

**PENILAIAN KLINIS DAN PENATALAKSANAAN
DISFUNGSI LARINGS PASCA RADIOTERAPI**

Referat I



Diajukan oleh:

Mahastini

NIM 12/343020/PKU/13550

Pembimbing :

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

Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP DR.Sardjito
Yogyakarta
2015

LEMBAR PERSETUJUAN

**PENILAIAN KLINIS DAN PENATALAKSANAAN
DISFUNGSI LARINGS PASCA RADIOTERAPI**

Referat I

Diajukan Oleh:

Mahastini
NIM 12/343020/PKU/13550

Dipresentasikan :

Tanggal: _____

Telah disetujui oleh:

Pembimbing :

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

Tanggal: _____

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan THT-KL

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

Tanggal: _____

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Persetujuan	ii
Daftar Isi	iii
BAB I. Pendahuluan	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan	2
C. Tujuan Penulisan	2
BAB II. TinjauanPustaka	3
A. Anatomi dan Fisiologi Larings	3
B. Karsinoma Larings	7
1. Epidemiologi	7
2. Etiologi dan Patofisiologi	8
3. Penatalaksanaan	9
C. Disfungsi Larings Pasca Radioterapi dan Penatalaksanaannya	14
1. Patofisiologi Perubahan Jaringan Akibat Radioterapi pada Fase Awal dan Lanjut	14
2. Perbedaan Perubahan Jaringan Akibat Radioterapi Fase Lanjut dan Tumor yang Rekuren	17
3. Penilaian Rekurensi Tumor Larings	20
a. Biopsi	20
b. Pencitraan	20

c. Penilaian yang lain	21
4. Penatalaksanaan Disfungsi Larings Pasca Radioterapi	22
5. Oksigen Hiperbarik (<i>Hyperbaric Oxigen/HBO</i>).....	23
6. Pembedahan	24
D. Implikasi pada Praktek.....	25
BAB III. Ringkasan.....	27
Lampiran 1.....	29
Daftar Pustaka	30

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Karsinoma larings merupakan keganasan yang cukup sering di seluruh dunia dan bahkan kedua tersering pada keganasan daerah kepala leher (Chu dan Kim, 2008). Rata-rata terdapat 12.760 kasus baru yang terdiagnosis sebagai karsinoma larings di Amerika Serikat dengan perkiraan berdampak 3.560 kasus kematian tiap tahunnya. Dari jumlah tersebut, 90% merupakan karsinoma sel skuamosa larings (Huang *et al.*, 2012). Insidensi kejadian karsinoma larings di Eropa pada laki-laki sekitar 18 per 100.000 kasus dan 6 per 100.000 kasus pada perempuan tiap tahunnya dengan insidensi rata-rata tidak melebihi 1,5 per 100.000 kasus (Marioni *et al.*, 2006).

Evolusi penatalaksanaan karsinoma larings dapat dibagi menjadi 3 masa yang berbeda. Pertama, penatalaksanaan yang terfokus pada penyembuhan pasien dengan prosedur pembedahan radikal melalui laringektomi total. Kedua, memasuki masa yang berupaya mempertahankan fungsi bersuara pasca pembedahan. Terakhir atau pada masa ketiga, penatalaksanaan yang menitikberatkan pada penggunaan terapi kombinasi antara kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan sehingga memungkinkan tingkat *overall 5-year cure rate* dapat mencapai hampir 70% (Genden *et al.*, 2007)

Penatalaksanaan karsinoma sel skuamosa larings (*Laryngeal Squamous Cell Carcinoma*) stadium I dan II dapat diberikan dengan radioterapi saja atau operasi (Hartl *et al.*, 2011). Stadium lanjut karsinoma larings diberikan terapi

dengan kemoterapi dan radioterapi sebagai alternatif untuk menghindari pembedahan dalam mempertahankan jaringan laring. Karsinoma laring stadium I yang dilakukan radioterapi saja memberikan hasil yang bagus dengan tingkat rekurensi kurang lebih 5% - 10%, tetapi akan menjadi buruk untuk tumor yang lebih besar volumenya (T2-T4) yang diterapi dengan radioterapi atau kemoradioterapi, dengan tingkat rekurensi sekitar 50% (Ganly *et al.*, 2006).

Ada risiko tinggi pada rekurensi tumor laring setelah radioterapi. Kontrol rutin setelah radioterapi mempunyai hasil yang lebih baik untuk meningkatkan kelangsungan hidup yang lebih lama (Ganly *et al.*, 2006; Francis *et al.*, 2009).

B. Permasalahan

Adanya komplikasi baik pada fase awal maupun lanjut akibat pengaruh radioterapi laring dan jaringan sekitarnya dalam memberikan kontribusi pada kelangsungan hidup yang lebih baik. Perbedaan secara klinis antara radionekrosis dengan rekurensi karsinoma laring pasca radioterapi sulit dibedakan. Tanda dan gejala terjadinya perubahan jaringan akibat radioterapi dapat mencerminkan rekurensi dari karsinoma laring.

C. Tujuan Penulisan

Diharapkan referat ini dapat membantu untuk lebih memahami patofisiologi perubahan jaringan akibat radioterapi, penilaian klinis dan penatalaksanaan disfungsi laring pasca radioterapi, terminologi yang secara luas yang dapat diaplikasikan pada masalah klinis, serta evaluasi modalitas sehingga dapat membantu membedakan perubahan jaringan akibat radioterapi dari karsinoma laring yang persisten.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi dan Fisiologi Larings

Larings merupakan bagian terbawah dari saluran nafas bagian atas. Bentuknya menyerupai limas segitiga terpancung, dengan bagian atas lebih besar daripada bagian bawah. Batas atas larings adalah aditus larings, sedangkan bawahnya adalah batas kaudal kartilago krikoid. Bangunan kerangka larings tersusun dari satu tulang, yaitu tulang hyoid, dan beberapa buah tulang rawan. Tulang hyoid berbentuk seperti huruf U, yang permukaan atasnya dihubungkan dengan lidah, mandibula dan tengkorak oleh tendon dan otot-otot. Sewaktu menelan, kontraksi otot-otot ini akan menyebabkan larings tertarik ke atas, sedangkan bila larings diam, maka otot-otot ini bekerja untuk membuka mulut dan membantu menggerakkan lidah (Drake *et al.*, 2005; Hermani *et al.*, 2007).

Tulang rawan yang menyusun larings adalah kartilago epiglottis, kartilago tiroid, kartilago krikoid, kartilago aritenoid, kartilago kornikulata, kartilago kuneiformis dan kartilago tritisea. Kartilago krikoid dihubungkan dengan kartilago tiroid oleh ligamentum krikotiroid. Bentuk kartilago krikoid berupa lingkaran. Sepasang kartilago aritenoid terletak dekat permukaan belakang larings dan membentuk sendi dengan kartilago krikoid, disebut artikulasio krikoaritenoid. Sepasang kartilago kornikulata (kiri dan kanan) melekat pada kartilago aritenoid di daerah apeks, sedangkan sepasang kartilago kuneiformis terdapat di dalam lipatan ariepiglotika, dan kartilago tritisea terletak di dalam ligamentum hiotiroid lateral (Drake *et al.*, 2005; Hermani *et al.*, 2007).

Gerakan larings dilakukan oleh kelompok otot ekstrinsik dan otot intrinsik. Otot-otot ekstrinsik terutama bekerja pada larings secara keseluruhan, sedangkan otot-otot intrinsik menyebabkan gerakan bagian larings tertentu yang berhubungan dengan gerakan pita suara. Otot-otot ekstrinsik larings ada yang terletak supra maupun infra tulang hioid. Otot-otot ekstrinsik yang suprahioid antara lain adalah m. digastrikus, m. geniohioid, m. stilohioid, dan m. milohioid. Otot-otot yang infrahioid adalah m. sternohioid, m. omohioid dan m. tirohioid. Otot-otot ekstrinsik larings yang suprahioid berfungsi menarik larings ke bawah, sedangkan yang infrahioid menarik larings ke atas. Otot-otot intrinsik larings adalah m. krikoaritenoid lateral, m. tiroepiglotika, m. vokalis, m. tiroaritenoid, m. ariepiglotika dan m. krikotiroid. Otot-otot ini terletak di bagian lateral larings. Sementara itu otot-otot intrinsik larings yang terletak di posterior adalah m. aritenoid transversum, m. aritenoid oblik dan m. krikoaritenoid posterior. Sebagian besar otot-otot intrinsik adalah otot aduktor (kontraksinya akan mendekatkan kedua pita suara ke tengah) kecuali m. krikoaritenoid posterior yang merupakan otot abduktor (kontraksinya akan menjauhkan kedua pita suara ke lateral) (Drake *et al.*, 2005; Hermani *et al.*, 2007).

Secara umum, bagian larings dibagi atas 3 bagian utama yaitu, supraglotis, glotis dan subglotis. Pembagian ini berkaitan dengan dasar terbentuknya larings secara embriologi. Supraglotis berasal dari bukokofaringeal (arkus III, IV) sedangkan glotis dan subglotis dari trakeobronkial (arkus V, VI). Hal tersebut juga berdampak pada perbedaan sirkulasi dan jumlah sistem limfatik (Lawson *et al.*, 1984).

Bagian glotis terdiri atas plika vokalis, komisura anterior, komisura posterior dan rima glotis. Dimensi vertikal terbesar berada pada bidang tengah dengan panjang sekitar 5 mm dan tinggi dari plika vokalis 2 mm – 3 mm. Bagian komisura anterior dari glotis merupakan daerah yang berhubungan langsung dengan kartilago tiroid tanpa adanya perikondrium yang membatasi sehingga hal tersebut menjadi jalan penyebaran bila terdapat keganasan daerah glotis (Lawson *et al.*, 1984).

Dengan adanya lipatan mukosa pada ligamentum vokalis dan ligamentum ventrikulare maka terbentuklah plika vokalis (pita suara asli) dan plika ventrikularis (pita suara palsu). Bidang antara plika vokalis kanan dan kiri disebut rima glotis. Vestibulum laringis adalah rongga laringis yang terdapat di atas plika ventrikularis, daerah ini disebut supraglotis. Antara plika vokalis dan plika ventrikularis pada tiap sisinya disebut ventrikulus laringis morgagni (Drake *et al.*, 2005; Hermani *et al.*, 2007).

Vaskularisasi untuk laringis terdiri dari 2 cabang, yaitu a. laringeal superior dan a. laringeal inferior. Arteri laringeal superior merupakan cabang dari a. tiroid superior. Arteri laringeal superior berjalan agak mendatar melewati bagian belakang membran tirohoid bersama-sama dengan cabang internus dari n. laringeal superior kemudian menembus membran ini untuk berjalan ke bawah di submukosa dari dinding lateral dan rantai dari sinus piriformis, untuk memvaskularisasi mukosa dan otot-otot laringis. Arteri laringeal inferior merupakan cabang dari a. tiroid inferior dan bersama-sama dengan n. laringeal inferior berjalan ke belakang sendi krikotiroid masuk laringis melalui daerah

pinggir bawah dari m. konstriktor farings inferior. Di dalam larings arteri itu bercabang-cabang, memvaskularisasi mukosa dan otot serta beranastomosis dengan a. laringeal superior. Vena laringeal superior dan vena laringeal inferior letaknya sejalan dengan a. laringeal superior dan inferior dan kemudian bergabung dengan vena tiroid superior dan inferior (Hermani *et al.*, 2007).

Pembuluh limfe untuk larings cukup banyak dan bervariasi antara daerah supraglotis dan glotis maupun subglotis. Pada daerah supraglotis lebih banyak memiliki kelenjar limfe sehingga terjadinya keganasan pada daerah ini akan memiliki kecenderungan untuk melibatkan kelenjar limfe regional hingga mencapai 55% dengan 16% di antaranya adalah bilateral. Di daerah glotis keterlibatan tersebut hanya berkisar 5% untuk tumor yang terbatas pada plika vokalis dan mencapai 20%-30% pada keganasan yang lebih lanjut. Pada subglotis penyebaran ke kelenjar limfe regional sekitar 10% (Sidransky, 2008). Pembuluh eferen dari golongan superior berjalan melewati rantai sinus piriformis dan a. laringeal superior, kemudian ke atas, dan bergabung dengan kelenjar dari bagian superior rantai servikal dalam. Pembuluh eferen dari golongan inferior berjalan ke bawah dengan a. laringeal inferior dan bergabung dengan kelenjar servikal dalam, dan beberapa di antaranya menjalar sampai jauh kelenjar supraklavikular (Drake *et al.*, 2005; Hermani *et al.*, 2007).

Larings berfungsi untuk proteksi, batuk, respirasi, sirkulasi, menelan, emosi, dan fonasi. Fungsi larings untuk proteksi ialah untuk mencegah benda asing atau makanan masuk ke dalam trakea dengan cara menutup aditus laring dan rima glotis secara bersamaan yaitu dengan kontraksi otot ekstrinsik dan intrinsik

larings. Selain itu dengan refleks batuk, benda asing yang telah masuk trakea dapat dibatukkan keluar. Fungsi respirasi larings adalah dengan mengatur besar kecilnya rima glotis. Fungsi larings dalam membantu proses menelan adalah dengan tiga mekanisme, yaitu gerakan larings bagian bawah ke atas, menutup aditus larings, dan mendorong bolus makanan turun ke esofagus dan tidak mungkin masuk ke dalam trakea. Fungsi larings untuk mengekspresikan emosi yaitu dengan berteriak, mengeluh, menangis, dan lain-lain. Fungsi larings yang terakhir adalah untuk fonasi, yaitu dengan membuat suara dengan menentukan tinggi rendahnya nada melalui pengaturan ketegangan plika vokalis (Hermani *et al.*, 2007).

B. Karsinoma Larings

1. Epidemiologi

Larings adalah lokasi kedua yang paling umum tumor ganas epitel primer dari kepala dan leher. Kanker larings menyumbang 0,3% dari semua kematian terkait kanker. Insiden keseluruhan kanker larings adalah sekitar 0,7% dengan angka kematian 0% sampai 0,3%. Dari tahun 2003 sampai 2007, usia rata-rata diagnosis adalah 65 tahun dengan insiden tertinggi pada dekade keenam dan ketujuh. Pria lebih sering terkena daripada wanita dengan rasio 6:1. Rasio ini telah menurun kemungkinan karena terdapat peningkatan penggunaan tembakau pada wanita. Jika terdeteksi dini, kanker larings dapat diobati secara efektif, namun lebih dari 40% kanker larings hadir dengan stadium lanjut. Stadium lanjut kanker larings didefinisikan sebagai Stadium III atau IV penyakit, yang meliputi tidak hanya T3 dan T4 tumor tetapi juga tumor dengan metastasis regio leher (N1 - N3).

Stadium III kanker supraglotis dan kanker glotis memiliki ketahanan hidup 5 tahun dari 50% - 60%. Stadium IV kanker supraglotis memiliki ketahanan hidup 5 tahun kurang dari 50%, dan stadium IV kanker glotis memiliki ketahanan hidup 5 tahun dari 30% -57% (Loehn *et al.*, 2014).

2. Etiologi dan Patofisiologi

Sejauh ini, merokok tembakau merupakan faktor utama penyebab kanker laring. Hanya sekitar 1% dari kanker laring terjadi pada yang bukan perokok. Nikotin belum jelas terbukti karsinogenik, tetapi ada banyak bukti bahwa tar dan hidrokarbon polisiklik yang ditemukan dalam asap rokok bersifat karsinogen kuat dalam laring. Secara epidemiologis, terdapat peningkatan risiko kanker laring dengan usia yang lebih muda saat mulai merokok, lama tahun merokok, dan jumlah rata-rata tembakau yang dihisap per hari. Ada laporan yang saling bertentangan tentang peran alkohol dalam perkembangan kanker laring, meskipun bukti menunjukkan efek alkohol dalam patogenesis kanker laring, terutama pada perokok yang alkoholik. Penggunaan alkohol tampaknya berkorelasi lebih baik dengan terjadinya kanker supraglotis daripada tumor glotis. Perokok alkoholik dianggap membawa peningkatan 25 hingga 50 kali lipat risiko kanker dari yang bukan perokok. Sebuah kerentanan genetik yang mendasari untuk kanker telah menjadi teori sebagai kofaktor potensial dalam onkogenesis. Teori semacam itu mungkin menjelaskan mengapa beberapa orang perokok berat dan tidak pernah menderita kanker, sedangkan yang lain mungkin perokok ringan atau tidak sama sekali dan menderita kanker laring. Peran "merokok pasif" dalam pengembangan kanker laring masih belum diketahui. Faktor risiko lain termasuk

human papillomavirus (HPV), terutama subtipe 16 dan 18; *gastroesophageal reflux disease*; dan eksposur pekerjaan seperti yang terlihat pada pasien yang pekerja logam, pekerja konstruksi (asbes), prosesor tekstil, dan radiasi pengion (Concus *et al.*, 2008; Loehn *et al.*, 2014).

3. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan dibagi menjadi jalur bedah dan non-bedah. Tidak seperti kanker laring stadium awal, kanker laring stadium lanjut biasanya membutuhkan pengobatan multimodalitas dengan operasi diikuti dengan radiasi atau radiasi dan kemoterapi. Manajemen kanker laring stadium lanjut, saat ini terdiri dari total laringektomi dengan atau tanpa diseksi leher, radioterapi tunggal, total laringektomi diikuti dengan radioterapi, dan kombinasi kemoterapi dan radioterapi. Total laringektomi dengan radioterapi *adjuvan* telah menjadi manajemen standar pada saat ini. Tujuan dari pengobatan untuk kanker laring stadium lanjut adalah untuk menyembuhkan pasien dengan tujuan sekunder mempertahankan fungsi berbicara dan menelan, dengan memperhatikan aspek biaya terapi dan rehabilitasi pascaterapi (Karatzanis *et al.*, 2014; Loehn *et al.*, 2014).

a. Penatalaksanaan Non-Bedah

1. Radioterapi

Radiasi sinar eksternal menggunakan radiasi pengion untuk menghasilkan radikal bebas dalam inti sel sehingga menciptakan kerusakan sel dan DNA yang menyebabkan kematian sel. Tujuan dari radioterapi/terapi radiasi adalah untuk mencapai hasil yang lebih baik dengan pemberantasan jaringan tumor dan juga

mempertahankan jaringan normal. Radioterapi dengan intensitas termodulasi baru-baru ini dirancang untuk mencapai tujuan tersebut dengan lebih baik, yaitu dengan memfokuskan sinar radiasi untuk membatasi efek radiasi pada jaringan sekitarnya (Loehn *et al.*, 2014).

Radioterapi diindikasikan terutama untuk tumor T1, T2, dan T3. Leher termasuk dalam bidang radiasi jika ada penyakit N+ atau jika ada lebih besar dari 20% - 30% risiko dari metastasis daerah leher. Hal ini juga berguna dalam terapi paliatif pada tumor yang tidak dapat dioperasi. Radioterapi saja untuk kanker laring stadium lanjut memiliki ketahanan hidup 5 tahun 56,5% untuk kanker laring stadium III dan 50% untuk kanker laring stadium IV (Loehn *et al.*, 2014).

Komplikasi radioterapi dibagi menjadi awal dan lanjut. Komplikasi awal termasuk mukositis, odinofagia, disfagia, kerusakan kulit, gangguan pengecap, dan edema. Komplikasi lanjut meliputi fibrosis, xerostomia, edema, gangguan pengecap, hipotiroidisme, stenosis laring, dan stenosis esofagus (Loehn *et al.*, 2014).

2. Kemoterapi

Kemoterapi adalah modalitas lain yang digunakan dalam pengobatan kanker laring. Kemoterapi paling sering digunakan bersamaan dengan radioterapi. Dua metode yang paling umum dari kemoterapi induksi dan bersamaan. Terapi kemoradiasi bersamaan telah menambahkan dimensi baru untuk pengobatan kanker laring. Agen kemoterapi digunakan sebagai *radiosensitizer* dan juga memberikan efek antineoplastik sistemik. Cisplatin dan 5-fluorouracil adalah dua agen yang paling umum digunakan. Kemoterapi juga

dapat digunakan dalam paliatif ketika tidak dapat dilakukan radioterapi (Loehn *et al.*, 2014).

b. Penatalaksanaan Bedah

Ada banyak pilihan teknik bedah untuk kanker laring. Spektrum berkisar dari teknik *microlaryngeal* yang kurang invasif sampai yang paling invasif yaitu laringektomi total. Kunci untuk pengobatan bedah kanker laring adalah untuk menentukan pasien yang benar untuk prosedur yang benar. Tidak semua pasien setuju untuk dilakukan tindakan pembedahan (Loehn *et al.*, 2014).

Reseksi endoskopik tumor laring pertama kali dirancang untuk tumor T1 dan T2, tetapi melalui pengalaman dalam mengobati penyakit awal dan kemajuan teknis baru-baru ini, prosedur dapat dimanfaatkan untuk tumor T3 dan T4. Teknik ini menggunakan endoskopi, laser karbon dioksida, dan mikroskop untuk mengeksisi tumor glotis dan tumor supraglotis dengan mengikuti jalur tumor (Loehn *et al.*, 2014).

Operasi laring konservasional adalah prosedur yang mempertahankan fisiologis bicara dan menelan tanpa perlu trakeostomi permanen. Tujuannya adalah untuk mempertahankan fungsi laring secara maksimal tanpa mengorbankan tingkat kesembuhan. Penyakit ganas direseksi dengan mempertahankan fungsi menelan, respirasi, fonasi, dan perlindungan jalan napas. Dalam operasi laring konservasional, pemilihan pasien yang tepat sangatlah penting. Pasien potensial adalah pasien yang dapat dilakukan pembedahan dengan syarat yaitu satu krikoidenoid dipertahankan dan satu katup laring (epiglotis, pita suara palsu, atau pita suara asli) dipertahankan. Prosedur pembedahan parsial

diantaranya yaitu: *vertical hemilaryngectomy*, *supraglottic laryngectomy*, *supracricoid partial laryngectomy*, dan *near-total laryngectomy* (Loehn *et al.*, 2014).

Laringektomi total adalah standar emas pengobatan untuk kanker laring dan memiliki hasil onkologik yang terbaik. Pertama kali berhasil dilakukan oleh Billroth pada tahun 1873 namun telah disempurnakan oleh Gluck dan Sorenson pada tahun 1894. Laringektomi total diindikasikan kanker laring stadium lanjut T3 dan T4, kegagalan kemoterapi dan radiasi, dan kegagalan operasi laring konservasional. Laringektomi total memberikan hasil yang sangat baik tetapi dengan mengorbankan suara alami. Prosedur ini mencakup reseksi *en bloc* laring, termasuk tulang hioid, kartilago tiroid, dan kartilago krikoid ke cincin trakea proksimal inferior. Reseksi dinding farings dan dasar lidah dapat juga dikombinasikan dengan prosedur ini. Trakea kemudian dijahit pada kulit untuk membentuk suatu trakeostoma. Dinding farings ditutup pada dirinya sendiri untuk membentuk jalur pencernaan yang terpisah dari respirasi (Loehn *et al.*, 2014).

Kunci keberhasilan total laringektomi adalah memaksimalkan kualitas hidup dengan memaksimalkan fungsi *alaryngeal*. Membuat stoma yang dapat diakses dengan melepaskan kepala sternal dari otot sternokleidomastoideus dan menangguhkan trakea untuk mencegah traksi yang dapat menyebabkan stenosis stomal dapat membantu dalam mengelola pasien stoma dan memudahkan restorasi suara dengan *tracheoesophageal speech*. Dalam rangka memperbaiki fungsi menelan dan bersuara *alaryngeal*, *cricopharyngeal myotomy* lengkap atau neurektomi pleksus farings harus dilakukan. Jika tidak dilakukan dengan baik,

pasien mungkin mengalami kesulitan menelan dan memerlukan dilatasi esofagus atau langkah-langkah lain untuk memperbaiki fungsi suara dan menelan. Restorasi suara diperoleh melalui *tracheoesophageal speech*, *esophageal speech*, atau larings buatan (Loehn *et al.*, 2014).

Ketika telah diputuskan untuk melakukan manajemen leher, kecurigaan akan keterlibatan limfonodi leher harus diperhatikan dimana supraglotis kaya akan aliran limfatik dan cenderung menyebar secara bilateral. Area glotis lebih sedikit memiliki aliran limfatik akan terjadi penyebaran setelah stadium III atau lebih. Manajemen terhadap leher dilakukan jika ada risiko 20%-30% metastasis regional. Tumor glotis T3 memiliki risiko penyebaran sebesar 10%-20%, sedangkan T4 sebesar 25%-40%. Tumor supraglotis T3 memiliki risiko penyebaran sebesar 38%-65% dan T4 sebesar 57%. N0 mempunyai risiko metastasis dan N1 dilakukan terapi sesuai dengan penanganan tumor primernya. Jika pada tumor primer dilakukan pembedahan, maka dapat dilakukan juga diseksi leher. Jika pada tumor primer dilakukan radioterapi, harus mencakup limfonodi yang terlibat. Sampai saat ini standar manajemen leher untuk N0 masih kontroversi, dimana adanya kemungkinan metastasis tersembunyi sebesar 4-35% dan ditambah adanya risiko kontralateral metastasis ini sangatlah rasional jika dilakukan operasi diseksi leher bilateral secara rutin. Meskipun pembedahan lebih dipilih untuk tatalaksana leher, radioterapi sendiri pada satu atau kedua leher bisa digunakan untuk mengontrol N0 atau N1 meskipun adanya peningkatan risiko edema dan obstruksi jalan nafas akibat pembengkakan aritenoid (Loehn *et al.*, 2014; Sinha *et al.*, 2014).

C. Disfungsi Larings Pasca Radioterapi dan Penatalaksanaannya

1. Patofisiologi Perubahan Jaringan Akibat Radioterapi Pada Fase Awal dan Lanjut

Pada tahun 1972, Lederman membuat karakterisasi perubahan jaringan pasca radioterapi sebagai edema jaringan, kerusakan kulit, perikondritis, dan nekrosis kartilago. Meskipun berguna sebagai petunjuk klinis, karakterisasi tersebut tidak menyebutkan secara komplit bentuk perubahan jaringan yang kompleks atau etiologi dari perubahan jaringan akibat radioterapi kembali ke jaringan normal (Allen *et al.*, 2013). Pengaruh awal maupun lanjut dari ionisasi radioterapi pada jaringan normal dibedakan berdasarkan patofisiologi dan presentasi klinisnya. Radioterapi merusak DNA saat replikasi sel menyebabkan kematian dan kerusakan sel. Rusaknya struktur dan kehilangan fungsi secara menyeluruh disebabkan oleh kerusakan dan kematian sel. Perubahan epitelium bersilia, pembuluh darah, dan glandula sekretori secara spesifik tampaknya lebih sensitif pada fase awal radioterapi. Perubahan fase awal meliputi edema, eritema, jaringan yang mengelupas, gangguan sekresi, dan kemungkinan perdarahan yang bermanifestasi sebagai disfonia, disfagia, nyeri, dan membahayakan jalan nafas. Penyembuhan jaringan pasca radiasi komplit sangat diharapkan (Harfouche dan Martin, 2010).

Pada fase lanjut terjadi penurunan kepadatan glandula sekretori pada larings secara bermakna berdampak pada fungsi fonasi dan fungsi sekretori. Glandula acini digantikan oleh jaringan ikat dan kepadatan sel glandula tipe serous menurun yang menyebabkan rusaknya fungsi lubrikans dan pertahanan

lokal oleh bahan sekretori (Nakashima *et al.*, 2005). Pada fase lanjut perubahan jaringan pasca radioterapi pada jaringan normal merupakan hasil dari kerusakan vaskuler dan fibrosis. Perubahan tersebut mempunyai sifat progresif dan irreversibel (O'Brien, 1996). Pembuluh darah arteri dan mikrovaskulatur kapiler mengalami perubahan menuju obliterasi endarteritis dan akhirnya menyebabkan iskemia dan hipoksia dari jaringan yang terkena. Kehilangan densitas kapiler sekitar 60% sampai 80% terjadi pada jaringan yang terkena radiasi, yang luas tidak memungkinkan penyembuhan mikrovaskuler, disebabkan oleh fibroblas dan kerusakan stroma irreversibel. Beberapa pasien menunjukkan edema progresif, fibrosis jaringan otot, fiksasi persendian krikoaritenoid, jaringan yang mengelupas, perikondritis yang berakhir nekrosis kartilago, dan atau formasi fistula, dengan manifestasi berupa gangguan gerakan pita suara, nyeri, dan atau disfasia sehingga diperlukan trakeostomi (Filntisis *et al.*, 2000; Forastiere *et al.*, 2013).

Pada fase lanjut pasca radioterapi dapat terjadi kondronekrosis oleh karena hilangnya mikrovaskuler dan iskemia jaringan. Kartilago terdiri dari sedikit pembuluh darah dan sel proliferasi yang jarang. Sehingga secara intrinsik resisten terhadap pengaruh langsung dari ionisasi radioterapi. Sementara perikondrium merupakan jaringan yang secara cepat berproliferasi dan sedikit sensitif terhadap radioterapi. Kondronekrosis mengikuti perikondrium dan/atau merusak mukosa yang melapisi. Kartilago laring mengalami osifikasi seiring dengan bertambahnya usia, menjadi rentan terhadap kerusakan radioterapi. Kartilago

aritenoid umumnya mengalami osifikasi pada dewasa dan merupakan tempat umum terjadinya kondronekrosis pada laring (O'Brien, 1996; Allen *et al.*, 2013).

Skema klasifikasi oleh Chandler (tabel 1) dan *Radiation Therapy Oncology Group* (tabel 2) sudah menghasilkan klasifikasi perubahan jaringan laring akibat radioterapi. Klasifikasi ini menggambarkan manifestasi klinis perubahan jaringan akibat radioterapi fase awal dan lanjut, meliputi edema jaringan lunak atau kondronekrosis. Gejala dan tanda yang terjadi kurang dari 3 bulan setelah radioterapi komplisit disebut fase awal, sedangkan yang terjadi lebih dari 3 bulan setelah radioterapi disebut fase lanjut. Komplikasi terbanyak adalah edema, nekrosis, atau keduanya (Allen *et al.*, 2013).

Tabel 1. Klasifikasi perubahan jaringan akibat radioterapi menurut Chandler (Allen *et al.*, 2013).

Perubahan jaringan	Gejala	Tanda
Derajat I	Serak ringan dan mukosa kering	Edema ringan dan atelektasis
Derajat II	Serak sedang dan mukosa kering	Edema dan eritema sedang, hipomobilitas plika vokalis asli
Derajat III	Serak berat dengan dispnea, odinofagia dan disfagia sedang	Edema berat, perubahan kulit leher anterior, gangguan berat atau fiksasi unilateral plika vokalis asli
Derajat IV	<i>Respiratory distress</i> , nyeri dan odinofagia berat, penurunan berat badan, dehidrasi	Fistula, <i>fetid odor</i> , demam, perubahan kulit leher anterior berat, dan obstruksi jalan napas laring karena edema

Tabel 2. Klasifikasi perubahan jaringan akibat radioterapi menurut *Radiation Therapy Oncology Group* (Allen, 2013)

Perubahan jaringan	Tanda/gejala awal	Tanda/gejala lanjut
Derajat I	Serak ringan, eritema mukosa, batuk ringan yang tidak memerlukan antitusif	Serak, edema aritenoid ringan
Derajat II	Serak sedang, <i>referred otalgia</i> , nyeri tenggorok yang tidak memerlukan narkotik, batuk yang memerlukan antitusif	Edema aritenoid sedang, suspek kondritis
Derajat III	Bicara berbisik, nyeri tenggorok yang memerlukan narkotik, <i>confluent fibrinous exudates</i>	Edema berat jaringan lunak larings, kondritis berat
Derajat IV	Dispnea berat, stridor, hemoptisis dengan intubasi atau memerlukan trakeostomi	Nekrosis kartilago larings

2. Perbedaan perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut dan tumor yang rekuren

Sebagian besar pasien mengalami perubahan jaringan larings akibat radioterapi dari derajat ringan sampai berat, dan biasanya akan membaik dalam 8 sampai dengan 12 minggu setelah radioterapi terakhir (O'Brien, 1996; Harfouche dan Martin, 2010). Perubahan jaringan larings akibat radioterapi pada fase lanjut sangat bervariasi. Edema larings selama 3 bulan terakhir atau lebih merupakan tanda yang sangat umum pada fase lanjut perubahan jaringan larings akibat radioterapi. Kurang lebih 40% pasien mengalami edema larings selama 3 bulan

lebih setelah mendapatkan 70 cGy (Filntisis *et al.*, 2000). Tingkat edema yang menetap dibawah 6 bulan setelah radioterapi menurun perlahan sampai 10% atau kurang pada beberapa penelitian. Perkembangan jaringan menjadi kondronekrosis setelah radioterapi adalah rendah untuk stadium awal karsinoma laring, tetapi mungkin meningkat pada tumor laring dengan stadium lanjut. Perkembangan perubahan jaringan laring akibat radiasi fase lanjut biasanya terjadi dalam beberapa tahun pertama setelah selesainya radioterapi tetapi dapat terjadi sampai 50 tahun kemudian (O'Brien, 1996). Dosis dan tipe radioterapi, infeksi saluran nafas bagian atas, konsumsi alkohol dan merokok, serta trauma laring mempunyai risiko menaikkan perubahan jaringan laring akibat radioterapi pada fase lanjut. Tabel 3 menunjukkan beberapa penelitian yang mengevaluasi rekurensi tumor pada perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut (Allen *et al.*, 2013).

Permasalahan yang timbul adalah perbedaan rekurensi dengan perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut oleh karena tanda dan gejala yang hamper mirip. Ketika ditemukan penurunan fungsi suara atau menelan atau onset nyeri sering memicu perhatian adanya rekurensi, beberapa penelitian secara formal telah mengevaluasi nilai perkiraan dari gejala-gejala ini sebagai indikator keganasan laring rekuren pasca radioterapi (Schultz *et al.*, 1995). Analogi kanker sebagai “luka yang tidak sembuh” menegaskan persamaan dengan perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut. Tabel 3 merinci angka patologis rekurensi pada perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut (Allen *et al.*, 2013).

Tabel 3. Penelitian yang mengevaluasi rekurensi tumor pada perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut (Allen, 2013).

Penelitian	Tumor larings	N	Definisi klinis perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut yang digunakan dalam penelitian	Jumlah pasien yang mengalami perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut (%)	Jumlah pasien dengan rekurensi tumor yang dibuktikan dengan pemeriksaan patologi (% dari pasien dengan perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut)
Kagan 1974	T1-T4	n/a	Edema > 6 bulan	41 (n/a)	19 (46%)
Ward 1975	T1-T4	n/a	Edema > 6 bulan	43 (n/a)	23 (53%)
Mills 1979	T1-T3	96	Edema persisten	13 (14%)	6 (46%)
Mintz 1981	T1-T4	348	Perikondritis	52 (15%)	26 (50%)
Fu 1982	T1-T4	247	Edema > 3 bulan	38 (15%)	17 (45%)
Flood 1984	T1-T4	n/a	Edema dan fiksasi plika vokalis asli	8 (n/a)	6 (75%)
Wiernik 1990	T1-T4 & hipofarings	713	Edema persisten	14 (2%)	10 (71%)
Turner 1991	T1-T4	141	Edema persisten	9 (6%)	5 (56%)
Stevens 1994	T1/T2	145	Edema persisten	3 (2%)	0 (0%)

Beberapa penelitian melaporkan bahwa 46% sampai 71% larings menunjukkan perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut menutupi keganasan yang tidak terlihat. Sebaliknya, kurang dari 25% pasien yang berkembang menjadi rekuren mengalami perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut yang persisten (Viani *et al.*, 1991; Allen *et al.*, 2013). Keganasan rekuren atau persisten harus dipertimbangkan saat mengevaluasi pasien dengan perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut yang persisten (Allen *et al.*, 2013).

3. Penilaian Rekurensi Tumor Larings

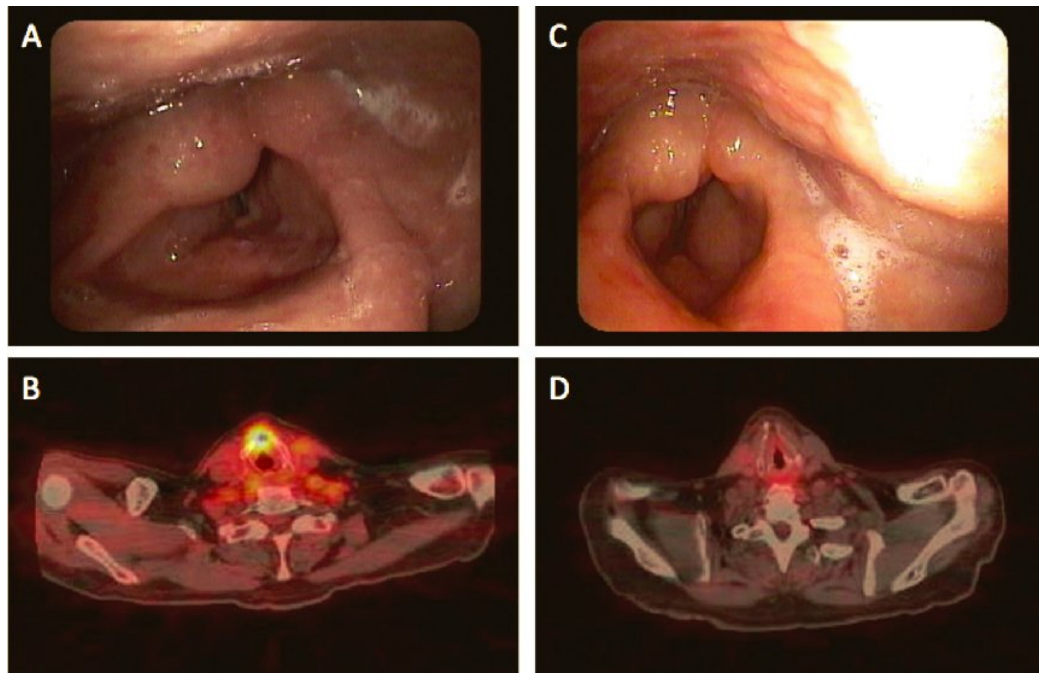
a. Biopsi

Penentuan biopsi setelah radioterapi merupakan kunci utama untuk mengetahui efek dari terapi dan melihat ada tidaknya jaringan tumor. Tindakan biopsi dilakukan pada bulan kedua dan ketiga pasca radioterapi dengan menggunakan anestesi umum. Tindakan biopsi kadang sulit dilakukan karena munculnya perikondritis dan kondronekrosis (O'Brien, 1996).

b. Pencitraan

CT-scan menghasilkan gambaran gelembung udara, aritenoid yang mengelupas, dan fragmentasi kartilago sehingga memberi kesan kondronekrosis. *CT-scan* dan MRI lemah dalam membedakan fibrosis atau nekrosis jaringan dengan keganasan rekuren (de Bree *et al.*, 2009). Penggunaan *positron emission tomography* (PET) atau kombinasi PET/*CT-scan* dalam membedakan proses ini pada beberapa penelitian memberi kesan PET lebih baik daripada *CT-scan* atau pemeriksaan klinis (McGuirt *et al.*, 1998). Sebuah meta analisis mengelompokkan 8 penelitian menggunakan PET untuk membedakan keganasan rekuren dari perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut menunjukkan sensitivitas 89% dan spesifisitas 74% (Brouwer *et al.*, 2008). PET/*CT-scan* dilakukan secara umum untuk membedakan antara rekurensi dan efek radioterapi saja. Apabila PET atau PET/*CT-scan* dilakukan kurang dari 12 minggu setelah radioterapi kurang akurat dalam membedakan tumor persisten dari perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut (Gupta *et al.*, 2011).

Ketika PET terlihat menjanjikan sebagai alat skrining, maka *clinical trials* skala besar perlu dilakukan untuk memastikan sensitivitas yang tinggi. Gambar 1 menunjukkan contoh penggunaan PET/CT-scan untuk membedakan tumor rekuren dari perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut.



Gambar 1. Gambaran klinis pada evaluasi laring pasca radioterapi. A, Gambar endoskopi pasien dengan edema dan eritema laring, terlihat adanya tanda-tanda rekurensi tumor dan telah dikonfirmasi dengan biopsi. B, PET/CT-scan menunjukkan rekurensi tumor dari pasien di gambar A. C, Gambar endoskopi pasien dengan edema dan eritema laring, menunjukkan adanya perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut. D, PET/CT-scan menunjukkan adanya perubahan jaringan tanpa tumor pasien C. (Allen *et al.*, 2013).

c. Penilaian yang lain

Endoskopi laring digunakan untuk menunjukkan disfungsi pergerakan pita suara pada saat diagnosis karsinoma laring. Kegagalan penyembuhan pergerakan pita suara setelah radioterapi komplis merupakan kegagalan

pengobatan, sehingga pengawasan pasca radioterapi perlu ditingkatkan (Allen *et al.*, 2013).

4. Penatalaksanaan Disfungsi Larings Pasca Radioterapi

Klasifikasi seperti yang diajukan Chandler (tabel 1) telah digunakan dalam pengambilan keputusan pengobatan . Derajat I dan II perubahan jaringan akibat radioterapi dapat secara khusus ditatalaksana dengan rawat jalan saja. Derajat III memerlukan pengobatan yang lebih agresif, dengan tatalaksana yang bertujuan untuk mencegah infeksi dan progresi kerusakan jaringan larings. Banyak peneliti merekomendasikan rawat inap dan pengobatan dengan udara yang dilembabkan, kortikosteroid, antimikroba, *proton pump inhibitor*, dan penanganan jalan napas sesuai dengan derajat obstruksi. Derajat IV (berat), biasanya memerlukan trakeostomi sebagai tambahan (Allen *et al.*, 2013).

Penatalaksanaan perubahan jaringan akibat radioterapi berat umumnya dengan antimikroba. Beberapa peneliti menganjurkan kultur untuk antibiotik yang sesuai. Profil bakteri yang bermacam-macam telah diidentifikasi dalam sampel osteonekrosis, yaitu bakteri anaerob. Formasi biofilm mungkin berperan pada kronisitas perubahan jaringan akibat radioterapi secara langsung maupun tidak langsung melalui sekresi mediator pro inflamasi (Allen *et al.*, 2013).

McGuirt *et al.* (1998) memperkenalkan penatalaksanaan pasien dengan perubahan jaringan akibat radioterapi berdasarkan derajatnya sesuai dengan klasifikasi oleh Chandler. Derajat I dan II ditatalaksana secara konservatif dan profilaktif dengan inhalasi uap, steroid, antibiotik, kontrol refluks, dan menghindari trauma lokal atau biopsi larings. Derajat III awal ketika didapati perikondritis tanpa kondritis,

ditatalaksana seperti derajat I dan II ditambah antibiotik dan steroid yang merupakan indikasi pada derajat ini. Apabila gagal respon, atau awalnya respon tetapi kemudian terjadi rekurensi mengindikasikan derajat III yang lebih berat dan mungkin telah terjadi kondritis. Pada kondisi ini, pemeriksaan PET *scan* tepat dilakukan. PET *scan* yang positif mengindikasikan perlunya dilakukan biopsi. Apabila PET *scan* dan biopsi negatif, penatalaksanaan yang sesuai adalah pemberian steroid dan antibiotik (Ciprofloxacin 750 mg 2 kali sehari) selama 6 minggu. Apabila tidak membaik atau terjadi rekurensi dilakukan *scan* dan biopsi ulang. Terapi hiperbarik oksigen ditambahkan jika *scan* negatif. Derajat IV diklasifikasikan pasien dengan fungsional laringis dan disfungsional laringis, yang mana keduanya dilakukan pemeriksaan PET *scan*. Pasien dengan disfungsional laringis dilakukan laringektomi. Pasien dengan fungsional laringis, pemeriksaan PET *scan* menentukan indikasi dilakukannya biopsi. Apabila PET *scan* positif, dilakukan biopsi, apabila PET *scan* negatif, penatalaksanaan seperti derajat sebelumnya ditambah dengan *enteral feedings*, proteksi jalan napas, oksigen hiperbarik, dan debridemen sebisa mungkin untuk mempertahankan fungsi laringis. Apabila gagal, dilakukan biopsi ulang dan bahkan laringektomi.

5. Oksigen Hiperbarik (*Hyperbaric Oxygen/HBO*)

Oksigen hiperbarik telah digunakan untuk mengobati perubahan jaringan akibat radioterapi berat dan telah disetujui sebagai pengobatan yang sesuai dengan HBO oleh *Undersea and Hyperbaric Medical Society*. Prinsip pengobatan HBO yaitu pemberian oksigen 100% pada ruangan yang bertekanan, secara efektif akan meningkatkan tekanan parsial oksigen pada jaringan untuk mempercepat

penyembuhan luka (Feldmeier, 2004). Sebuah tinjauan literatur menyatakan 7 serial kasus melaporkan hasil HBO untuk mengobati perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut pada laring setelah pengobatan kanker kepala dan leher (Filntisis *et al.*, 2000; Feldmeier *et al.*, 2004; Narozy *et al.*, 2005; Roh, 2009).

Penggunaan HBO berpotensi pada peningkatan tumor. Tetapi analisa *in vitro* dan *in vivo* menyatakan tidak ada pertumbuhan tumor atau efek meningkatkan proliferasi dari HBO (Sun *et al.*, 2004). Penelitian yang sudah ada tidak mendukung efek HBO yang menyebabkan kanker atau meningkatkan pertumbuhan tumor (Feldmeier *et al.*, 2003). Kontrol lokoregional karsinoma sel skuamosa kepala dan leher (HNSCC) membaik ketika HBO ditambahkan ke radioterapi, walaupun demikian, penggunaan HBO selama radioterapi telah secara luas ditinggalkan karena tidak ada efek positif yang terukur dan pelaksanaan radioterapi dan HBO yang bersamaan tidak praktis (Allen *et al.*, 2013).

6. Pembedahan

Keganasan persisten dan rekurensi adalah indikasi absolut untuk tindakan penyelamatan intervensi bedah. Laringektomi total diindikasikan untuk pasien yang gagal radioterapi. Pasien dipilih secara hati-hati untuk dilakukan *salvage partial laryngectomy*. *Laser assisted salvage partial laryngectomy* memiliki hasil onkologik yang sama dengan *salvage total laryngectomy* setelah kegagalan radioterapi untuk keganasan glotik fase awal dan supraglotik. *Salvage partial laryngectomy* yang sesuai tergantung pada kondisi klinis umum pasien berdasarkan stadium awal. Peneliti lain menganjurkan bedah debridemen jaringan nekrotik pada jaringan lunak dan defek yang terjadi . Pasien yang tidak dilakukan

laringektomi total, pemeliharaan larings pasca radioterapi sangat tergantung institusi dan klinisi (Holsinger *et al.*, 2006; Piazza *et al.*, 2007; Allen *et al.*, 2013).

Penatalaksanaan disfungsi larings pasca radioterapi yang tidak respon terhadap pengobatan konservatif jika terdapat keluhan nyeri. Pasien karsinoma larings pasca radioterapi, 20% - 40% mengalami berbagai derajat disfungsi laringofaringeal dan sebagian pasien membutuhkan pembedahan jalan napas jangka lama atau permanen (Machtay *et al.*, 2008; Lambert *et al.*, 2010; Platteaux *et al.*, 2010; Forastiere *et al.*, 2013). Pasien yang tidak puas dengan trakeostomi permanen dan atau *enteral feeding* dapat dilakukan intervensi bedah untuk membuat jalan napas permanen atau untuk mendapatkan fungsi menelan bebas aspirasi dengan laringektomi total (Hutcheson *et al.*, 2012). Pasien yang menjalani laringektomi total karena disfungsi laringofaringeal menunjukkan fungsi menelan pasca operasi yang bagus dengan sedikit membutuhkan nutrisi enteral berkelanjutan (Hutcheson *et al.*, 2012). Namun, angka komplikasi *salvage total laryngectomy* pasca radioterapi tinggi, yaitu seperempat pasien mengalami fistula faringokutaneus (Allen *et al.*, 2013).

D. Implikasi Pada Praktek

Algoritme terapi untuk pasien dengan perubahan jaringan akibat radioterapi yang diikuti dengan terapi untuk mempertahankan organnya sudah dikenalkan oleh McGuirt *et al.* (1998). Kehati-hatian sangat diperlukan untuk memastikan penyebab disfungsi larings. Terapi intervensi diindikasikan untuk pasien yang dinyatakan bebas dari tumor, yang sulit terlihat secara makroskopik

penting diperhatikan sebelum algoritme dapat digunakan secara menyeluruh (Allen *et al.*, 2013).

Tingginya angka kanker yang tidak terlihat pada larings karena mengalami perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut harus selalu dipertimbangkan dan dimasukkan dalam konseling pasien walaupun hasil biopsi negatif. PET paling banyak dianjurkan dibanding CT atau MRI karena lebih berguna untuk skrining pasien yang memerlukan operasi biopsi. Penelitian prospektif diperlukan untuk menetapkan HBO sebagai pilihan terapi standar pada disfungsi larings pasca radioterapi. Jika diperlukan, dilakukan *salvage total laryngectomy* untuk membuat kontrol jalan napas yang baik dan menelan bebas aspirasi (Allen *et al.*, 2013).

BAB III

RINGKASAN

Karsinoma laring merupakan keganasan yang cukup sering di seluruh dunia dan bahkan kedua tersering pada keganasan daerah kepala leher. Evolusi penatalaksanaan karsinoma laring dapat dibagi menjadi 3 masa yang berbeda. Pertama, penatalaksanaan yang terfokus pada penyembuhan pasien dengan prosedur pembedahan radikal melalui laringektomi total. Kedua, memasuki masa yang berupaya mempertahankan fungsi bersuara pasca pembedahan. Masa ketiga, yaitu penatalaksanaan yang menitikberatkan pada penggunaan terapi kombinasi antara kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan sehingga memungkinkan tingkat *overall 5-year cure rate* dapat mencapai hampir 70%.

Radioterapi diindikasikan terutama untuk tumor T1, T2, dan T3. Komplikasi radioterapi dibagi menjadi awal dan lanjut. Perubahan yang terjadi pada fase awal pasca radioterapi disebabkan oleh kematian atau kerusakan sel saat replikasi yang dikarenakan kerusakan DNA. Perubahan fase awal meliputi edema, eritema, jaringan yang mengelupas, gangguan sekresi, dan kemungkinan perdarahan yang bermanifestasi sebagai disfonia, disfagia, nyeri, dan membahayakan jalan nafas.

Pada fase lanjut perubahan jaringan pasca radioterapi adalah kerusakan vaskuler dan fibrosis. Perubahan fase lanjut meliputi edema progresif, fibrosis jaringan otot, fiksasi persendian krikoid, jaringan yang mengelupas, perikondritis yang berakhir nekrosis kartilago, dan atau formasi fistula, dengan

manifestasi berupa gangguan gerakan pita suara, nyeri, dan atau disfasia sehingga diperlukan trakeostomi.

Tanda dan gejala perubahan jaringan akibat radioterapi fase lanjut sulit dibedakan dengan tumor persisten atau rekuren. Penentuan biopsi pasca radioterapi merupakan kunci utama untuk mengetahui efek dari terapi dan melihat ada tidaknya jaringan tumor.

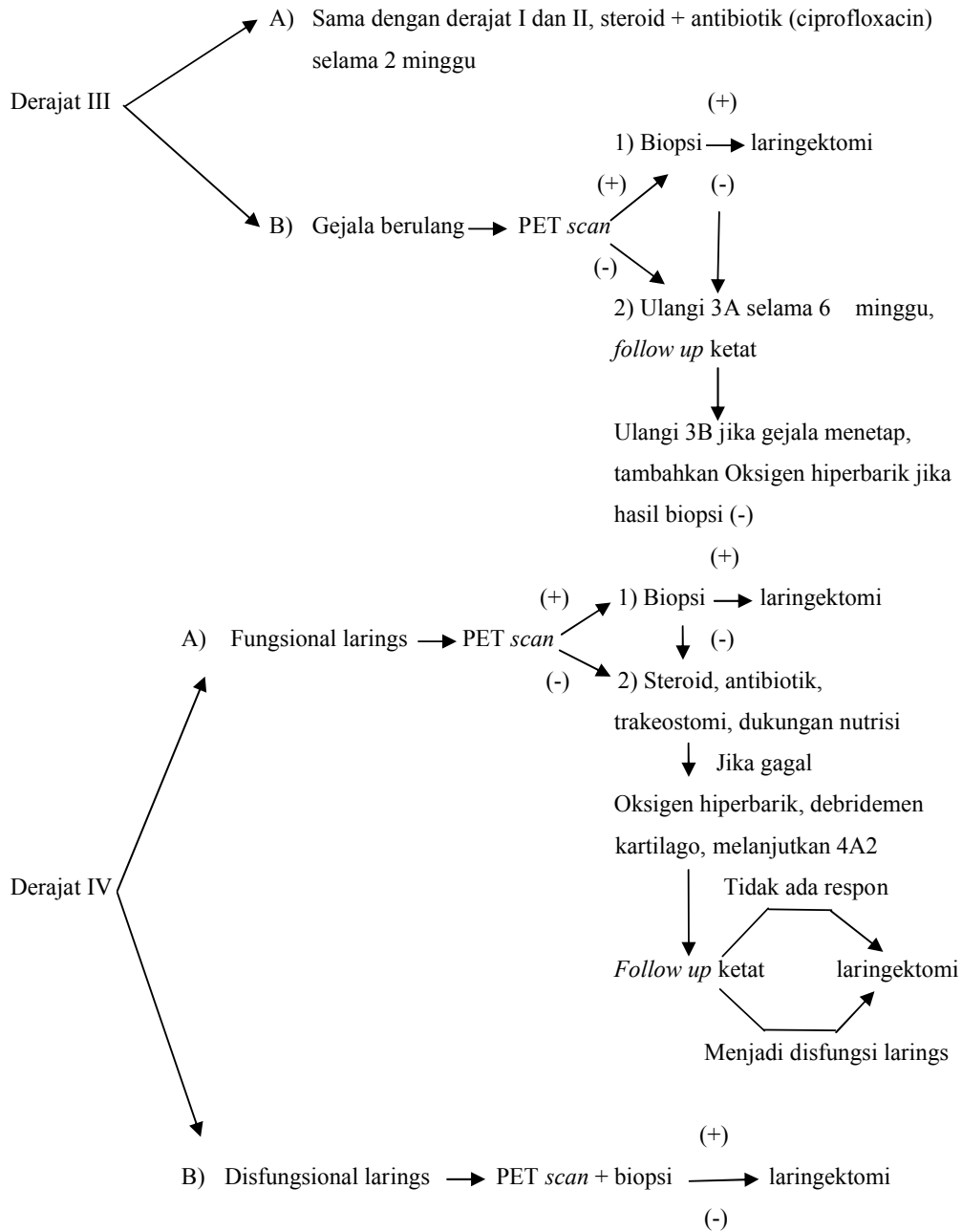
Derajat I dan II perubahan jaringan akibat radioterapi dapat secara khusus diterapi dengan rawat jalan saja. Derajat III memerlukan pengobatan yang lebih agresif, dengan terapi yang bertujuan untuk mencegah infeksi dan progresi kerusakan jaringan larings, yaitu rawat inap dan pengobatan dengan udara yang dilembabkan, kortikosteroid, antimikroba, *proton pump inhibitor*, dan penanganan jalan napas sesuai dengan derajat obstruksi. Derajat IV (berat), biasanya memerlukan trakeostomi sebagai tambahan.

Oksigen hiperbarik telah digunakan untuk mengobati perubahan jaringan akibat radioterapi berat dan telah disetujui sebagai pengobatan yang sesuai dengan HBO oleh *Undersea and Hyperbaric Medical Society*. Prinsip pengobatan HBO yaitu pemberian oksigen 100% pada ruangan yang bertekanan, sehingga meningkatkan tekanan parsial oksigen pada jaringan untuk mempercepat penyembuhan luka.

LAMPIRAN 1.

Algoritme Penilaian Klinis dan Penatalaksanaan Disfungsi Larings Pasca Radioterapi

Derajat I dan II → Simptomatis : inhalasi uap, steroid, antibiotik, kontrol refluks, menghindari trauma lokal.



DAFTAR PUSTAKA

- Allen CT, Lee CJ, Merati AL, 2013. Clinical Assessment and Treatment of the Dysfunctional Larynx after Radiation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol. 149(6): 830-839.
- Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, et al., 2008. Systemic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. Vol. 30:889-897.
- Chu EA, Kim YJ, 2008. Laryngeal cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up. *Otolaryngol Clin N Am*. Vol. 41:673-695.
- Concus AP, Tran TN, Sanfilipo NJ, DeLacure MD, 2008. Malignant laryngeal lesions, dalam *Current Diagnosis and Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery, Edisi ke-2* (Lalwani AK, eds.). McGraw-Hill Company. 437-453.
- de Bree R, van der Putten L, Brouwer J, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR, 2009. Detection of locoregional recurrent head and neck cancer after (chemo)radiotherapy using modern imaging. *Oral Oncol*. Vol. 45:386-393.
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, 2005. Gray's Anatomy for Student. Philadelphia: Elsevier.
- Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P, 2003. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med*. Vol. 30:1-18.
- Feldmeier JJ, 2004. Hyperbaric oxygen for delayed radiation injuries. *Undersea Hyperb Med*. Vol. 31:133-145.
- Filntisis GA, Moon RE, Kraft KL, Farmer JC, Scher RL, Piantadosi CA, 2000. Laryngeal radionecrosis and hyperbaric oxygen therapy: report of 18 cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Vol. 109:554-562.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al., 2013. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. Vol. 31:845-852.
- Francis DO, Yueh B, Weymuller EA, Jr, Merati AL, 2009. Impact of surveillance on survival after laryngeal cancer in the medicare population. *Laryngoscope*. Vol. 119:2337-2344.
- Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al., 2006. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottis larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 132:59-66.

- Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Jacobson AS, Werner JA, Suares C, et al., 2007. Evolution of the management of laryngeal cancer. *Oral Oncology*. Vol. 43:431-439.
- Gupta T, Master Z, Kannan S, et al., 2011. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Vol. 38:2083-2095.
- Harfouche G, Martin MT, 2010. Response of normal stem cells to ionizing radiation: a balance between homeostasis and genomic stability. *Mutat Res*. Vol. 704:167-174.
- Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, et al., 2011. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck*. Vol. 33:1638-1648.
- Hermani B, Kartosoediro S, Hutauruk SM, 2007. Disfonia, dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit THT Edisi ke-6* (Soepardi SM, Nurbaiti I, eds.). Balai Penerbit FK UI. 231-242.
- Holsinger FC, Funk E, Roberts DB, Diaz EM Jr, 2006. Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer. *Head Neck*. Vol. 28:779-784.
- Huang BY, Solle M, Weissler MC, 2002. Larynx: Anatomic Imaging for Diagnosis and Management. *Otolaryngol Clin N Am*. Vol. 45:1325-1361.
- Hutcheson KA, Alvares CP, Barringer DA, Kupferman ME, Lapine PR, Lewin JS, 2012. Outcomes of elective total laryngectomy for laryngopharyngeal dysfunction in disease-free head and neck cancer survivors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 146:585-590.
- Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapstreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, et al., 2014. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 43(4):1-6.
- Lambert L, Fortin B, Soulieres D, et al., 2010. Organ preservation with concurrent chemoradiation for advanced laryngeal cancer: we are succeeding? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol. 76:398-402.
- Lawson W, Biller HF, Suen JY, 1984. Cancer of the Larynx, dalam *Cancer of Head & Neck, edisi ke-2* (Myers EN, and Suen JY, eds.). Churchill Livingstone 533-591.
- Loehn BC, Kunduk M, McWhorter AJ, 2014. Advanced laryngeal cancer, dalam *Head & Neck Surgery-Otolaryngology, Edisi ke-5* (Bailey BJ, and Johnson JT, Rosen CA, eds). Lippincot Williams & Wilkins. 1961-1977.
- Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al., 2008. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. Vol. 26:3582-3589.

- Marioni G, Ragona RM, Cartei G, Marchese F, Staffieri A, 2006. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. Vol. 32:504-515.
- McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, Watson N, 1998. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer: a clinical approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Vol. 107:293-296.
- Nakashima T, Tomita H, Tsuda S, Chitose S, 2005. Radiotherapy of the neck influences the distribution of laryngeal secretory glands. *J Laryngol Otol*. Vol. 119:976-980.
- Narozny W, Sicko Z, Kot J, Stankiewicz C, Przewozny T, Kuczkowski J, 2005. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area. *Undersea Hyperb Med*. Vol. 32:103-110.
- O'Brien PC, 1996. Tumour recurrence or treatment sequelae following radiotherapy for larynx cancer. *J Surg Oncol*. Vol. 63:130-135.
- Piazza C, Paretto G, Cattaneo A, Garrubba F, De Zinis LO, Nicolai P, 2007. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 133:1037-1043.
- Platteaux N, Dirix P, Dejaeger E, Nuyts S, 2010. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Dysphagia*. Vol. 25:139-152.
- Schultz CJ, Campbell BH, Freije JE, Brook BJ, McAuliffe TL, 1995. Risk factors which predict persistent cancer in the abnormal larynx following definitive irradiation. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. Vol. 31B:310-314.
- Sidransy D, 2008. Cancer of the Head and Neck, dalam *Cancer: Principles & Practice of Oncology, Edisi ke-8* (Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds.). Lippincot Williams & Wilkins. 799-885.
- Sinha P, Okuyemi O, Haughey BH, 2014. Early laryngeal cancer, dalam *Head & Neck Surgery-Otolaryngology, Edisi ke-5* (Bailey BJ, and Johnson JT, Rosen CA, eds). Lippincot Williams & Wilkins. 1940-1960.
- Sun TB, Chen RL, Hsu YH, 2004. The effect of hyperbaric oxygen on human oral cancer cells. *Undersea Hyperb Med*. Vol. 31:251-260.
- Viani L, Stell PM, Dalby JE, 1991. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer*. Vol. 67:577-584.