



Deteksi Dini dan Diagnosis Karsinoma Nasofaring

Frita Oktina Wijaya, Bogi Soeseno

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala Leher,
Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Karsinoma nasofaring adalah karsinoma sel skuamosa epitel permukaan nasofaring, merupakan karsinoma nomor satu di bidang THT-KL Indonesia. Gejala karsinoma nasofaring sering tidak spesifik, sehingga sering terdiagnosis pada stadium lanjut. Diagnosis didapat dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, di antaranya pemeriksaan endoskopi, radiologi, dan serologi. Diagnosis dini akan membuat hasil terapi lebih baik.

Kata kunci: Deteksi, diagnosis, karsinoma, nasofaring

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is squamous cell carcinomas derived from epithelial surface of the nasopharynx. It is the most frequent carcinoma in ORL-HNS in Indonesia. The symptoms are usually non-specific, patients are often diagnosed at an advanced stage. Diagnosis is obtained by history, physical examination, and ancillary tests including endoscopy, radiology, and serology. Early diagnosis will result in better outcome. **Frita Oktina Wijaya. Early Detection and Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma**

Keywords: Carcinoma, detection, diagnosis, nasopharynx

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel permukaan nasofaring. Karsinoma nasofaring biasanya berkembang di sekitar ostium tuba Eustachius di dinding lateral nasofaring.¹

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan data *International Agency for Research on Cancer (IARC)* terdapat sekitar 86.691 kasus baru yang terdiagnosis di seluruh dunia pada tahun 2012. Di Amerika Utara dan Eropa, insidens KNF kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk/ tahun pada tahun 2007. Insidens yang tinggi dijumpai di Cina bagian selatan (termasuk Hongkong). Pada tahun 2007, kota Zhongshan di provinsi Guangdong, Cina Selatan, memiliki prevalensi tertinggi di dunia, yaitu sebesar 28,3 kasus per 100.000 penduduk laki-laki per tahun.^{1,3} Pada tahun 2012, karsinoma nasofaring berada di urutan pertama, yaitu 28%, dari seluruh kanker kepala leher di bagian THT-KL Indonesia.⁴ Insidens KNF di Indonesia berdasarkan *GLOBOCAN (Global Burden of Cancer Study)* tahun 2012 mencapai 5,6 per 100.000 penduduk/ tahun, di mana prevalensi tertinggi pada dekade

4-5 dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 2,3:1.²⁻⁴

FAKTOR RISIKO

Karsinoma nasofaring merupakan penyakit kompleks yang disebabkan oleh interaksi faktor genetik, lingkungan, dan infeksi kronik VEB (virus *Epstein Barr*).^{1,5,6} Risiko tinggi KNF pada populasi *Cantonese* dan orang dengan riwayat KNF di keluarga menunjukkan pentingnya kecenderungan genetik pada etiologi KNF.^{5,7,8} Analisis hubungan antara *human leukocyte antigen (HLA) haplotypes* dan KNF menunjukkan peningkatan risiko pada individu dengan HLA-A2 di populasi Cina.^{1,8}

Ikan yang diasinkan dan makanan lain yang diawetkan mengandung sejumlah besar *nitrosodimethylamine (NDMA)*, *N-nitrosopyrrolidene (NPYR)*, dan *N-nitrospiperidine (NPIP)* yang menjadi faktor karsinogen KNF. Paparan ikan asin pada usia dini berisiko tinggi KNF pada orang Cina Selatan.^{5,7} Merokok dan paparan terhadap formaldehid dan debu kayu juga merupakan faktor risiko.^{5,9} Beberapa penelitian pada populasi selama beberapa dekade menemukan

bahwa nasofaring rentan terhadap rokok/tembakau; perokok memiliki peningkatan risiko KNF 30%–100% dibandingkan bukan perokok. Partikel asap pembakaran yang tidak sempurna dari batu bara, kayu, dan material lain juga dapat terdeposit di nasofaring.⁵ Selain itu, pengobatan herbal Cina juga dapat meningkatkan risiko KNF dengan mereaktivasi infeksi virus *Epstein Barr* (VEB) *host*.^{5,9} Tumor yang menunjukkan hubungan paling kuat dengan VEB adalah karsinoma nasofaring. Infeksi virus *Epstein Barr* primer biasa terjadi pada anak usia dini, asimtomatik tetapi menghasilkan virus yang persisten sepanjang hidup. Virus *Epstein Barr* memiliki respons yang kuat terhadap limfosit manusia dan epitel saluran napas atas. Orofaring menjadi lokasi primer infeksi dan juga replikasi virus. Virus *Epstein Barr* menginfeksi limfosit B primer untuk membentuk infeksi laten dan menimbulkan proliferasi.^{1,5}

HISTOPATOLOGI

Epitel permukaan mukosa nasofaring berupa epitel skuamosa dan epitel *pseudostratified columnar*. Epitel sel maligna pada KNF adalah sel poligonal besar tanpa karakter sinsitial.



Nukleusnya bulat atau oval dengan sedikit nukleoli berbeda-beda, berhubungan erat dengan jaringan limfoid, sehingga disebut juga limfoepitelioma. Gambaran histologi daerah lateral nasofaring merupakan epitel transisional antara perbatasan epitel respiratori *pseudostratified columnar* dan epitel skuamosa yang mana merupakan area paling sering terjadinya karsinoma nasofaring.^{10,11}

Klasifikasi gambaran histopatologi KNF (Shanmugaratnam) yang direkomendasikan oleh WHO terdiri dari 3 tipe, yaitu:^{1,5,9}

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO tipe I)
2. Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin (WHO tipe II)
3. Karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III).

Tipe terbanyak adalah tipe III (karsinoma tidak berdiferensiasi); dikenal juga beberapa tipe anaplastik dan *poorly differentiated* terdiri dari sel primitif dengan gambaran sel yang mempunyai satu nukleus, nukleolus yang jelas, dan kadang-kadang terdapat vesikel di nukleus.^{1,5,9}

STADIUM KLINIS

Stadium klinis pada KNF sangat penting untuk terapi dan evaluasi hasil terapi. Sistem klasifikasi stadium menggunakan sistem *Union International Contre le Cancer* (UICC) dan sistem *American Joint Committee on Cancer Staging* (AJCC), yang menggunakan penilaian TNM (ukuran tumor, KGB yang terlibat, metastasis): tumor primer (T), kelenjar regional (N), metastasis (M).^{1,9} (Lampiran)

DETEKSI DINI

Gejala yang berkaitan dengan KNF tahap awal biasanya tidak spesifik, sebagian besar pasien KNF terdiagnosis pada stadium lanjut; padahal hasil pengobatan KNF stadium lanjut tidak memuaskan, sehingga diagnosis dini dan manajemen yang tepat penting untuk mencapai hasil pengobatan yang baik. Pengembangan protokol skrining primer yang baik dapat berkontribusi pada deteksi dini dan meningkatkan hasil pengobatan.¹²

Diagnosis dini KNF dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis gejala, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti nasofaringoskopi, radiologi, dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi

biopsi nasofaring sampai saat ini diakui sebagai standar baku emas untuk diagnosis KNF.^{1,8}

Gejala Klinis

Terdapat empat kelompok gejala KNF, yaitu gejala massa leher, gejala hidung, gejala telinga, dan kelumpuhan saraf kranial. Kelompok gejala ini berkaitan dengan lokasi tumor primer, struktur yang diinfiltrasi, atau metastasis nodus limfatik servikal.^{1,6,13}

Massa di nasofaring dapat membuat gejala obstruksi nasal dan hidung berair. Saat ukuran tumor kecil, ditemukan obstruksi unilateral namun seiring dengan pertumbuhan tumor akan menjadi bilateral. Jika tumor berulkus, maka akan timbul epistaksis. Jumlah perdarahan biasanya tidak banyak dan sering terjadi *post-nasal drip*. Sebagian besar tumor di nasofaring dengan atau tanpa ekstensi posterolateral ruang paranasofaring sering dikaitkan dengan disfungsi tuba Eustachius, sehingga terjadi tuli konduktif unilateral. Gejala otologi lain yaitu otalgia dan tinnitus.^{1,8,9}

Tumor primer dapat tumbuh ke superior menginfiltrasi basis kranii menimbulkan nyeri kepala. Jika tumor mengenai sinus *cavernous* dan dinding lateralnya, saraf kranial III, IV, dan VI dapat terlibat dan timbul diplopia. Ekstensi tumor ke foramen ovale dapat mengenai saraf kranial V yang menyebabkan nyeri wajah serta baal. Gejala yang paling sering ditemukan adalah massa tidak nyeri di leher atas.^{1,5}

Nasofaring adalah struktur yang berada di garis tengah, sehingga sering dijumpai pembesaran nodus limfatikus bilateral. Metastasis jauh relatif jarang, yang tersering adalah ke vertebra, hepar, dan paru.^{1,5,6}

Diagnosis Banding

Kanker nasofaring dapat menginvasi beragam struktur di sekitarnya, termasuk basis kranii dan leher, sehingga gejala klinisnya bervariasi. Pada tahap awal berupa gejala hidung dapat menyerupai kondisi jinak, seperti rinitis, sinusitis, atau polip nasal. Gejala telinga yaitu gangguan dengar unilateral pada usia dewasa, yang harus dicurigai KNF, khususnya di area endemik. Kanker nasofaring berkaitan dengan paresis saraf kranial, sehingga dapat menyerupai penyakit neurologi. Defisit saraf kranial yang tidak jelas penyebabnya sebaiknya diperiksa dengan endoskopi nasal,

terutama pada orang dengan risiko tinggi.⁵

Kanker nasofaring juga dapat didiagnosis banding dengan hipertrofi adenoid, namun biasanya adenoid memiliki permukaan licin, alur longitudinal, dan letaknya di tengah nasofaring. Pada laki-laki remaja dapat pula dibandingkan dengan angiofibroma juvenil, hal ini dapat dikonfirmasi dengan endoskopi dan pemeriksaan MRI. Tumor lain di nasofaring di antaranya adalah limfoma, karsinoma sinonasal, *chordoma*, *rhabdomyosarcoma*, melanoma, dan teratoma.⁵

Pada pasien dengan benjolan leher, harus dilakukan biopsi nodus. Benjolan leher dapat terjadi pada kondisi infeksi atau inflamasi, limfoma, atau tumor ganas regio kepala leher ataupun bagian tubuh lain.⁵

Endoskopi

Endoskopi memainkan peran kunci dalam deteksi awal lesi KNF, dan biopsi endoskopik memungkinkan diagnosis definitif KNF. Endoskopi menilai ekstensi tumor di permukaan mukosa nasofaring. Lesi awal biasanya terjadi di dinding lateral atau atap nasofaring. Tetapi prosedur ini tidak dapat menentukan pertumbuhan spasial tumor seperti ekstensi mendalam dan penyebaran intrakranial.^{1,12} Endoskopi bertujuan menilai nasofaring untuk memprediksi kemungkinan KNF, namun terkadang sulit, terutama pada lesi kecil di fossa Rossemuller, tonjolan kecil atau asimetri di atap. Jika KNF diduga kuat, pemeriksaan pencitraan yang tepat dan/ atau biopsi mukosa nasofaring dianjurkan bahkan jika permukaan mukosa berpenampilan normal.¹⁴

Radiologi

Pemeriksaan radiologi diperlukan untuk mendapatkan informasi adanya tumor, perluasan, serta kondisi setelah terapi. Pemeriksaan radiologi untuk karsinoma nasofaring yaitu foto polos tengkorak, ultrasonografi (USG) abdomen, *Computed Tomography Scan* (CT scan), dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). MRI disarankan pada otitis media serosa unilateral dan pada pembesaran kelenjar getah bening leher. CT scan dapat menunjukkan ekstensi ke daerah parafaring, mendeteksi erosi tulang dan keterlibatan intrakranial. Modalitas CT scan dan MRI dapat mendeteksi kelainan nasofaring yang tidak tampak pada endoskopi.^{1,12}



Serologi

Diagnosis KNF ditunjang beberapa pemeriksaan tambahan yaitu pemeriksaan serologi, misalnya imunoglobulin A *anti-viral capsid antigen* (Ig anti-VCA), Ig G *anti-early antigen* (EA), imunohistokimia, dan *polymerase chain reaction* (PCR). Pemeriksaan serologi dapat dilakukan sebagai skrining untuk deteksi dini, sering mendahului munculnya KNF dan berfungsi sebagai petanda tumor remisi dan kekambuhan. Ji, *et al*, melaporkan *window period* selama 3 tahun sesudah peningkatan antibodi dan menetap tinggi sampai muncul gejala klinis.^{15,16}

Bentuk endemik KNF dikaitkan dengan VEB, meskipun peran VEB yang tepat dalam patogenesis KNF masih belum jelas. Deteksi antibodi IgG (dijumpai pada masa awal infeksi virus) dan antibodi IgA VCA mendukung diagnosis karsinoma nasofaring. Titer antibodi IgA untuk VEB *viral capsid antigen* (EBV-IgA-VCA) dan VEB antigen awal (EBV-EA) pada pemeriksaan *immunofluorescent* dapat digunakan untuk skrining KNF. Peningkatan titer IgA antibodi pada VEB *viral capsid antigen* (VCA) biasa ditemukan pada pasien KNF. Antibodi terhadap VEB baik IgG maupun IgA penderita KNF meningkat 8-10 kali lebih tinggi dibandingkan penderita tumor lain atau orang sehat. Peningkatan titer IgA ini dapat diketahui sebelum perkembangan KNF dan berkorelasi dengan besar tumor, remisi, dan rekurensi. Dalam beberapa tahun

terakhir, tes *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang menggunakan antigen VEB rekombinan dimurnikan makin dianjurkan untuk menggantikan *immunofluorescent* tradisional.^{15,15}

Virus juga dapat dideteksi pada tumor dengan pemeriksaan hibridisasi *in situ* dan teknik imunohistokimia. Selain itu, dapat juga dideteksi dengan teknik PCR pada material aspirasi biopsi jarum metastasis kelenjar getah bening leher.^{15,17}

TERAPI

Radioterapi merupakan pilihan utama khususnya KNF tidak berdiferensiasi (WHO tipe III), karena bersifat radiosensitif. Radioterapi dilakukan pada stadium dini (stadium I dan II). Indikasi kemoterapi pada KNF antara lain stadium lanjut (stadium III dan IV), disertai atau dicurigai ada metastasis jauh, tumor persisten, dan rekuren. Pembedahan dilakukan untuk membuang kelenjar getah bening yang menetap atau kambuh apabila tumor primer di nasofaring hilang setelah pemberian radioterapi dan kemoterapi.^{1,18,19}

Manajemen KNF stadium lanjut (stadium III dan IV) adalah kemoterapi kombinasi dengan radioterapi. Kemoterapi dapat diberikan sebelum, selama, atau setelah radiasi yang dinamakan kemoterapi neoadjuvan, konkuren, dan adjuvan. Rekomendasi terkini menggunakan kemoterapi *cisplatin*,

5-fluorouracil, *taxane*, *gemcitabine*, *vinorelbine*.¹⁸

Nasofaringektomi dilakukan bila tumor nasofaring persisten atau rekuren dan telah berekstensi ke spasia paranasofaring. Pada tumor kecil namun tebal, reseksi adekuat dapat dilakukan menggunakan endoskopi melalui kavum nasi atau oral. Tumor yang lebih ekstensif memerlukan reseksi terbuka.^{1,6}

PROGNOSIS

Penderita KNF stadium awal, yaitu stadium I dan II, mempunyai prognosis lebih baik dibandingkan stadium lanjut, yaitu stadium III dan IV. Angka harapan hidup lima tahun pada stadium I, II, III, dan IV didapatkan sekitar 72%, 64%, 62%, dan 38%.^{5,20}

SIMPULAN

Diagnosis KNF dilakukan dengan anamnesis gejala dan tanda klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Endoskopi dapat menilai kelainan mukosa nasofaring dan menunjang biopsi. Biopsi merupakan cara definitif menegakkan diagnosis KNF. Modalitas pencitraan, seperti MRI dan *CT scan*, mencari tumor yang tidak tampak oleh endoskopi dan menilai ekstensi tumor. Pemeriksaan serologi dapat digunakan sebagai alat skrining pada populasi berisiko tinggi. Deteksi dan diagnosis KNF tahap awal sangat bermanfaat untuk mendapatkan hasil terapi yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wei WI, Chua DT. Head and neck surgery-otolaryngology. 5th ed. Bailey BJ HG, Johnson JT, Rosen CA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, S SE, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide [Internet]. 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Forman D, Bray F, Brewter D, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon: WHO press; 2014.
4. Adham M, Kurniawan AI, Muhtadi A, Roezin A, Hermani B, Gondhowirjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: Epidemiology, incidence, sign, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer* 2012;31(4):185-96.
5. Brady LW, Heilmann HP, Nieder C. Medical radiology - radiation oncology. Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM, editors. Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management. 1st ed. Springer 2010. p. 245-70.
6. Flint FW. Cummings otolaryngology head and neck surgery. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2015.
7. Jia WH, Luo XY, Feng BJ, Ruan HL, Bei JX, Liu WS, et al. Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk: A large scale case-control study in Guangdong China *BMC cancer*. 2010;10:446-50.
8. Zeng MS, Zeng YX. Pathogenesis and etiology of nasopharyngeal cancer. USA: Spinger; 2010.
9. Lee KJ. Essential otolaryngology head and neck surgery. USA: The Mc Graw-Hill Companies; 2012.
10. Harrison LB. Head and neck cancer: A multidisciplinary approach. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009
11. Li Z, Zong YS. Review of the histological classification of nasopharyngeal carcinoma. *J Nasopharyng Carcinoma* 2014;1(15):15.
12. Tabuchi K, Nakayama M, Nishimura B, Hayashi K, Hara A. Early detection of nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Otolaryngology* 2011;1-6. doi: 10.1155/2011/638058
13. Forastiere AA. NCCN Clinical practice guidelines in oncology in head and neck cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2016;Version 1(NCCN.org).
14. Vlantis AC, Bower WF, Woo JKS, Tong MC, van Hasselt CA. Endoscopic assessment of the nasopharynx: An objective score of abnormality to predict the likelihood of malignancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(2):77-81.



15. Li S, Deng Y, Li X, Chen QP, Liao XC, Qin X. Diagnostic value of epstein barr virus capsid antigen igA in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Chin med J.* 2010;123(9):1201-5.
16. Ji MF, Wang DK, Yu YL, Guo YQ, Liang JS, Cheng WM, et al. Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2007;96:623-30.
17. Wahyono DJ, Hermani B. Ekspresi gen litik virus Epstein Barr: Manfaatnya untuk penegakan diagnosis karsinoma nasofaring [Thesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005.
18. Harrison LB. Head and neck cancer: A multidisciplinary approach. 7th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. p. 588-617.
19. Wildman MA. Current problems and possible solution in the treatment of nasopharyngeal carcinoma in Indonesia [Thesis]. Netherland: University of Amsterdam; 2013.
20. El-Sherbieny E, Rashwan H, Lubis S, Choi VJ. Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma treated in Hospital Kuala Lumpur. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:1739-43.

LAMPIRAN

Tabel. Stadium KNF (AJCC 2010).^{5,13}

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IVB	Any T	N3	M0
Stadium IVC	Any T	Any N	M1

Keterangan :

Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai.
T0	Tumor primer tidak ditemukan.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas di nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan/atau kavum nasi tanpa ekstensi parafaring.
T2	Tumor dengan ekstensi ke parafaring.
T3	Tumor invasi ke struktur tulang dari dasar tengkorak, dan/atau sinus
T4	Tumor dengan ekstensi ke intrakranial dan/ atau mengenai saraf pusat, hipofaring, orbita, atau ekstensi ke fossa infratemporal atau ruang mastikator.
NX	Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai
N0	Tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening
N1	Metastasis unilateral pada kelenjar getah bening servikal, berukuran ≤6 cm dan di atas fossasupraklavikula, dan/ atau kelenjar getah bening retrofaringeal unilateral atau bilateral berukuran ≤6 cm
N2	Metastasis ke kelenjar getah bening bilateral, berukuran ≤6 cm dan di atas fossa supraklavikula
N3	Metastasis ke kelenjar getah bening, berukuran >6 cm dan/ atau ke fossa supraklavikula
N3a	Kelenjar getah bening berukuran >6 cm.
N3b	Ekstensi ke fossa supraklavikula
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh