi termasuk karsinoma epidermoid nonkeratinisasi dengan

diferensiasi baik sampai buruk, karsinoma transisional, pada jenis ini sel-selnya menunjukkan gambaran sel skuamous yang belum sempurna. Tipe III karsinoma tidak terdiferensiasi, sel tumor terlihat memiliki inti sel yang hiperkromatis dan batas sel yang tidak jelas.^{4,16} Kejadian KNF tipe III pada daerah endemik KNF dapat mencapai 95% dengan angka kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 65%. Di Amerika Utara kejadian KNF tipe I (25%), tipe II (12%) dan tipe III (63%).^{4,16,17}

Tipe I lebih sering di temukan pada penderita dengan usia lanjut, sedangkan untuk anak dan dewasa muda lebih cenderung terjadi karsinoma nasofaring tipe III dan sedikit tipe II. Tipe II dan III berkaitan dengan proses terjadinya metastase jauh namun kedua tipe ini lebih mudah dikontrol karena lebih bersifat radiosensitif sehingga memiliki prognosis yang lebih baik di bandingkan dengan tipe I.^{12,17}

7. Stadium Klinis

Sistem klasifikasi dan stadium pada karsinoma nasofaring pada saat ini menggunakan sistem yang dikeluarkan oleh *American Joint Committee on Cancer Staging* (AJCC) edisi ke 7 tahun 2010. Dibawah ini merupakan pembagian stadium karsinoma dan sistem klasifikasi stadium karsinoma nasofaring menurut AJCC tahun 2010.^{4,9}

Tabel 1. Sistem klasifikasi stadium KNF menurut AJCC edisi ke 7 tahun 2010

Tumor Primer Nasofaring(T)

T1 : Tumor terbatas pada nasofaring atau meluas ke orofaring dan atap rongga hidung tanpa perluasan ke ruang parafaringeal

T2 : Tumor meluas ke parafaring

T3 : Tumor meluas ke struktur tulang dasar tengkorak dan atau sinus paranasal

T4 : Tumor meluas sampai ke intrakranial dan atau adanya keterlibatan saraf karnialis, hipofaring, mata, atau dengan perluasan ke fossa intratemporal atau ruang mastikator

Limfonodi Regional (N)

NX Limfonodi regional tidak dapat dinilai

N0 Tidak ada metastasis limfonodi regional

N1 Metastasis unilateral dengan nodus ≤ 6 cm, diatas fossa supraklavikula dan atau unilateral atau bilateral limfonodi retrofaringeal ≤ 6 cm

N2 Metastasis limfonodi bilateral dengan ukuran ≤ 6 cm, di atas fossa supraklavikula

- N3 Metastasis nodus ukuran > 6 cm, tidak ada perluasan ke fossa supraklavikula
 N3a Metastasis nodus ukuran 6 cm
 N3b Perluasan sampai ke fossa supraklavikula

Metastasis Jauh (M)

- M0: Tidak terdapat metastasis jauh
 M1: Terdapat metastasis jauh

Tabel 2. Pembagian stadium KNF menurut AJCC 2010

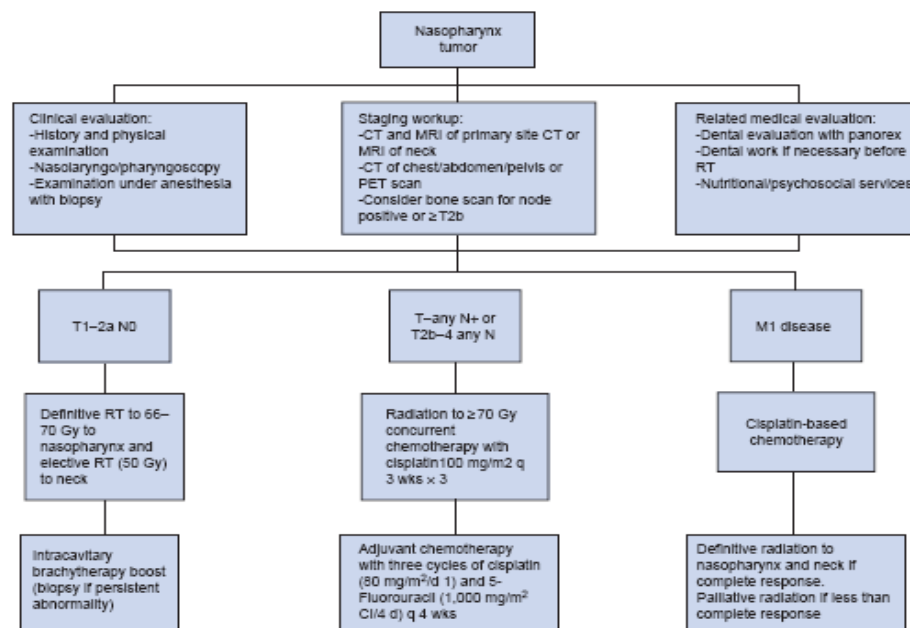
Stadium	Keterangan
0	T1s N0 M0
I	T1N0M0
II	T1 N1 M0 atau T2 N0 M0 atau T2 N1 M0
III	T1 N2 M0 atau T2N2M0 atau T3N0M0 atau T3N1M0 atau T3 N2 M0
IVA	T4 N0 M0 atau T4 N1 M0 atau T4 N2 M0
IVB	T apapun, N3M0
IVC	T apapun, N apapun, M1

8. Penatalaksanaan

Kanker nasofaring yang terletak di dekat struktur penting dan mempunyai sifat infiltratif, maka pembedahan dari tumor primer sangatlah membahayakan. KNF mempunyai sifat radiosensitif, dengan demikian radioterapi telah menjadi modalitas pengobatan utama selama beberapa dekade baik dengan kemoterapi atau sebagai terapi tunggal. Pada tabel 3 menunjukkan alur penatalaksanaan karsinoma nasofaring. Radioterapi meskipun efektif tetapi juga menghasilkan komplikasi yang tidak diinginkan antara lain dapat mempengaruhi struktur sekitar nasofaring. Struktur ini membatasi jumlah radiasi yang dapat dikirim ke tumor primer di nasofaring dan dapat memicu terjadinya keganasan akibat terinduksi oleh radioterapi. Munculnya kanker kepala leher yang terinduksi radiasi pada KNF di mungkinkan akibat paparan dosis tinggi radiasi pada daerah kepala dan leher serta kemungkinan adanya peningkatan harapan hidup pada pasien dengan KNF yang mendapatkan radioterapi^{4,19,22}

Terapi radiasi juga diberikan ke daerah leher karena tingginya kejadian keterlibatan limfonodi tersembunyi dan dengan melakukan pengendalian lokoregional untuk mencegah terjadinya metastasis jauh. Penggunaan metode

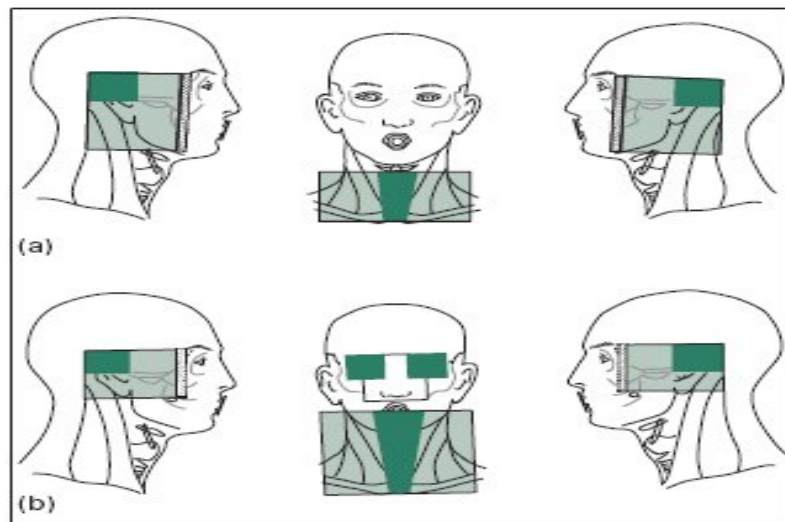
radiasi konvensional dengan dua dimensi radioterapi untuk KNF biasanya dimulai dengan bidang lateral yang luas berlawanan *faciocervical* yang mencakup tumor primer dan limfatik leher bagian atas dalam satu volume, sesuai dengan bidang servikal anterior letak rendah untuk limfonodi leher bagian bawah seperti ditunjukkan pada gambar 2.¹¹ Pada metode konvensional radioterapi ini memiliki keterbatasan dimana dosis radioterapi yang menuju ke tumor primer tidak maksimal dan organ disekitar tumor yang dilalui radiasi mendapatkan dosis yang sama bahkan lebih besar.^{4,11}



Tabel 3. Alur penatalaksanaan KNF.¹⁹ (Hu K *et al* 2014)

Untuk KNF stadium I dan II, daerah-daerah yang harus menerima penyinaran diantaranya adalah seluruh nasofaring, seluruh sfenoid dan basis oksiput sinus kavernosus, basis kranii yang minimal luasnya 7 cm² meliputi foramen ovale, kanalis karotikus dan foramen jugularis lateral. Setengah belakang kavum nasi, sinus etmoid posterior, 1/3 posterior orbita, 1/3 posterior sinus maksila, fossa pterygoidea, dinding lateral dan posterior faring setinggi fossa midtonsilar, kelenjar retrofaringeal, kelenjar servikalis bilateral termasuk jugular posterior, spinal aksesori dan supraklavikular. Gambar 2 menunjukkan area dan batas batas pada radioterapi KNF.^{11,18,}

Pada KNF dengan perluasan ke kavum nasi atau orofaring (T3), maka seluruh kavum nasi dan orofaring harus dimasukkan dalam lapangan radiasi. Apabila perluasan melalui dasar tengkorak sudah mencapai rongga kranial, batas atas dari lapangan radiasi terletak di atas fossa pituitary. Apabila penyebaran tumor sampai pada sinus etmoid dan maksila atau orbita, seluruh sinus atau orbita harus disinari. Kelenjar limfe submental dan oksipital secara rutin tidak termasuk, kecuali apabila ditemukan limfadenopati servikal yang masif atau metastase ke kelenjar submaksila.^{11,18}



Gambar 2. Batas medan radioterapi pada KNF.¹¹ (Tobias J. *et al*, 2015) A. fase awal radioterapi dengan 40 Gy dalam 4 minggu. B. Fase kedua radioterapi 60 Gy dalam 6 minggu.

Secara garis besar, batas-batas lapangan penyinaran adalah batas atas meliputi basis kranii, sella tursika termasuk dalam lapangan radiasi, batas depan terletak dibelakang bola mata dan koana, batas belakang tepat dibelakang meatus akustikus eksterna, kecuali bila terdapat pembesaran kelenjar maka batas belakang harus terletak 1 cm di belakang kelenjar yang teraba, batas bawah terletak pada tepi atas kartilago tiroidea, batas ini berubah bila didapatkan pembesaran kelenjar leher, yaitu 1 cm lebih rendah dari kelenjar yang teraba. Lapangan ini mendapat radiasi dari kiri dan kanan penderita. Pada penderita dengan kelenjar leher yang sangat besar sehingga metode radiasi di atas tidak dapat dilakukan, maka radiasi diberikan dengan lapangan depan dan belakang. Batas atas mencakup seluruh basis kranii, batas bawah adalah tepi bawah klavikula, batas kiri dan kanan adalah 2/3 distal klavikula atau mengikuti besarnya kelenjar. Kelenjar supra klavikula

serta leher bagian bawah mendapat radiasi dari lapangan depan, batas atas lapangan radiasi ini berimpit dengan batas bawah lapangan radiasi untuk tumor primer.^{4,11,18}

Secara umum, dosis radiasi yang diberikan kepada tumor primer nasofaring di kisaran 65-75 Gy dan jika ada keterlibatan limfonodi maka dosis radiasi yang diberikan pada limfonodi leher sebesar 65 sampai 70 Gy. Untuk radiasi elektif leher dengan limfonodi negatif atau N0, dosis yang diberikan adalah 50 sampai 60 Gy. Terapi ini telah berhasil mengendalikan tumor T1 dan T2 di antara 75% sampai 90% kasus, dan tumor T3 dan T4 di 50% sampai 75% dari kasus. Kontrol limfonodi leher dicapai pada 90% pasien dengan N0 dan N1, tetapi menurun pada N2 dan N3 menjadi 70%. Terkadang untuk tumor T1 dan T2, penggunaan dosis booster pada brakhiterapi intrakavitas telah terbukti meningkatkan kontrol tumor sebesar 16%, meskipun pembedahan radiasi stereotatik juga telah digunakan untuk pengiriman dosis booster, penggunaan hipofraksinasi dihubungkan dengan kejadian efek samping yang tidak diinginkan akan tetapi lebih baik digunakan pada kontrol tumor yang persisten ataupun yang berulang.⁷

Penggunaan radioterapi tiga dimensi dan intensitas termodulasi radioterapi (IMRT) memberikan manfaat terhadap radioterapi KNF dengan meningkatkan dosis pada tumor primer dan menurunkan dosis radioterapi yang mengenai jaringan dan organ sekitar. Kelebihan dari metode radiasi IMRT yaitu memiliki kemampuan untuk memberikan ketepatan yang tinggi radioterapi terhadap target, terutama ketika target volume melapisi struktur sekitar seperti batang otak dan sumsum tulang belakang, serta memiliki kemampuan sebagai terapi limfonodi primer dan regional dalam satu volume sehingga dapat menghindari dosis yang tidak diinginkan terhadap jaringan dan organ di antara tumor primer dan limfonodi leher tersebut.⁷

C. Radioterapi

Radiasi dan radioaktivitas telah ditemukan lebih dari 100 tahun yang lalu. Sejak itu, radiasi telah menjadi aspek penting dalam pengobatan kanker. Lebih dari separuh dari semua penderita kanker akan mendapatkan radiasi sebagai

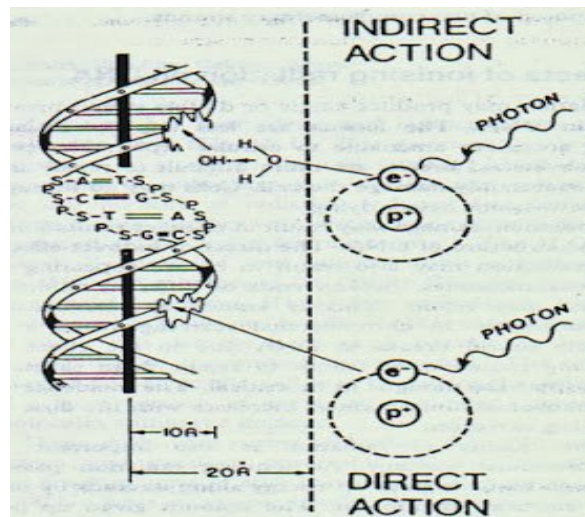
bagian dari pengobatan kanker.²⁰ Radiasi onkologi memainkan peran penting dalam pengobatan kanker kepala dan leher, baik terapi definitif maupun tambahan (adjuvan). Radiasi merupakan modalitas penting dan memiliki pengaruh besar baik dari segi kelangsungan hidup dan toksisitas bagi pasien.⁷

1. Radiobiologi

Radiobiologi menjelaskan efek radiasi pengion pada sel. Prinsip radiobiologi merupakan dasar pengobatan dengan radioterapi dengan menerapkan pengetahuan tentang efek yang ditimbulkan oleh radiasi terhadap sel ataupun jaringan sekitarnya. Radiasi pengion menginduksi kematian sel melalui kerusakan DNA.⁷ Radioterapi adalah metode pengobatan penyakit-penyakit keganasan dengan menggunakan sinar pengion, bertujuan untuk mematikan sel-sel tumor sebanyak mungkin dan memelihara jaringan sehat di sekitar tumor agar tidak menderita kerusakan terlalu berat. Radiasi adalah energi yang dibawa oleh gelombang atau aliran partikel yang bekerja dengan cara merusak gen (DNA) dalam sel. Gen mengontrol bagaimana sel-sel tumbuh dan membelah. Ketika radiasi merusak gen dari sel kanker, sel tersebut tidak dapat tumbuh dan membelah lagi. Seiring waktu, sel tersebut akan mati. Ini berarti radiasi dapat digunakan untuk membunuh sel-sel kanker dan menyusutkan tumor.²⁰

Kerusakan DNA (*Deoxyribo Nuclei Acid*), terjadi ketika radiasi berinteraksi langsung dengan untai DNA atau ketika radiasi berinteraksi dengan molekul air dengan kerusakan DNA sekunder seperti pada gambar 3. Efek radiasi pada sel bisa secara langsung (*direct*) ini terjadi setelah lintasan sinar pengion secara langsung memapar inti sel yang mengakibatkan kerusakan tau defek DNA. Kerusakan ini dapat mengenai rantai DNA tunggal (*single strand brake*) atau rantai DNA ganda (*Double strand brake*). Molekul DNA yang rusak tersebut bila tidak dapat diperbaiki akan mengalami fragmentasi dan sel akan mengalami kecacatan dan akan membentuk klon sel baru atau transformasi sel yang mengarah terbentuknya kanker. Hal ini yang diduga munculnya keganasan paska radiasi. Sedangkan untuk efek radiasi secara tidak langsung dalam merusak DNA (*indirect*) ini terjadi akibat radiasi berinteraksi dengan atom atau molekul air (H₂O) dan molekul oksigen (O₂) di sekitar DNA. Molekul air yang berinteraksi dengan radiasi pengion akan terionisasi menghasilkan radikal bebas seperti ion H⁺

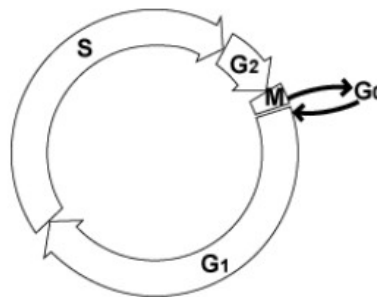
dan OH^- yang sangat reaktif. Radiasi pada jaringan dapat menimbulkan ionisasi air dan elektrolit dari cairan tubuh baik intra maupun ekstra seluler, sehingga timbul radikal bebas ion H^+ dan OH^- yang bersifat sangat reaktif dan tidak stabil. Ion itu dapat bereaksi dengan molekul DNA dalam kromosom, sehingga dapat terjadi rantai ganda DNA pecah (*double strand break*), perubahan *cross-linkage* dalam rantai DNA (*single strand break*) dan perubahan *base* yang menyebabkan degenerasi atau kematian sel. Pada kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki maka sel akan mengalami apoptosis, sedangkan pada sel yang masih bertahan hidup akan mengadakan reparasi kerusakan DNA atau juga dapat mengalami mutasi, kerusakan kromosom dan ketidak stabilan gen. Kemampuan reparasi kerusakan pada sel kanker lebih rendah dari pada sel normal.^{7,18}



Gambar 3. Efek radiasi pada rantai DNA (Duvvuri U, *et al* 2014)

Untuk memahami bagaimana radiasi bekerja sebagai pengobatan, perlu kiranya mengetahui siklus hidup sel normal. Pemahaman terhadap siklus proliferasi sel sangat penting guna memahami kerusakan DNA karena radioterapi dan kaitannya dengan metode pengobatan pada kanker. Setiap sel dalam menjalankan hidupnya melakukan aktivitas yang disebut siklus proliferasi sel. Siklus sel berjalan melalui 5 tahap, salah satunya adalah pembelahan sel. Ketika sel memisah, atau membelah menjadi dua sel, itu disebut mitosis seperti pada gambar 4. Pada fase G1 atau fase pertumbuhan 1 yaitu fase antara mitosis (M) sampai sintesis (S) dalam fase ini terjadi persiapan sintesis sampai ke sintesis

DNA, pada fase S yaitu fase akhir G1 dalam fase ini terjadi sintesis DNA, fase G2 atau fase pertumbuhan 2 yaitu fase antara S dan M yang merupakan pasca sintesis DNA sampai fase mitosis. Sedangkan fase M atau fase mitosis pada fase ini terjadi penggandaan sel. Terdapat fase sel yang tidak dalam keadaan mitosis yang disebut fase G0 atau *quiescent*. Pada fase G2 sampai M adalah fase paling radiosensitif, sedangkan fase G1 sampai S dan G0 adalah paling radioresisten. Waktu antara mitosis ke mitosis berikutnya dinamakan satu siklus proliferasi sel. Fase S biasanya berlangsung 6-8 jam, fase M kurang dari satu jam, Fase G2 antara 2-4 jam dan fase G1 antara 1-8 jam. Waktu total yang diperlukan dalam satu siklus sel memerlukan 10-12 jam.²⁰



Gambar 4. Siklus sel normal.²⁰ (American Cancer Society, 2013)

Keterangan :

G0: Sel istirahat setelah membelah dan bekerja normal dalam tubuh

G1: RNA dan protein dibuat untuk proses pembelahan

S : Sintesis (DNA dibuat untuk sel baru)

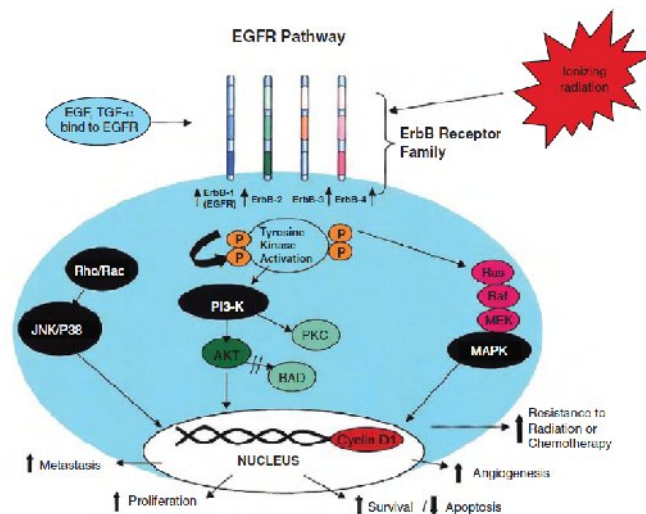
G2 : Pembuatan komponen untuk mitosis

M : Mitosis (sel membelah menjadi dua sel)

Fase siklus sel penting dalam pengobatan kanker karena biasanya radiasi membunuh sel-sel yang aktif membelah terlebih dahulu. Radiasi tidak bekerja dengan cepat pada sel-sel yang dalam tahap istirahat (G0) atau sel yang lebih sedikit membelah. Jumlah dan jenis radiasi yang mencapai sel dan kecepatan pertumbuhan sel mempengaruhi seberapa cepat sel akan mati atau rusak. Istilah radiosensitif menggambarkan seberapa besar kemungkinan sel tersebut akan rusak oleh radiasi.²⁰

Sel-sel kanker cenderung membagi dengan cepat dan tumbuh di luar kendali. Radioterapi tidak hanya membunuh sel-sel kanker yang sedang membelah, tetapi juga mempengaruhi sel-sel jaringan normal yang sedang membelah. Kerusakan sel-sel normal menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Radioterapi berada dalam keseimbangan antara menghancurkan sel-sel kanker dan meminimalkan kerusakan pada sel-sel normal. Radiasi tidak selalu membunuh sel kanker atau sel-sel normal dengan segera.²⁰ Tingkat dan kemampuan sel untuk perbaikan diri berbeda untuk berbagai jenis sel. Secara umum, sel yang tumbuh dengan cepat lebih rentan terhadap kerusakan dari radiasi (proses pembelahan sel membuat DNA lebih rentan terhadap radioterapi). Secara umum, jaringan normal memiliki kapasitas yang lebih besar untuk perbaikan DNA daripada jaringan kanker.⁷

Kemampuan sel untuk memperbaiki DNA telah memunculkan istilah radiosensitif dan radioresisten. Prinsip dasarnya adalah bahwa beberapa jenis sel tumor memiliki sedikit kemampuan perbaikan dan bahkan mati cepat pada radiasi dosis rendah. Di sisi lain, tumor radioresisten, memiliki kemampuan untuk memperbaiki DNA, yang membuat mereka lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami kematian sel dari kerusakan radiasi.⁷ Radiasi membutuhkan berhari-hari atau bahkan berminggu-minggu pengobatan untuk mengakibatkan sel mulai sekarat, dan mereka dapat dalam kondisi sekarat selama berbulan-bulan setelah perawatan berakhir. Untuk alasan ini, pengobatan radiasi dapat memiliki efek samping yang mungkin tidak terlihat sampai lama setelah pengobatan selesai.²⁰



Gambar 5. Mekanisme yang terjadi pada sel yang mengalami radiasi

2. Metode Pemberian dan Dosis

Bentuk radiasi yang paling umum digunakan adalah photon, tetapi partikel lain juga dapat digunakan, termasuk elektron, proton, neutron, dan ion karbon. Sinar yang dipakai untuk radioterapi ada tiga jenis antara lain: 1. Sinar Alfa yang merupakan sinar korpuskuler atau partikel dari inti atom. Inti atom terdiri dari proton dan neutron, sinar ini tidak dapat menembus kulit dan tidak banyak dipakai dalam radioterapi. 2. Sinar Beta yang merupakan sinar elektron yang dipancarkan oleh zat radioaktif yang mempunyai energi rendah dengan daya tembusnya pada kulit terbatas 3-5 mm dan digunakan untuk terapi lesi yang superfisial. 3. Sinar Gamma yang merupakan sinar elektromagnetik atau photon dan dapat menembus tubuh. Daya tembusnya tergantung dari besar energi yang menimbulkan sinar itu. Makin tinggi energi atau makin tinggi voltase, makin besar daya tembus dan makin dalam letak dosis maksimalnya. Semua jenis radiasi bekerja melalui mekanisme dasar yang sama meskipun beberapa mekanisme pemberian berbeda. Untuk radiasi photon (biasanya hanya disebut sebagai radiasi), dihasilkan oleh akselerator linear. Pasien berbaring di atas meja dan akselerator linear berputar di sekitar pasien untuk memberikan radiasi. Untuk memastikan bahwa pasien tidak bergerak sementara radiasi sedang disampaikan, perangkat imobilisasi digunakan; untuk tumor kepala leher digunakan tutup kepala termoplastik seperti dalam gambar 6. Radioisotop yang dapat menghasilkan sinar yang dapat digunakan untuk radioterapi antara lain Caesium 137 yang menghasilkan sinar gamma, Cobalt 60 menghasilkan sinar gamma dan Radium 226 menghasilkan sinar alfa, beta, dan gamma.^{7,18,21}



Gambar 6. Model radioterapi KNF dengan tutup kepala termoplastik.²¹

Radiasi didefinisikan dalam istilah dosis. Dosis letal dan kemampuan reparasi kerusakan pada sel-sel kanker lebih rendah daripada sel-sel normal, sehingga akibat radiasi sel-sel kanker lebih banyak yang mati dan yang tetap rusak dibandingkan dengan sel-sel normal. Sel-sel yang masih tahan hidup akan mengadakan reparasi kerusakan DNA-nya masing-masing. Kemampuan reparasi DNA sel normal lebih baik dan lebih cepat dari sel kanker. Keadaan ini dipakai sebagai dasar untuk radioterapi pada kanker. Pada kongres Radiologi Internasional ke VIII tahun 1993, ditetapkan RAD (*Radiation Absorbed Dose*) sebagai banyaknya energi yang di serap per unit jaringan. Saat ini unit Sistem Internasional (SI) dari dosis yang di absorpsi telah diubah menjadi Gray (Gy) dan satuan yang sering dipakai adalah satuan centi gray (cGy). $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$, $1 \text{ rad} = 1 \text{ cGy} = 10^{-2} \text{ Gy}$. Definisi Gy adalah jumlah dosis energi yang diserap per satuan massa ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Dosis total untuk pengobatan kanker kepala leher adalah 60 sampai 66 Gy untuk radiasi adjuvan dan 70-74 Gy untuk radiasi definitif. Dosis total radiasi dibagi menjadi dosis yang lebih kecil yang disebut fraksi. Dosis untuk sebagian kecil dari radiasi biasanya antara 1,8 dan 2,0 Gy. Tujuan memberikan dosis total radiasi sebagai sejumlah fraksi yang lebih kecil adalah untuk mengambil keuntungan dari perbaikan jaringan normal terhadap kerusakan DNA. Untuk sebagian besar, jaringan normal memiliki kemampuan yang jauh lebih besar untuk perbaikan DNA dari sel-sel kanker. Jadi, jika kerusakan tersebut terjadi pada kedua sel, sel normal dan sel-sel kanker, jaringan normal akan memperbaiki diri sementara sel-sel kanker akan mati.^{7,18}

Interaksi antara dosis dan fraksi kadang-kadang disebut sebagai dosis setara/ekivalen radiobiologis. Perbedaan dalam perbaikan sel antara sel normal dan sel kanker diperbesar sejalan dengan radiasi yang diberikan selama periode waktu yang panjang. Hal ini memungkinkan untuk perbaikan profil toksisitas dan meminimalkan toksisitas pada jaringan normal. Pola fraksinasi yang paling umum adalah memberikan radiasi setiap hari (Senin sampai Jumat) dan disebut sebagai konvensional atau standar fraksinasi. Hipofraksinasi adalah pemberian kurang dari satu fraksi per hari. Hiperfraksinasi adalah pemberian lebih dari satu fraksi per hari. Sementara ada perbaikan DNA pada jaringan normal di antara waktu fraksi radiasi, ada juga perbaikan DNA sel kanker dan potensi pertumbuhan sel

kanker itu sendiri. Hiperfraksionasi biasanya hanya digunakan untuk pasien yang tidak bisa mendapatkan kemoterapi dan harus diperlakukan dengan radiasi saja. Prinsip utama untuk kepentingan hiperfraksionasi adalah bahwa pengurangan waktu perawatan keseluruhan seiring dengan peningkatan kontrol tumor, sebaliknya, ketika waktu perawatan keseluruhan diperpanjang, kontrol tumor menurun. Terapi radiasi biasanya disampaikan sekali sehari. Waktu pengobatan biasanya adalah 5 sampai 10 menit, dan seluruh sesi akan selesai dalam waktu sekitar setengah jam.⁷

3. Jenis metode penyinaran radioterapi

Pada saat ini ada tiga cara utama pemberian radioterapi, 1. Radiasi eksterna (teleterapi) yang sumber sinarnya berupa sinar-X atau radioisotop yang ditempatkan di luar tubuh, sinar diarahkan ke tumor yang akan diberi radiasi. Besar energi yang diserap oleh suatu tumor tergantung dari besarnya energi yang dipancarkan oleh sumber energi, jarak antara sumber energi dan tumor serta kepadatan massa tumor. Teleterapi atau radiasi eksternal umumnya diberikan secara *fraksional* dengan dosis 150-250 rad per kali, dalam 2-3 seri, dan diantara seri 1-2 atau 2-3 diberi istirahat 1-2 minggu untuk pemulihan keadaan penderita sehingga radioterapi memerlukan waktu 4-6 minggu.¹⁸ 2. Radiasi interna atau brachiterapi sumber energinya ditaruh di dalam tumor atau berdekatan dengan tumor didalam rongga tubuh. Ada beberapa jenis radiasi interna diantaranya *Interstitial* radioisotop yang berupa jarum ditusukkan ke dalam tumor, misalnya jarum radium atau jarum irridium, kemudian *Intracavitair internal radioterapi* yaitu pemberian radiasi dapat dilakukan dengan *after loading* yaitu suatu aplikator kosong dimasukkan ke dalam rongga tubuh ketempat tumor dan setelah aplikator letaknya tepat, baru dimasukkan radioisotop ke dalam aplikator itu. Untuk metode Instalasi larutan radioisotop disuntikkan ke dalam rongga tubuh, misal pleura atau peritoneum. 3. Metode Intravena larutan radioisotop disuntikkan ke dalam vena misalnya I 131 yang disuntikkan IV akan diserap oleh tiroid untuk mengobati kanker tiroid.^{7,18}

Sistem paling dasar untuk pemberian radiasi adalah 2D (dua dimensi) dan melibatkan perencanaan radiasi dari film x-ray polos. Untuk pemberian radiasi

2D, perencanaan radiasi CT *scan* tidak akan digunakan. Dalam pemberian radiasi 3D (tiga dimensi), dimensi ekstra ditambahkan ke perencanaan 2D, yaitu dengan menggabungkan data *imaging* dari CT *scan* digunakan untuk perencanaan radiasi. Perencanaan 3D memiliki keuntungan yaitu dapat secara akurat menghitung dosis radiasi struktur normal. Langkah berikutnya dalam evolusi radiasi onkologi adalah terapi radiasi intensitas-termodulasi (IMRT). IMRT meningkatkan pada perencanaan radiasi 3D dengan menggunakan beberapa “penembakan” (*beam*) radiasi (disebut sebagai *beamlets*) dari arah yang berbeda, yang semuanya berpotensi memiliki intensitas radiasi yang berbeda. IMRT memungkinkan dosis radiasi untuk “membelok” di sekitar struktur normal.⁷

4. Alat radioterapi pada karsinoma nasofaring

Radioterapi sebagaimana disampaikan diatas adalah metode pengobatan kanker dengan menggunakan sinar pengion, bertujuan untuk mematikan sel tumor sebanyak mungkin dan memelihara jaringan sehat di sekitarnya agar tidak menderita kerusakan yang berat. Radioterapi sampai saat ini masih merupakan pilihan utama pengobatan KNF, bahkan dapat merupakan pengobatan tunggal pada KNF stadium dini. Pertimbangan pemilihan radiasi sebagai pengobatan pilihan utama karena secara histopatologi kebanyakan KNF (75%-95%) dari jenis karsinoma tanpa differensiasi (WHO 3) dan karsinoma tanpa keratinisasi (WHO 2) yang tergolong radiosensitif apalagi pada stadium awal. Pertimbangan lainnya adalah letak anatomi nasofaring yang sulit dilakukan pembedahan secara radikal untuk tujuan kuratif.^{11,18} Alat dan teknik radioterapi pada nasofaring sering menggunakan jenis sinar X dan sinar gama. Sinar X merupakan sinar yang dibangkitkan oleh generator. Pesawat yang sering digunakan di indonesia adalah Cobalt⁶⁰ dan Linac (*linear accelerator*). Cobalt merupakan radioisotop buatan yang memancarkan radiasi sinar Y dengan kekuatan energi sebesar 1,25 Megavolt. Sinar Y adalah sinar elektromagnetik atau foton yang dapat menembus jaringan tubuh dan jika semakin besar energinya atau voltasenya maka semakin besar daya tembus ke dalam tubuh dan semakin tinggi dosis yang mencapai ke sel tumornya. Linac adalah pesawat radioterapi dengan daya tembus lebih besar yang menghasilkan sinar foton dengan tenaga 4-10 megavolt. Jenis pesawat ini lebih

baik karena daya tembusnya lebih besar sehingga efek samping yang timbul pada kulit lebih ringan.^{18,20}

5. Respon karsinoma nasofaring terhadap radioterapi

Respons sel kanker terhadap radioterapi memperlihatkan adanya perbedaan. Sel kanker yang mempunyai respons tinggi disebut radiosensitif, yang respons rendah disebut radioresisten, sedangkan yang berada diantaranya disebut radioresponsif. Pada KNF respon ini dinilai dari perubahan volume kelenjar getah bening leher dan tumor primer di nasofaring. Penilaian respons ini dilakukan berdasarkan kriteria WHO, yaitu respons lengkap apabila tumor menghilang 100%, respons sebagian bila tumor mengecil 50% sampai dengan kurang 100%, tidak ada respons apabila tumor mengecil kurang dari 50% atau tetap dan progresif atau bila timbul tumor baru.²⁰

6. Toksisitas

Radiasi memiliki beberapa efek samping dan toksisitas, beberapa di antaranya terjadi selama pengobatan (akut) dan terjadi dalam periode bulanan sampai tahunan setelah terapi (laten). Selama radiasi, 2 minggu pertama biasanya dilalui tanpa banyak kesulitan. Setelah selesai radiasi, efek samping perlahan mereda. Minggu pertama postradiasi merupakan waktu yang sulit dengan perbaikan moderat di rasa nyeri dan efek samping lainnya sampai sekitar 2 minggu. pasien mulai merasakan beberapa perbaikan nyata dalam toksisitas, dan ini terus berlanjut selama beberapa minggu ke depan. Salah satu efek samping yang paling umum adalah xerostomia (mulut kering) yaitu kerusakan pada kelenjar ludah. Xerostomia kadang-kadang merespon terhadap pilocarpine (Salagen). Seringkali pasien perlu untuk membawa sebotol air karena mengalami kesulitan menelan makanan kering. Beberapa efek samping laten yang berkembang dalam periode bulanan dan bahkan tahunan setelah radiasi ini adalah hipotiroidisme, fibrosis leher, stenosis arteri karotis, osteoradionekrosis, dan disfagia.^{7,18}

D. Kanker kepala leher yang terinduksi radioterapi

Kanker kepala leher yang terinduksi oleh radioterapi didefinisikan sebagai tumor yang muncul di daerah yang terpapar radiasi tumor primer, secara histologi berbeda dari tumor primer atau berbeda dari *undifferentiated carcinoma* pada karsinoma nasofaring, dan muncul antara periode 3 tahun atau lebih setelah terapi radiasi.⁶ Menurut Wei *et al* (2012), kriteria terjadinya sarkoma kepala leher akibat terinduksi radiasi antara lain: 1. Tumor muncul di daerah atau bidang yang terkena radiasi, 2. Terdapat bukti bahwa tumor primer dibedakan secara histopatologi dari tumor akibat induksi radiasi, 3. Tidak ada bukti bahwa adanya tumor baru pada saat radioterapi, 4. Timbulnya tumor pada fase laten setelah radioterapi.²² Menurut Abrigo *et all* (2009), rata - rata rentang waktu terdiagnosis sebagai kanker yang terinduksi oleh radiasi dari terapi radiasi adalah berbeda antara jenis tumor yaitu 12,6 tahun dengan rentan 3 sampai 30 tahun. Karsinoma sel skuamosa rata rata muncul 12,5 tahun, sarkoma muncul pada 8,8 tahun sedangkan karsinoma sel skuamosa pada rongga mulut dan faring muncul pada rentan waktu 7,7 tahun dan karsinoma sel skuamosa pada telinga sekitar 21 tahun.⁶

Insidens kanker primer kedua pada keganasan kepala leher secara signifikan lebih tinggi pada pasien usia diatas 50 tahun dengan 37% mengalami peningkatan risiko setelah terapi radiasi. Di china sebagian besar pasien dengan kanker didiagnosis pada populasi usia > 50 tahun.²³

Secara kasar dilaporkan bahwa perkembangan tumor primer kedua (*second primary tumors*) kepala leher setelah radioterapi adalah sekitar 10% sampai 20%. Dalam beberapa penelitian didapatkan 17,6 % tumor primer kedua pada karsinoma sel skuamosa laring yang muncul sekitar 68% setelah 5 tahun atau lebih pascaradioterapi. Kong *et al*(2006) menyebutkan bahwa pada penderita kanker nasofaring WHO tipe III didapatkan insidensi kanker primer kedua (*second primary tumors*) sebesar 5,2% dan yang berhubungan dengan radiasi sebesar 1,8%. Penggunaan intensitas-termodulasi radioterapi pada terapi KNF mungkin memiliki efek yang cukup besar terhadap kejadian tumor primer kedua. Meskipun intensitas-termodulasi radioterapi tersedia kontrol lokal dalam pengobatan KNF primer, penggunaan bidang yang lebih luas mengarah pada peningkatan total volume yang menerima radiasi (kebanyakan dosis rendah),

sehingga berpotensi dua kali lipat kejadian radiasi keganasan dibandingkan dengan radioterapi konvensional, dari sekitar 1% menjadi 1,75% untuk pasien yang bertahan selama 10 tahun.⁸

Secara prespektif radiologi, tidak ada perbedaan antara karsinoma sel skuamosa yang terinduksi radioterapi dengan KNF berulang atau karsinoma sel skuamosa yang bukan karena induksi radioterapi. Yang dapat membedakannya adalah lokasi ditemukannya, KNF yang berulang, tumor muncul masih di daerah tumor primer yang pertama tetapi karsinoma sel skuamosa akibat induksi radioterapi muncul diluar tumor primernya.⁶

Regio yang paling sering terjadi tumor yang terinduksi radioterapi pasca radioterapi KNF adalah daerah maksila yang terdiri atas sinus maksila, prosesus alveolaris, palatum dan rongga hidung, daerah rongga mulut termasuk orofaring dan hipofaring, daerah liang telinga, nasofaring, sinus sfenoid dan terakhir otak. Tumor yang terinduksi akibat radioterapi KNF yang sering muncul adalah karsinoma sel skuamosa dan sarkoma dimana kedua jenis tumor ini sering terjadi di daerah yang terpapar dosis tinggi dari radioterapi KNF seperti di daerah maksilaris dan daerah lidah sedangkan pada dosis rendah muncul di daerah liang telinga.^{5,6}

Kejadian tumor akibat terinduksi radioterapi KNF di daerah maksila adalah tipe karsinoma sel skuamosa dan sarkoma, dan daerah rongga mulut, orofaring, hipofaring, dan daerah liang telinga yang terpapar dengan dosis rendah pada radioterapi KNF adalah tipe karsinoma sel skuamosa saja. KNF tipe *undifferentiated* memiliki peningkatan resiko terhadap karsinoma di daerah saluran aerodigestif setelah radioterapi.⁶ Dalam penelitian terbaru kejadian karsinoma sel skuamosa kepala leher setelah radiasi KNF sekitar 0,55% sampai 1,0 %, menurut Chan *et al* (2013) dari 3204 pasien yang didiagnosis sebagai KNF dan diterapi dengan intensitas-termodulasi radioterapi insidensi kejadian karsinoma sel skuamosa setelah terapi radiasi sebesar 0,75%, kejadiannya dilaporkan meningkat setelah mendapatkan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi.²⁴ Salah satu regio yang sering muncul keganasan karsinoma sel skuamosa sekunder pascaradioterapi adalah telinga. Pada umumnya, keganasan dari telinga, yang meliputi keganasan dari pinna, liang telinga, telinga tengah dan tulang temporal

angka kejadiannya jarang, diperkirakan satu per satu juta penduduk per tahun. Insiden keganasan telinga timbul pada pasien pasca-iradiasi untuk KNF tampaknya lebih tinggi dari populasi umum.⁵ Lim *et al*(2000) melaporkan 18 pasien yang mengalami keganasan pada liang telinga dan tulang temporal dimana 15 pasien (83%) adalah karsinoma sel skuamosa dan 7 pasien (39%) dari 18 pasien merupakan berhubungan dengan terapi radiasi pada KNF, dan 3 pasien (17%) merupakan sarkoma.²⁵

Dosis radioterapi pada KNF sebesar 66 Gy atau lebih dapat mengakibatkan keganasan tipe sarkoma di regio maksila (keganasan tipe sarkoma dapat muncul akibat radiasi dosis tinggi di atas 55 Gy).⁶ Data epidemiologi di China dari tahun 1960 sampai 2010 menunjukkan adanya peningkatan kejadian sarkoma di kepala dan leher yang merupakan akibat terinduksi oleh radioterapi dari 0,06 % menjadi 0,17%. hal ini dapat terjadi diduga akibat dosis radioterapi dan metode pemberiannya dimana dosis radioterapi pada KNF dengan rentang 60 Gy sampai 66 Gy dan dosis ini lebih besar dari 55 Gy yang merupakan batas dosis aman pada sel normal.²²

E. Metode Terkini Radiasi dalam Menurunkan Komplikasi

Dalam perkembangan terapi radiasi selain dengan metode terapi radiasi intensitas-termodulasi (IMRT) juga terdapat beberapa metode yang digunakan untuk meningkatkan hasil terapi pada kanker kepala leher. Beberapa metode terkini yang digunakan antara lain dengan metode penggabungan pencitraan seperti *PET-Scan*, terapi proton, dan radiasi pembedahan (*radiosurgery*). Dalam perkembangan radiasi dengan menggunakan PET-Scan dalam beberapa penelitian menyimpulkan bahwa adanya peningkatan ketepatan target kanker di daerah orofaring dan keterbatasan paparan pada jaringan normal disekitar sel kanker dibandingkan dengan metode radiasi dengan menggunakan CT ataupun MRI, sehingga dapat disimpulkan bahwa metode radiasi yang didasarkan dengan pencitraan PET-Scan selama 3 tahun didapatkan rata-rata angka ketahanan hidup selama 5 tahun sangat memuaskan.⁷

Selain itu, radiasi dengan proton merupakan perkembangan radiasi yang mungkin dapat dilakukan dalam bidang onkologi-radiasi. Perbedaan yang

mendasar penggunaan radiasi proton dibandingkan dengan radiasi photon adalah distribusi dosis pada jaringan normal. Radiasi menggunakan photon akan mengalami kehilangan energi secara perlahan saat melewati atau menembus jaringan dan energi yang tertinggal akan tersimpan pada sel tumor dan juga pada jaringan normal baik di sisi depan ataupun belakang dari jaringan tumor. Radiasi menggunakan proton akan mengalami sedikit sekali kehilangan energi sampai mencapai kedalaman tertentu pada suatu titik semua energi akan dilepaskan sekaligus sehingga jaringan di sebelah bawah atau distal dari titik ini terhindar dari dosis radiasi hal ini sangat memungkinkan sinar proton ditargetkan pada jaringan tumor dan hanya sedikit dosis yang mengenai struktur normal disekitar jaringan tumor sehingga meminimalkan efek pada jaringan normal. Bahkan dalam sebuah penelitian pada 29 kasus orofaringeal tumor kepala leher yang diterapi dengan sinar proton menunjukkan adanya kontrol lokal dan toksisitas yang baik.⁷

Perkembangan lain dibidang radiasi onkologi adalah pembedahan secara radiasi (*Radiosurgery*) dimana pada pembedahan dengan radiasi memiliki kemiripan dengan terapi radiasi intensitas-termodulasi (IMRT) dalam pengiriman photon radiasi, satu-satunya perbedaan antara konvensional radiasi dan radiosurgery adalah dalam *imobilisasi* pasien dan teknik verifikasi gambar. *Radiosurgery* membutuhkan *imobilisasi* yang sangat ketat dan keselarasan teknik yang memungkinkan untuk radiasi dosis tinggi untuk diberikan dengan cara yang sangat konformal. Ada beberapa teknik yang dapat digunakan untuk pengiriman *radiosurgery* termasuk diantaranya *Cyber Knife*, *Gamma Knife*, *Trilogy*, dan *True Beam*. Walaupun memiliki perbedaan akan tetapi pada prinsip kerjanya hampir sama yaitu memungkinkan *radiosurgery* memberikan dosis yang lebih tinggi per fraksi, yang memungkinkan untuk lebih sedikit dalam jumlah keseluruhan fraksi. *Radiosurgery* pada umumnya di bidang tumor kepala leher paling sering digunakan pada kasus kanker kepala leher yang berulang, dengan dosis 40 - 44 Gy dalam lima fraksi untuk pasien dengan kanker kepala leher berulang yang tidak memungkinkan untuk bedah penyelamatan (*salvage*).⁷

BAB III

RINGKASAN

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan kepala leher paling banyak di dunia dan merupakan endemik di Asia. Insidensinya 17,4 per 100.000 orang pertahun dengan usia tersering pada dekade ke 5 dan ke 6 dan sebagian besar mendapatkan terapi utama radiasi dengan atau tanpa kemoterapi tergantung pada stadiumnya.⁵ KNF memiliki sifat radiosensitif yang artinya radiosensitif menggambarkan seberapa besar kemungkinan sel tersebut akan rusak oleh radiasi.²⁰ hal ini dimungkinkan karena dalam karsinoma nasofaring memiliki tipe sel *undifferentiated* WHO tipe 3 dimana sel aktif mengalami pembelahan karena struktur dari sel yang tidak sempurna. Radiasi memiliki mekanisme kerja dengan cara merusak DNA sel terutama pada fase pembelahan dalam siklus sel. Radiasi bekerja dengan cara merusak gen (DNA) dalam sel dimana Gen mengontrol bagaimana sel-sel tumbuh dan membelah. Ketika radiasi merusak gen dari sel kanker, sel tersebut tidak dapat tumbuh dan membelah lagi. Seiring waktu, sel tersebut mati. Radiasi dapat digunakan untuk membunuh sel-sel kanker dan menyusutkan tumor.²⁰ Radiasi tidak bekerja dengan cepat pada sel-sel yang dalam tahap istirahat atau sel yang lebih sedikit membelah. Jumlah dan jenis radiasi yang mencapai sel dan kecepatan pertumbuhan sel mempengaruhi apakah dan seberapa cepat sel akan mati atau rusak.

Radioterapi tidak hanya membunuh sel-sel kanker yang sedang membelah, tetapi juga mempengaruhi sel-sel jaringan normal yang sedang membelah. Kerusakan sel-sel normal menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Radioterapi berada dalam keseimbangan antara menghancurkan sel-sel kanker dan meminimalkan kerusakan pada sel-sel normal. Radiasi tidak selalu membunuh sel kanker atau sel-sel normal dengan segera.^{18,20} Tingkat dan kemampuan sel untuk perbaikan diri berbeda untuk berbagai jenis sel. Secara umum, sel yang tumbuh dengan cepat lebih rentan terhadap kerusakan dari radiasi (proses pembelahan sel membuat DNA lebih rentan terhadap radiasi). Secara umum, jaringan normal memiliki kapasitas yang lebih besar untuk perbaikan DNA daripada jaringan kanker.⁷

Dosis total untuk pengobatan kanker kepala leher adalah 60 sampai 66 Gy untuk radiasi adjuvan dan 70-74 Gy untuk radiasi definitif. Dosis total radiasi dibagi menjadi dosis yang lebih kecil yang disebut fraksi. Dosis untuk sebagian kecil dari radiasi biasanya antara 1,8 dan 2,0 Gy. Tujuan memberikan dosis total radiasi sebagai sejumlah fraksi yang lebih kecil adalah untuk mengambil keuntungan dari perbaikan jaringan normal terhadap kerusakan DNA. Untuk sebagian besar, jaringan normal memiliki kemampuan yang jauh lebih besar untuk perbaikan DNA daripada sel-sel kanker. Jadi, jika kerusakan tersebut terjadi pada kedua sel, sel normal dan sel-sel kanker, jaringan normal akan memperbaiki diri sementara sel-sel kanker akan mati.

Dengan adanya kemajuan teknologi dalam persiapan untuk melakukan radioterapi pada pasien KNF dan kemajuan teknologi kedokteran dalam menegakkan diagnosa KNF sedini mungkin maka angka harapan hidup lima tahun dan prognosis pasien dengan KNF mengalami peningkatan yang dapat berakibat adanya kemungkinan terdeteksinya kanker kepala leher yang terinduksi radioterapi pada pasien pasca radioterapi KNF. Hal ini dimungkinkan adanya kegagalan yang dilakukan sel normal yang mengalami kecacatan dalam untai DNA pasca radioterapi sehingga terjadi mutasi akibat terbentuknya klon sel baru atau transformasi sel yang mengarah pada keganasan.

Kanker kepala leher yang terinduksi radioterapi insidensinya sekitar 10% sampai 20% dan pada pasca radioterapi KNF dengan WHO tipe 3 dilaporkan oleh Kong *et al* (2006) sebesar 5,2%. Kanker kepala leher yang terinduksi radioterapi di definisikan sebagai tumor yang muncul didaerah atau bidang yang terpapar radiasi tumor primer, terdapat perbedaan secara histopatologi dari tumor primer sebelum radioterapi, tidak ada bukti munculnya tumor selama periode radioterapi dan munculnya tumor pada fase laten setelah radioterapi. Berdasarkan beberapa penelitian jenis keganasan yang terinduksi radioterapi pada kepala leher adalah karsinoma sel skuamosa dan sarkoma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vaezi A, Grandis JR. *Head and neck tumor biology*. Dalam: Johnson JT, Rosen CA, editor. *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. hal. 1645-71.
2. Ridge JA, Glisson BS, Horwitz EM, Meyers MO. *Head and neck tumors*. Dalam: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman, LD. *Cancer management: a multidisiplinary approach*. New York: The Oncology Group; 2003. hal. 39-64.
3. Waes CV. *Molecular biology of squamous cell carcinoma*. Dalam: Snow Jr JB, Ballenger JJ, editor. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. Edisi ke-17. Ontario: BC Decker Inc; 2009. hal. 1018-25.
4. Wei WI, Chua DTT. *Nasopharyngeal carcinoma*. Dalam: Johnson JT, Rosen CA, editor. *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. hal. 1875-97.
5. Tay G, Tan HK, Thiagarajan A, Soo KC, Iyer NG. *Squamous cell carcinoma of the ear arising in patients after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 149-56.
6. Abrigo JM, King AD, Leung SF, Vlantis AC, Wong JKT, Tong MCF. *MRI of radiation-induced tumors of the head and neck in post-radiation nasopharyngeal carcinoma*. *Eur Radiol*. 2009; 19: 1197-205.
7. Duvvuri U, Kubicek GJ. *Principles of radiation oncology*. Dalam: Johnson JT, Rosen CA, editor. *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. hal. 1682-91.
8. Kong L, Lu JL, Hu C, Guo X, Wu Y, Zhang Y. *The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy*. American Cancer Society. 2006.
9. Ondrey FG, Wright SK. *Neoplasms of the nasopharynx*. Dalam: Snow Jr JB, Ballenger JJ, editor. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. Edisi ke-17. Ontario: BC Decker Inc; 2009. hal. 1102-11.
10. Roezin A, Adham M. *Karsinoma nasofaring*. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, editor. *Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala dan leher*. Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012. hal: 158-63.
11. Tobias J, Hochhauser D, *Cancer of the Head and Neck*. Dalam : *Cancer and its Management*. Edisi ke-7. Wiley Blackwell; 2015. hal: 158-76
12. Brennan B. *Nasopharyngeal carcinoma*. *Orphanet J Rare Disease*. 2006; 1: 23.
13. Adham M, Kurniawan NA, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan BI, Middeldorp MJ. *Nasopharyngeal carcinoma in*

- Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation.* Vol.31. Chin. J Cancer; 2012
14. Chong HS, Yunus MRM, Lum CL. *Mandibular metastasis from nasopharyngeal carcinoma.* Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 26 (2): 1820.
 15. Chan ATC, Teo PML, Johnson PJ. *Nasopharyngeal carcinoma.* Ann Oncol. 2002; 13: 1007-15.
 16. Lee KJ. *Carcinoma of the oral cavity, pharynx and esophagus,* Dalam : Essential otolaryngology head and neck surgery. Edisi ke-10. Mc Graw Hill Medical; 2012. hal. 716-19
 17. Jeyakumar A, Brickman TM, Doerr T. *Review of nasopharyngeal carcinoma.* Ear Nose Throat J. 2006; 85 (3): 168-70.
 18. Asroel H.A. *Penatalaksanaan radioterapi pada karsinoma nasofaring.* USU Digital library. 2002
 19. Hu K, Chan ATC, Costantino P, Harrison LB. *Cancer of the nasopharynx.* Dalam : Harrison LB head and neck cancer. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. Hal.588-34
 20. American Cancer Society. *Radiation therapy principles.* 2013;1-800-ACS 2345
 21. Woo JKS, Hasselt CAV. *Nasopharyngeal carcinoma.* Dalam : Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, Hibbert J, Jones NS, et al, editor. Scott Browns Otorhinolaryngology head and neck surgery. Edisi ke-7. 2008.
 22. Wei Z, Xie Y, Xu J, Luo Y, Chen F, Yang Y. *Radiation-induced sarcoma of head and neck: 50 years of experience at a single institution in an endemic area of nasopharyngeal carcinoma in china.* Med Oncol. 2012; 29: 670-6.
 23. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P. *Risk factors for the Development of Second Primary Tumors among Men after Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinoma.* American Cancer Society. 2005; 103:2326-33.
 24. Chan JYW, To VSH, Wong STS, Wei WI. *Radiation-induced squamous cell carcinoma of the nasopharynx after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma.* Wiley onlinel ibrary.com.2013; 10 (102):23363
 25. Lim LH, Goh YH, Chan YM, Chong Vf, Low WK. *Malignancyn of the temporal Bone and External Auditory Canal.*Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(6):882-6
 26. Wei WI, Kwong DLW. *Current management strategy of nasopharyngeal carcinoma.* Clin Exp Otolrhinolaryngol. 2010; 3 (1): 1-12.