



# Karsinoma Nasofaring: Faktor Risiko, Deteksi Dini, Diagnosis, dan Tata Laksana

Evita Zevanya,<sup>1</sup> Arin Dwi Iswarini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Telinga, Hidung, Tenggorokan, Bedah Kepala Leher, Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta, Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari lapisan epitel nasofaring; bersifat endemik di beberapa wilayah termasuk Indonesia. Keganasan ini menempati posisi ke-4 dalam jumlah kasus kanker terbanyak di Indonesia. Etiologinya belum diketahui sepenuhnya. Faktor risiko karsinoma melibatkan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, yang banyak diteliti antara lain usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan karsinoma nasofaring, konsumsi makanan yang difermentasi, dan infeksi virus Epstein-Barr (EBV). Deteksi dini menggunakan serologi EBV, DNA EBV plasma, dan endoskopi. Di Indonesia, alat detektor yang umum digunakan ialah IgG *NPC strip*. Standar emas diagnosis adalah biopsi dan pemeriksaan histopatologi. Terapi karsinoma nasofaring sesuai stadium penyakit. *Intensity-modulated radiotherapy* (IMRT) mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan radioterapi konvensional. *Follow-up* untuk mengevaluasi hasil dan remisi.

**Kata Kunci:** Infeksi virus Epstein-Barr, karsinoma nasofaring, tumor ganas.

## ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is a malignant tumor originating from nasopharyngeal epithelium; it is endemic in several regions, including Indonesia. This malignancy is the fourth most frequent cancer case in Indonesia. The etiology is not fully understood. The risk factors involve interactions between genetic and environmental factors, including age, gender, family history of nasopharyngeal carcinoma, consumption of fermented foods, and Epstein-Barr virus (EBV) infection. Early detection used EBV serology, EBV DNA plasma, and endoscopy; the IgG NPC strip is commonly used in Indonesia. The gold standard for diagnosis is biopsy and histopathological examination. The management of the disease depends on its stage. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) has shown several advantages over conventional radiotherapy. Follow-up is necessary to evaluate the outcome and remission. **Evita Zevanya. Nasopharyngeal Carcinoma: Risk Factor, Early Detection, Diagnosis, and Current Therapy.**

**Keywords:** Epstein-Barr virus infection, nasopharyngeal carcinoma, malignant tumor.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas berasal dari lapisan epitel nasofaring; paling sering berkembang di fossa Rosenmuller dan/atau ostium tuba Eustachius.<sup>1</sup> Keganasan ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1901. Kasus karsinoma nasofaring dapat dijumpai di seluruh dunia, bersifat endemik di beberapa wilayah seperti Cina Selatan, Asia Tenggara, Afrika Utara, dan Arktik. Alasan distribusi geografis tersebut belum diketahui pasti.<sup>2</sup> Insiden karsinoma nasofaring mencapai 28,3 per 100.000 penduduk di Cina Selatan.<sup>3</sup> Di Eropa dan Amerika Utara, keganasan ini jarang ditemukan dan insidennya <1 per 100.000 penduduk.<sup>4</sup> World Health Organization

(WHO) memperkirakan prevalensi karsinoma nasofaring sebesar 0,7% di seluruh dunia.<sup>5</sup>

Di Indonesia, karsinoma nasofaring menjadi salah satu kanker kepala dan leher yang paling sering terdiagnosis (60%) dan menempati posisi ke-4 dalam jumlah kasus kanker terbanyak setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru.<sup>4,6</sup> Insiden karsinoma nasofaring di Indonesia >3 kasus per 100.000 penduduk dengan mortalitas >1,5 per 100.000.<sup>7</sup> Mahdaviyar, *et al*, melaporkan bahwa Indonesia menempati posisi ke-2 dalam jumlah kasus karsinoma nasofaring terbanyak di dunia, yaitu 13.084 kasus, dengan jumlah kematian sebanyak 7.391 setelah Cina, dan

jumlah kasus sebanyak 42.100 dengan jumlah kematian sebanyak 21.300 pada tahun 2012.<sup>8</sup>

Beban kesehatan masyarakat di negara endemik tinggi karena etiologi dan pencegahan karsinoma nasofaring belum diketahui sepenuhnya. Beberapa faktor diduga berkaitan dengan karsinoma nasofaring meliputi kerentanan genetik, lingkungan, diet, dan infeksi virus Epstein-Barr.<sup>2</sup> Tumor ini berkembang di bagian anatomi tersembunyi (*silent anatomic site*), sehingga cenderung terdiagnosis pada stadium lanjut (stadium III dan IV) dan sudah bermetastasis. Tingkat *survival rate* dalam 10 tahun stadium I mencapai 98%, sedangkan pada stadium II

**Alamat Korespondensi** email: zevanyaevita@gmail.com

## TINJAUAN PUSTAKA



sebesar 60%. Pada stadium lanjut, pasien rata-rata bertahan hingga 3 tahun.<sup>9</sup>

### MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis karsinoma nasofaring sangat bervariasi, tidak spesifik, dan tergantung area ekspansi tumor. Gejala dapat dijumpai pada hidung (obstruksi nasal, epistaksis, *discharge* bercampur darah yang keluar dari hidung, *post-nasal drip*, dan kakosmia), telinga (otalgia, tuli konduktif, tinnitus, efusi telinga tengah, dan sensasi penuh pada telinga akibat penekanan pada tuba Eustachius), mata (diplopia, nyeri orbita, dan gangguan penglihatan), dan saraf (nyeri kepala hebat, parestesia wajah, paresis nervus fasialis, kelumpuhan otot lidah, kelemahan otot bahu). Gejala saraf dijumpai jika tumor ekspansi ke intrakranial,

menyebabkan gangguan saraf kranialis, paling sering melibatkan nervus abduksen (nervus VI).<sup>4,5,10</sup> Salah satu manifestasi klinis yang paling sering dijumpai adalah benjolan di leher tidak nyeri akibat pembesaran limfodi servikal terutama pada regio retrofaringeal.<sup>1,11</sup> Gejala saraf dan benjolan pada leher dijumpai pada stadium lanjut. Gejala lain dapat berupa trismus dan vertigo.<sup>4</sup>

### FAKTOR RISIKO

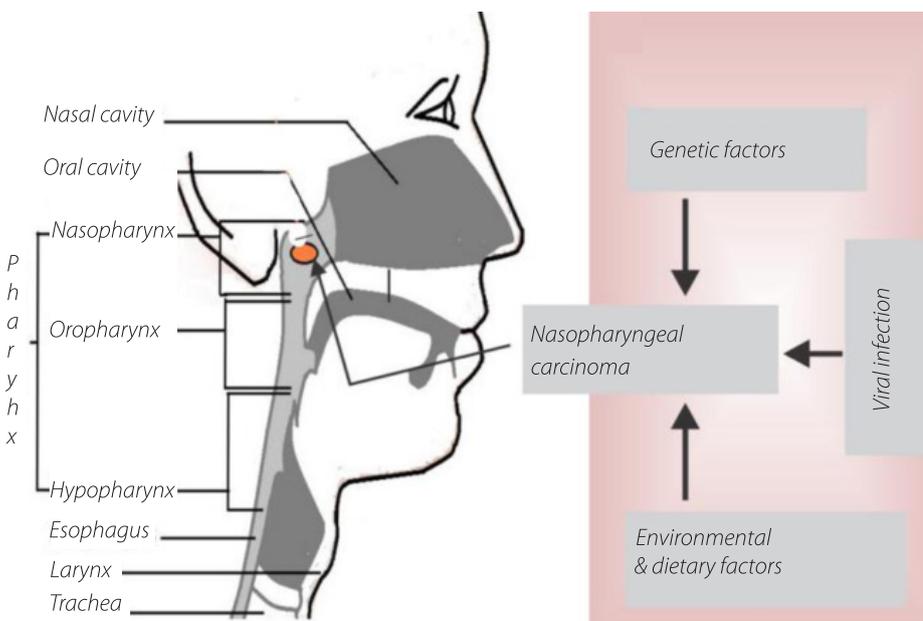
Faktor risiko kanker nasofaring berkaitan dengan faktor genetik, lingkungan, diet, dan infeksi virus (**Gambar 1**). Faktor risiko yang berhubungan dengan karsinoma nasofaring diklasifikasikan menjadi yang dapat dimodifikasi atau lingkungan dan tidak dapat dimodifikasi atau genetik (**Tabel 1**).

### Genotip HLA Kelas I

Penelitian genetik karsinoma nasofaring berfokus pada gen HLA (*human leukocyte antigen*). Individu dengan alel HLA lemah terhadap EBV memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita karsinoma nasofaring. Sebaliknya, individu dengan alel HLA kuat terhadap EBV memiliki risiko lebih rendah untuk menderita karsinoma nasofaring.<sup>3</sup> Pada keturunan Cina dan populasi keturunan berisiko tinggi lainnya, HLA-A2-B46 teridentifikasi meningkatkan risiko karsinoma nasofaring 2–3 kali lipat. HLA-B5 meningkatkan risiko karsinoma nasofaring pada etnis Kaukasia. Individu dengan HLA-A11 memiliki risiko lebih rendah untuk menderita keganasan ini.<sup>2</sup>

### Riwayat Keluarga Menderita Karsinoma Nasofaring

Individu dengan riwayat kanker pada keluarga terutama karsinoma nasofaring, memiliki 4–10 kali risiko lebih tinggi untuk menderita keganasan serupa.<sup>3</sup> Kluster karsinoma nasofaring pada keluarga secara konsisten dilaporkan di area insiden tinggi, sedang, dan rendah. Di Cina Selatan, >5% kasus dilaporkan memiliki riwayat karsinoma nasofaring pada *first-degree relatives*.<sup>2</sup> Ras Mongoloid merupakan ras dominan yang menderita keganasan ini, angka kejadiannya tinggi pada Cina Selatan, Hongkong, Vietnam, Thailand, Malaysia, Singapura, dan Indonesia.<sup>6</sup> Di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, pasien karsinoma nasofaring keturunan Cina relatif lebih banyak dibandingkan suku lainnya.<sup>6</sup> Terdapat 3 etnis utama di Cina Selatan yaitu *Cantonese*, *Hokkien-Teochiu*, dan *Hakka*; insiden karsinoma nasofaring paling tinggi pada populasi *Cantonese*.<sup>3</sup> Keganasan ini juga banyak dijumpai pada keturunan asli Afrika Utara.<sup>2</sup>



**Gambar 1.** (A) Lokasi karsinoma nasofaring, (B) Faktor risiko karsinoma nasofaring.<sup>9</sup>

**Tabel 1.** Faktor risiko yang berkaitan dengan karsinoma nasofaring.<sup>2,3</sup>

Dapat Dimodifikasi	Tidak Dapat Dimodifikasi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infeksi virus Epstein-Barr (EBV)</li> <li>• Infeksi <i>human papillomavirus</i> (HPV)</li> <li>• Konsumsi makanan yang difermentasi</li> <li>• Kurang konsumsi buah dan sayuran segar</li> <li>• Gangguan saluran napas kronik</li> <li>• Merokok</li> <li>• Konsumsi alkohol</li> <li>• Obat-obatan herbal</li> <li>• Paparan zat kimia dan atau/okupasional</li> <li>• Kebersihan mulut</li> <li>• Status sosial-ekonomi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotip HLA kelas I</li> <li>• Riwayat keluarga menderita karsinoma nasofaring</li> <li>• Usia tua</li> <li>• Jenis kelamin laki-laki</li> </ul>

Faktor genetik bukan faktor tunggal penyebab karsinoma nasofaring, terdapat interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, dibuktikan oleh studi migran. Keturunan Cina Selatan yang menetap di negara lain memiliki angka insiden karsinoma nasofaring 10-30 kali lebih tinggi dibandingkan ras lain. Imigran Afrika Utara di Israel dan Swedia memiliki angka insiden lebih tinggi dibandingkan penduduk asli setempat. Laki-laki keturunan asli Perancis yang lahir di Afrika Utara memiliki insiden lebih tinggi dibandingkan yang lahir di Perancis.<sup>2,3</sup>



### Usia dan Jenis Kelamin

Insiden karsinoma nasofaring 2–3 kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Insiden pada laki-laki sebesar 30 per 100.000 populasi dan pada perempuan sebesar 8–15 per 100.000 populasi di wilayah endemik.<sup>12</sup> Perbedaan ini mungkin berkaitan dengan perbedaan gaya hidup seperti merokok.<sup>3</sup> Risiko meningkat seiring bertambahnya usia pada populasi berisiko tinggi. Pada populasi berisiko rendah, angka insiden meningkat pada usia 50–59 tahun dan menurun setelahnya karena paparan zat karsinogenik cenderung terjadi pada usia awal kehidupan.<sup>3</sup>

### Status Sosial-Ekonomi

Risiko karsinoma nasofaring lebih tinggi pada populasi dengan status sosial-ekonomi rendah di Cina Selatan dan Afrika Utara. Populasi dengan status sosial-ekonomi rendah lebih sering mengonsumsi makanan kaleng, yang merupakan salah satu faktor risiko keganasan ini. Hubungan antara kelas sosial dengan faktor risiko paparan debu dan merokok dilaporkan di Amerika Serikat.<sup>3</sup>

### Infeksi Virus Epstein-Barr (EBV)

EBV adalah gamma-herpes virus yang menginfeksi limfosit dan sel epitel. Infeksi laten EBV dijumpai pada >90% individu dewasa di dunia. Infeksi primer umumnya terjadi pada masa awal kehidupan dengan transmisi utama melalui saliva. Infeksi primer biasanya asimtomatik, namun berkaitan dengan mononukleosis infeksiosa, limfoma Burkitt, limfoma Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, karsinoma nasofaring tipe III, dan karsinoma gaster. Keganasan akibat infeksi EBV mengakibatkan 143 ribu kematian pada tahun 2010.<sup>2</sup>

Hubungan antara infeksi EBV dan karsinoma nasofaring pertama kali diajukan tahun 1966 oleh Old LJ, *et al*, karena didapati titer antibodi anti-EBV tinggi pada penderita.<sup>13</sup> Bukti-bukti yang menunjukkan hubungan antar keduanya antara lain: genom monoklonal EBV dan produk gen virus terdeteksi pada semua sel tumor di area endemik, peningkatan IgA anti-EBV pada penderita, dan ekspresi protein virus (*latent membrane protein 1/LMP1*, *LMP2*, *EBNA1*, *EBNA2*) pada tumor epitel invasif. EBV belum pernah terdeteksi di sel epitel nasofaring normal atau yang hanya terinfeksi tanpa keganasan.<sup>2</sup>

Target virus adalah pada *complement receptor type 2 (CR2)* sel limfosit B yang akan melekat pada amplop EBV dan gp 350/220 kadar rendah diekspresikan pada sel epitel. Mekanisme *viral entry* lainnya adalah melalui perlekatan pada glikoprotein (gHgL dan gB), kontak *cell-to-cell*, atau mediasi protein *IgA/secretory component (SC)*.<sup>2</sup>

### Infeksi Human Papillomavirus (HPV)

Di wilayah endemik karsinoma nasofaring, ekspresi HPV dan protein 16 (p16) dilaporkan pada >8% karsinoma non-keratinisasi tidak terdiferensiasi. Pada kasus-kasus tersebut dijumpai prognosis yang lebih baik. Pada wilayah non-endemik, data terkait infeksi HPV terbatas dan didominasi jenis karsinoma terkeratinisasi.<sup>14</sup> Peran HPV dalam karsinogenesis dan progresivitas karsinoma nasofaring belum diketahui.<sup>14</sup>

### Konsumsi Makanan Difermentasi

Kebiasaan mengonsumsi makanan difermentasi setiap hari meningkatkan risiko 1,8–7,5 kali untuk mengalami karsinoma nasofaring. Makanan yang berkaitan dengan karsinoma nasofaring adalah ikan, daging, buah, dan sayur yang difermentasi. Faktor risiko ini dijumpai di Cina Selatan, Cina Utara, Asia Tenggara, Afrika Utara, Arktik, dan Amerika Serikat.<sup>3</sup> Mekanisme utama yang diperkirakan mendasari faktor risiko tersebut adalah kandungan n-nitrosamin tinggi pada ikan yang difermentasi atau diolah *Chinese style*. N-nitrosamin bersifat genotoksik, karsinogenik, dan dijumpai pada reaktivasi EBV.<sup>15</sup> Kebiasaan penduduk Eskimo di wilayah Arktik yang mengonsumsi makanan fermentasi saat musim dingin diduga berkaitan dengan tingginya angka kejadian karsinoma nasofaring di sana.<sup>5</sup>

### Kurang Konsumsi Buah dan Sayuran Segar

Konsumsi buah dan sayuran segar dapat menurunkan risiko karsinoma nasofaring hingga 30%–50%.<sup>16</sup> Kurangnya konsumsi buah dan sayuran segar dapat meningkatkan risiko keganasan ini.<sup>17</sup>

### Gangguan Saluran Napas Kronik

Individu dengan gangguan saluran napas kronik seperti rinitis, sinusitis, polip nasi, dan infeksi telinga memiliki risiko 2 kali lebih tinggi untuk menderita karsinoma nasofaring. Infeksi bakteri mengurangi perubahan nitrat menjadi nitrit, sehingga membentuk senyawa

karsinogenik N-nitroso.<sup>3</sup>

### Merokok

Hubungan antara rokok dan karsinoma nasofaring bersifat *smoking-dose-dependent*.<sup>3</sup> Xue WQ (2013) menunjukkan perokok memiliki risiko menderita kanker 60% lebih tinggi dibandingkan individu yang tidak merokok.<sup>18</sup>

### Konsumsi Alkohol

Konsumsi alkohol jangka lama dan jumlah besar meningkatkan risiko karsinoma nasofaring. Asetildehida yang merupakan produk hasil oksidasi etanol bersifat toksik, karsinogenik, dan mutagenik. Eksperimen pada hewan menunjukkan asetaldehida mengganggu proses sintesis dan perbaikan DNA, sehingga mendukung perkembangan tumor. Selain itu, konsumsi alkohol juga menginduksi aktivitas enzim sitokrom P450 (CYP2E1) sel mukosa dan menstimulasi pembentukan radikal bebas dan jejas pada sel.<sup>19</sup>

### Obat-obatan Herbal

Studi kasus kontrol Hildesheim, *et al*, di Filipina menunjukkan bahwa konsumsi obat herbal dapat meningkatkan risiko karsinoma nasofaring sebesar 2,5 kali. Hasil perlu dikonfirmasi lebih lanjut karena didapati *recall bias* terkait pertanyaan non-spesifik terkait jenis obat herbal.<sup>3,20</sup> Konsumsi teh herbal *Canton style* menurunkan risiko keganasan ini.<sup>3,20</sup>

### Paparan Zat Kimia dan/atau Okupasional

Paparan zat kimia dan/atau okupasional tertentu dapat meningkatkan risiko karsinoma nasofaring. Zat okupasional yang dimaksud adalah debu kayu, debu kapas, uap, dan asap. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa paparan formaldehid, *phenoxy*, dan klorofenol meningkatkan risiko keganasan ini.<sup>3</sup>

### Kebersihan Mulut

Kesehatan mulut yang buruk dikaitkan dengan risiko kanker pankreas, esofagus, lambung, kepala dan leher terutama pada lanjut usia. Individu dengan penyakit periodontal lebih berisiko mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan dengan yang tidak memiliki penyakit periodontal. Proses inflamasi gusi atau periodontitis diduga menjadi salah satu pemicu proses karsinogenesis.<sup>21</sup> Kesehatan mulut yang buruk juga menstimulasi



replikasi EBV yang berhubungan erat dengan karsinoma nasofaring. Kehilangan banyak gigi dapat meningkatkan *bacterial load*. Bakteri menghasilkan nitrosamin yang bersifat karsinogenik.<sup>3</sup>

## DETEKSI DINI

Skrining dilakukan untuk deteksi dan diagnosis dini karsinoma nasofaring, terutama pada populasi di area endemik, insiden, dan berisiko tinggi. Deteksi dini bertujuan untuk mengurangi tingkat morbiditas, dan mortalitas mengingat prognosis karsinoma nasofaring lebih buruk pada pasien stadium lanjut. Pemeriksaan serologi EBV dan endoskopi paling sering digunakan untuk deteksi dini.<sup>22</sup> Aplikasi keduanya menunjukkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas tinggi, yaitu sebesar 97,1% dan 98,6%.<sup>23</sup> Antibodi anti-EBV telah digunakan untuk deteksi dini karsinoma nasofaring di beberapa area insiden tinggi di Cina Selatan sejak tahun 1970-an.<sup>2</sup>

Skrining serologi konvensional berupa biomarker VCA/IgA (*viral capsid antigen immunoglobulin A*) dan EA/IgA (*early antigen immunoglobulin A*) yang diukur dengan *immunofluorescence assay* (IFA). Saat ini, lebih banyak digunakan biomarker EBNA1/IgA (*Epstein-Barr nuclear antigen 1 immunoglobulin A*) dan VCA/IgA yang diukur dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan tingkat sensitivitas, spesifisitas, dan prediktif positif yang lebih tinggi.<sup>2</sup> Sampel pemeriksaan serologi dapat diperoleh dari *swab* nasofaring dan saliva. Titer antibodi anti-EBV tidak memiliki hubungan yang jelas dengan stadium klinis penyakit. Pemeriksaan DNA EBV plasma juga digunakan untuk deteksi dini karsinoma nasofaring dan memiliki akurasi tinggi.<sup>22,24</sup>

Alasan penggunaan serologi EBV untuk skrining karsinoma nasofaring karena gen EBV terdeteksi pada semua tumor karsinoma nasofaring tipe III. Antibodi netralisasi VCA/IgA dan EA/IgA anti-EBV dapat dideteksi di serum penderita bertahun-tahun sebelum muncul manifestasi klinis.<sup>2</sup> Skrining serologi ini mempunyai kekurangan dan keterbatasan. Keterbatasan penggunaan antibodi anti-EBV, antara lain hanya 2% penderita yang mengalami peningkatan titer VCA/IgA dan peningkatan titer antibodi juga terdeteksi pada individu tanpa KNF dengan stres psikologis atau fisik akibat reaktivasi EBV laten.<sup>2</sup>

Alat deteksi dini karsinoma nasofaring yang umum digunakan dan ditemukan oleh ilmuwan Indonesia adalah IgG *NPC strip*.<sup>25</sup> Alat ini mendeteksi interaksi antara antibodi IgG dan *immunomarker* EA-EBV (*early antigen Epstein-Barr virus*) melalui serum darah pasien. Darah diencerkan dalam larutan *buffer* pada *kit* dan *NPC strip* dicelupkan selama kurang lebih 5 menit. Hasil positif jika didapati 2 garis berwarna merah muda dan negatif jika hanya didapati 1 garis. Alat ini memiliki tingkat spesifisitas dan sensitivitas sebesar 100% dan 87%. Selain mudah digunakan, harga alat juga terjangkau.<sup>25,26</sup>

Pendekatan skrining karsinoma nasofaring pada kelompok berisiko tinggi diawali dengan pemeriksaan serologi EBV. Jika hasil negatif dilanjutkan pemeriksaan DNA EBV plasma, jika hasilnya positif dilanjutkan endoskopi. Pada populasi berisiko rendah, skrining awal cukup dengan pemeriksaan serologi EBV. Antibodi EBNA1 diekspresikan secara universal pada semua sel yang terinfeksi EBV, sehingga diharapkan dapat secara konsisten terdeteksi pada pasien karsinoma nasofaring.<sup>27,28</sup> Pendekatan skrining kanker nasofaring dijelaskan pada **Gambar 2**.

## DIAGNOSIS

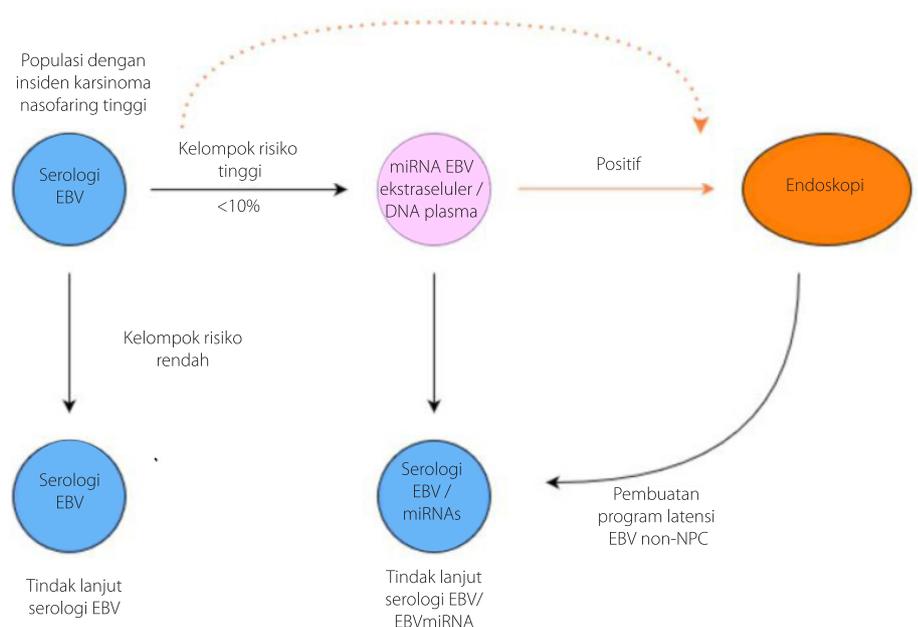
WHO mengklasifikasikan karsinoma nasofaring menjadi 3 tipe, yaitu: tipe I atau karsinoma sel skuamosa keratinisasi terdiferensiasi (20%–

25%); tipe II atau karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi terdiferensiasi (10%–15%); dan tipe III karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi tidak terdiferensiasi (6%–65%). Karsinoma nasofaring tipe III paling sering dijumpai.<sup>8</sup> Karsinoma nasofaring terkeratinisasi lebih sering ditemukan pada area non-endemik. Tipe yang paling berkaitan dengan infeksi EBV ialah karsinoma nasofaring tidak terkeratinisasi.<sup>14</sup>

*Gold standard* penegakan diagnosis karsinoma nasofaring adalah biopsi jaringan melalui nasoendoskopi *rigid* atau *fiber* nasofaring dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi. Jika hasil biopsi jaringan nasofaring negatif dan tetap dicurigai karsinoma nasofaring, aspirasi jarum halus dapat dilakukan pada limfonodi servikal terutama di area retrofaringeal.<sup>29</sup>

Pemeriksaan MRI (*magnetic resonance imaging*) dan CT scan (*computed tomography*) dilakukan untuk mengetahui ukuran, lokasi, dan perluasan tumor. Pemeriksaan MRI kepala dan leher disarankan pada pasien otitis media serosa unilateral disertai pembesaran limfonodi servikal. Pemeriksaan radiologi juga dilakukan jika tumor tidak tampak pada endoskopi.<sup>29</sup>

Alur diagnosis dan tata laksana menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran



**Gambar 2.** Pendekatan skrining karsinoma nasofaring.<sup>27</sup>

**Keterangan:** microRNA (*ribonucleic acid*); EBV: Epstein-Barr virus; NPC: Nasopharyngeal cancer.



Kanker Nasofaring oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Stadium klinis karsinoma nasofaring penting untuk terapi dan evaluasi hasil terapi. Sistem klasifikasi stadium menggunakan Union International Contre le Cancer (UICC) dan American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC). Stadium ditentukan dari karakteristik massa tumor primer, keterlibatan limfonodi, dan metastasis ke organ lain (klasifikasi TNM atau *tumour-node(s)-metastases*) (**Tabel 2 dan 3**).<sup>29,31</sup>

**TATA LAKSANA TERKINI**

Tata laksana karsinoma nasofaring meliputi radioterapi (RT), kemoterapi, dan operasi.<sup>4,10</sup> Teknik RT terdiri atas teknik konvensional 2 dimensi dengan pesawat Cobalt-60 atau LINAC, teknik konformal 3 dimensi dengan pesawat LINAC, teknik *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) dengan pesawat LINAC, dan brakiterapi. RT diberikan dengan

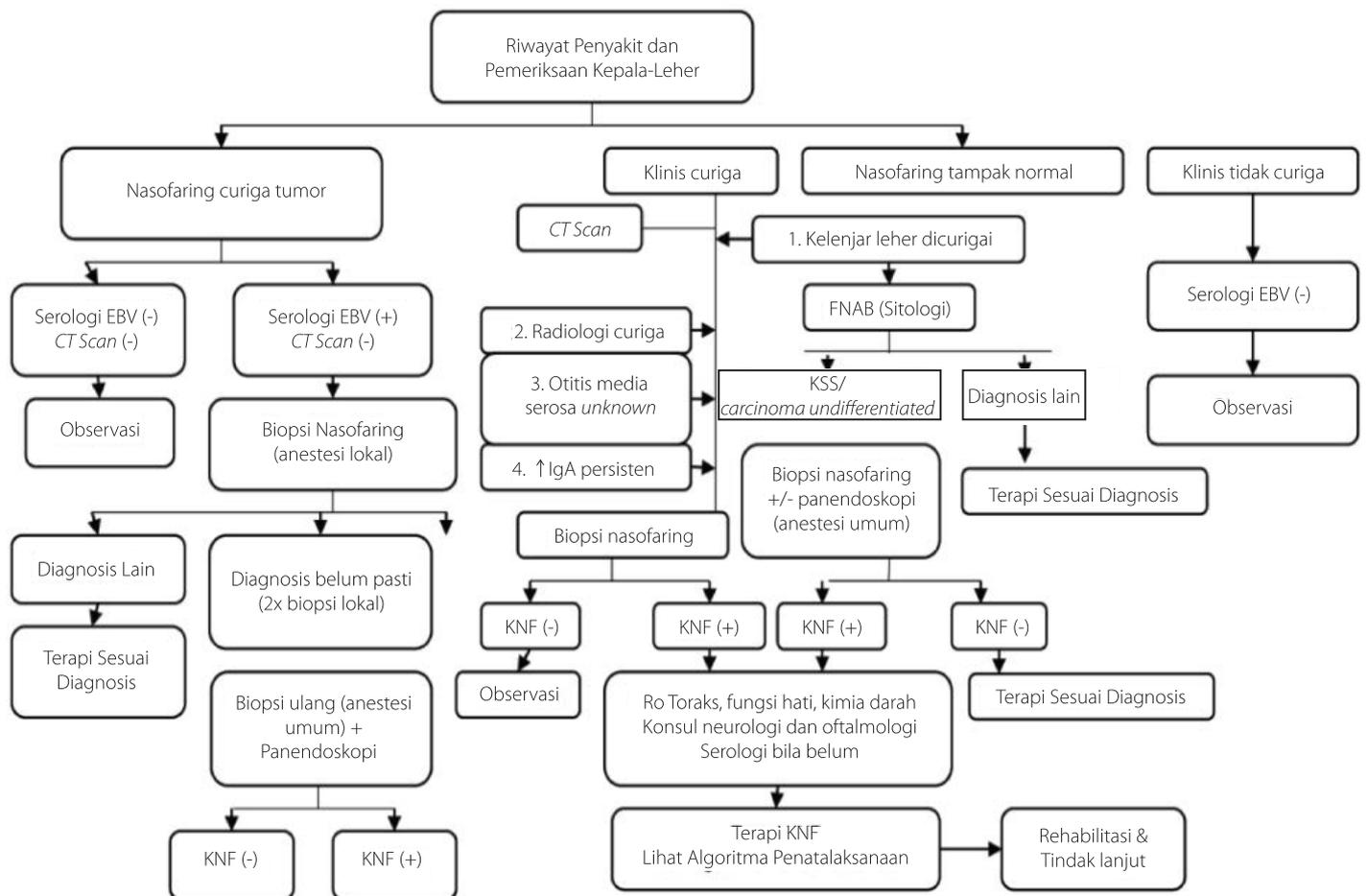
asaran radiasi tumor primer dan limfonodi servikal dan supraklavikula pada semua stadia (I, II, III, IV lokal) tanpa metastasis jauh (M1). Brakiterapi atau radiasi intrakaviter bersifat *booster* dan diberikan pada tumor primer tanpa keterlibatan limfonodi. Radiasi dapat dalam bentuk: 1) Radiasi eksterna yang mencakup *tumor bed* (nasofaring) beserta kelenjar getah bening leher, dengan dosis 66 Gy pada T1-2 atau 70 Gy pada T3-4; disertai penyinaran kelenjar supraklavikula dengan dosis 50 Gy; 2) Radiasi intrakaviter sebagai radiasi *booster* pada tumor primer dengan dosis (4x3 Gy), sehari 2 kali; 3) Jika diperlukan *booster* pada kelenjar getah bening diberikan penyinaran dengan elektron.<sup>4</sup>

RT dapat bersifat kuratif definitif dan paliatif. RT kuratif definitif dapat diberikan pada karsinoma nasofaring T1N0M0 dan bersamaan dengan kemoterapi pada T1N1-3, T2-4-N0-3. RT bertujuan paliatif diberikan pada stadium IV dengan metastasis tulang atau otak dengan

tujuan meningkatkan kualitas hidup.<sup>4</sup>

*Intensity-modulated radiotherapy* (IMRT) lebih menguntungkan dibandingkan RT konvensional karena memberikan *outcomes* yang lebih baik dan efek samping xerostomia, trismus, dan lesi lobus temporal lebih minimal. IMRT menunjukkan perbaikan signifikan dalam 5 tahun pada penderita karsinoma nasofaring. Kualitas hidup penyintas dalam jangka panjang juga mengalami perbaikan. Dosis total untuk tumor makroskopis sebesar 70 Gy dan 50-60 Gy di area sekitar tumor primer yang berisiko.<sup>14</sup>

Kombinasi RT dengan kemoterapi sebagai *radiosensitizer* diberikan pada pasien dengan T2-T4 dan N1-N3. Kemoterapi sebagai *radiosensitizer* diberikan preparat *platinum based* 30-40 mg/m<sup>2</sup> sebanyak 6 kali, setiap minggu sekali 2,5 sampai 3 jam sebelum dilakukan radiasi. Pada kasus N3 >6 cm, diberikan kemoterapi dosis penuh neo-



**Gambar 3.** Alur diagnosis dan tata laksana karsinoma nasofaring menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017).<sup>4</sup>

## TINJAUAN PUSTAKA



adjuvan atau adjuvan. Terapi sistemik pada karsinoma nasofaring adalah kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvan, yaitu cisplatin + RT diikuti dengan *cisplatin*/5-FU atau *carboplatin*/5-FU. Dosis rekomendasi preparat *platinum-22- based* 30-40 mg/

m<sup>2</sup> sebanyak 6 kali, seminggu sekali.<sup>4</sup> Efek samping *cisplatin* yang sering terjadi antara lain mual, muntah, nefrotoksitas, neuropati, ototoksitas, mielosupresi, stomatitis, dan *hand-food syndrome*.<sup>4</sup>

Terapi karsinoma nasofaring tergantung stadium penyakit. Menurut *ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines* tahun 2021, stadium I-II karsinoma nasofaring diterapi dengan IMRT saja. Tata laksana stadium III dan IVA adalah kemoradioterapi dengan *cisplatin* 100 mg/m<sup>2</sup> tiap 3 minggu dan IMRT (**Gambar 4 dan 5**). Penelitian terbaru oleh Tang LQ, *et al*, (2018) menunjukkan bahwa nedaplatin tidak lebih inferior dibandingkan *cisplatin*.<sup>32</sup> Pada kasus karsinoma nasofaring stadium lanjut yang bersifat lokal, terapi yang direkomendasikan berupa induksi kemoterapi (IChT) dengan *cisplatin* dan *gemcitabine* diikuti IMRT.<sup>14</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi karsinoma nasofaring dengan TNM.<sup>30,31</sup>

Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai T0 Tidak terdapat tumor primer Tis Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan/atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal, nasofaring, orofaring, ataupun kavum nasi
T2	Tumor dengan perluasan ke parafaringeal, prevertebra, muskulus pterigoid medial-lateral
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii, vertebra servikal, dan sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau dengan perluasan melewati permukaan lateral m. pterigoid lateral, kelenjar parotis
Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)	
Nx	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis unilateral di KGB retrofaring, servikal: unilateral, ≤6 cm, di atas batas kaudal kartilago krikoid
N2	Metastasis bilateral di KGB servikal: bilateral, ≤6 cm dan di atas batas kaudal kartilago krikoid
N3	Metastasis di KGB >6 cm, dan atau di bawah batas kaudal kartilago krikoid
Metastasis (M)	
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

**Tabel 3.** Pengelompokan stadium karsinoma nasofaring.<sup>30,31</sup>

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stadium IVA	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IVB	T4	N2	M0
	T berapapun	N3	M0

Pasien stadium lanjut memerlukan tata laksana multidisiplin dan komprehensif. Kemoterapi paliatif dipertimbangkan pada kasus metastasis. Pasien oligometastasis membutuhkan tata laksana agresif, seperti kemoterapi, operasi, dan RT definitif untuk mencapai *long-term survival*. Pada kasus karsinoma nasofaring non-keratinisasi stadium III-IVA, intensifikasi terapi sistemik dan diperlukan kemoterapi adjuvan.<sup>14</sup> Algoritma tata laksana berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 dapat dilihat pada **Gambar 6**.

Rekurensi pasca-terapi tidak jarang terjadi. Pada tumor berukuran kecil dan lokal, pilihan utama terapi berupa nasofaringektomi, brakiterapi, *radiosurgery*, *stereotactic radiotherapy* (SRT), IMRT, kombinasi operasi dan RT, dengan atau tanpa kemoterapi. Rekurensi lokal yang tidak meluas ke arteri karotis atau intrakranial merupakan indikasi nasofaringektomi. Rekurensi limfatik ditangani dengan diseksi leher.<sup>14</sup>

Tidak ada standar untuk terapi lini kedua karsinoma nasofaring. Agen aktif seperti *paclitaxel*, *docetaxel*, 5-FU, *capecitabine*, *irinotecan*, *vinorelbine*, *ifosfamide*, *doxorubicin*, *oxaliplatin*, dan *cetuximab* dapat digunakan sebagai agen tunggal ataupun kombinasi. Imunoterapi merupakan terapi menjanjikan di masa mendatang.<sup>14</sup>

Tata laksana karsinoma nasofaring memerlukan koordinasi bagian THT, radioterapi, dan onkologi medik.<sup>4</sup> Tata laksana juga dilakukan secara komprehensif dan multidisiplin.

Skrining gizi pada pasien yang baru



terdiagnosis karsinoma nasofaring perlu dilakukan dan diulang sesuai kondisi klinis pasien untuk menilai asupan nutrisi, penurunan berat badan, dan IMT. Kebutuhan energi pasien kanker jika tidak dinilai secara individual diasumsikan mirip dengan subjek sehat sekitar 25–30 kkal/kgBB/hari. Selama radioterapi, pasien harus dipastikan mendapatkan asupan nutrisi adekuat. Tata laksana nutrisi dapat melalui edukasi, suplemen nutrisi oral, pemberian makan jalur enteral (NGT/gastrostomi), atau jalur parenteral (Gambar 7).<sup>4</sup>

Penatalaksanaan nyeri pada pasien kanker dilakukan berdasarkan tangga analgesik WHO sesuai tingkat nyeri.<sup>4</sup> *Follow-up* pasca-terapi dilakukan untuk evaluasi hasil terapi (Gambar 8). Pada penyintas, *follow-up*

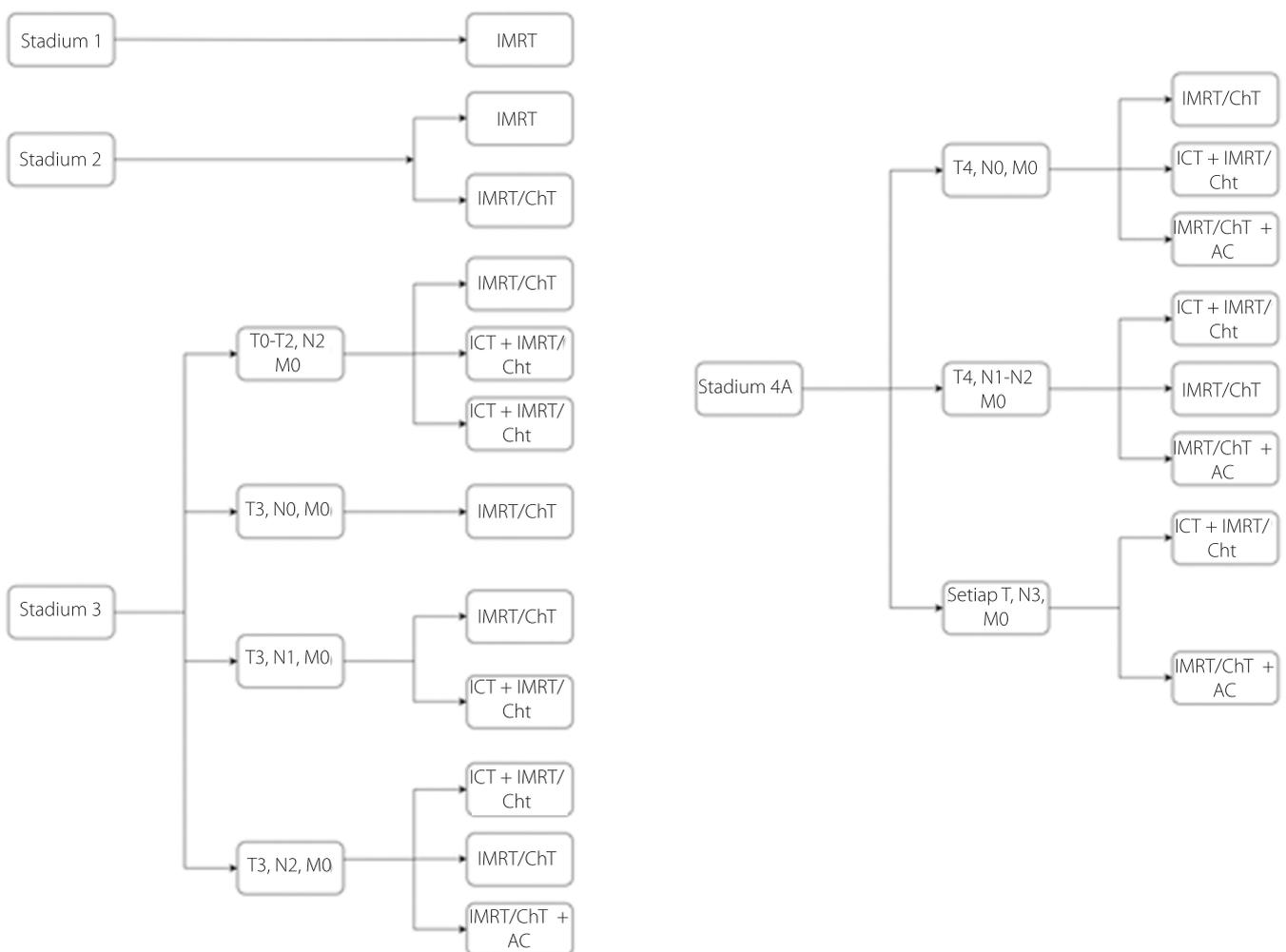
bertujuan mendokumentasi remisi. *Follow-up* direkomendasikan periodik, yaitu tiap 3 bulan pada tahun pertama, tiap 6 bulan pada tahun kedua, dan tiap tahun setelah 5 tahun pertama. Pemeriksaan nasofaring dan leher, fungsi saraf kranialis, dan keluhan sistemik untuk identifikasi rekurensi atau metastasis. Pemeriksaan radiologi PET atau MRI direkomendasikan setelah 3 bulan terapi. Pemeriksaan DNA EBV plasma tiap tahun dapat dilakukan untuk mendeteksi rekurensi penyakit. Fungsi tiroid dievaluasi tiap tahun dan pituitari jika terdapat keluhan. Penyintas dengan riwayat terapi IMRT mungkin mengalami penurunan fungsi kognitif dan penurunan kualitas hidup.<sup>4,14</sup>

Edukasi pada pasien terdiagnosis karsinoma nasofaring antara lain terkait efek samping,

nutrisi, edukasi pengobatan, dan prognosis. RT dapat menimbulkan efek samping radiasi akut seperti xerostomia, gangguan menelan, nyeri saat menelan, ataupun efek samping lanjut seperti fibrosis dan mulut kering. Selama RT, pasien disarankan menjaga kebersihan mulut dan merawat kulit di sekitar area radiasi. Metastasis tulang meningkatkan risiko fraktur patologis, sehingga pasien diedukasi untuk berhati-hati saat beraktivitas atau mobilisasi. Pasien juga dianjurkan kontrol rutin dan menjaga pola hidup sehat.<sup>4</sup>

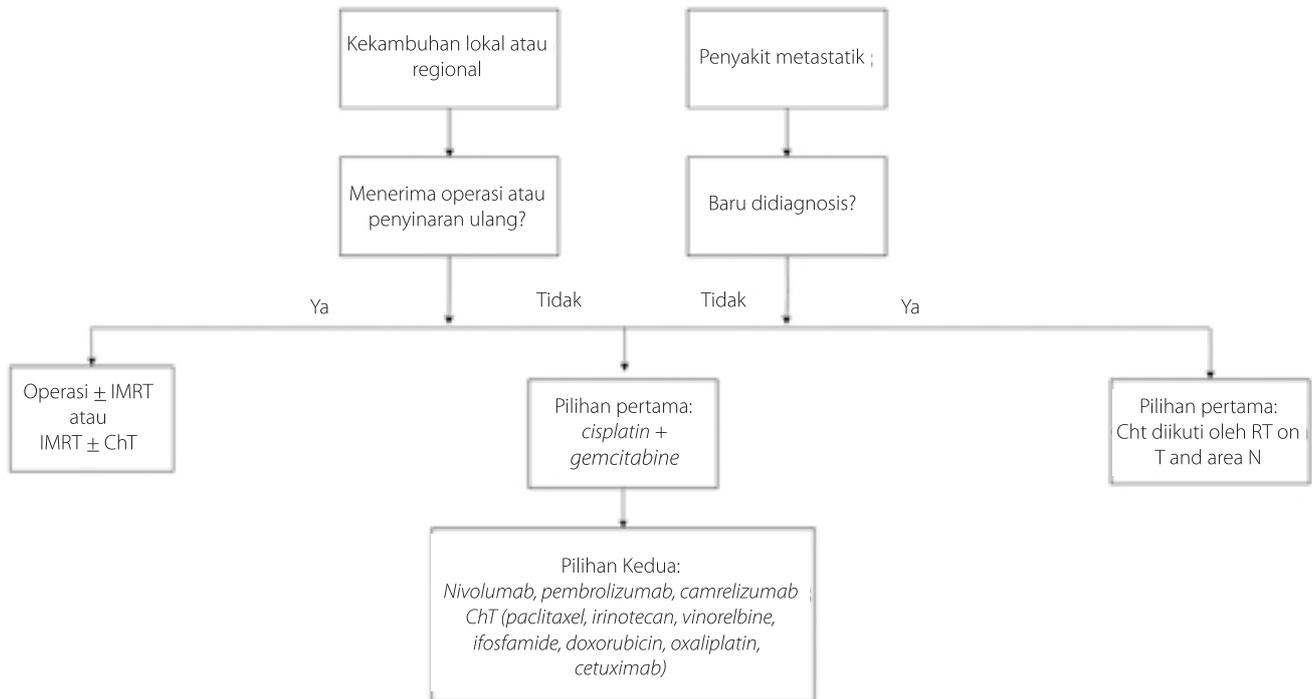
**PROGNOSIS**

Prognosis karsinoma nasofaring tergantung stadium penyakit. *Survival rate* dalam 5 tahun pada karsinoma nasofaring stadium I sebesar 82%, stadium II sebesar 72%, dan stadium IV menurun menjadi 49%.<sup>33,34</sup>



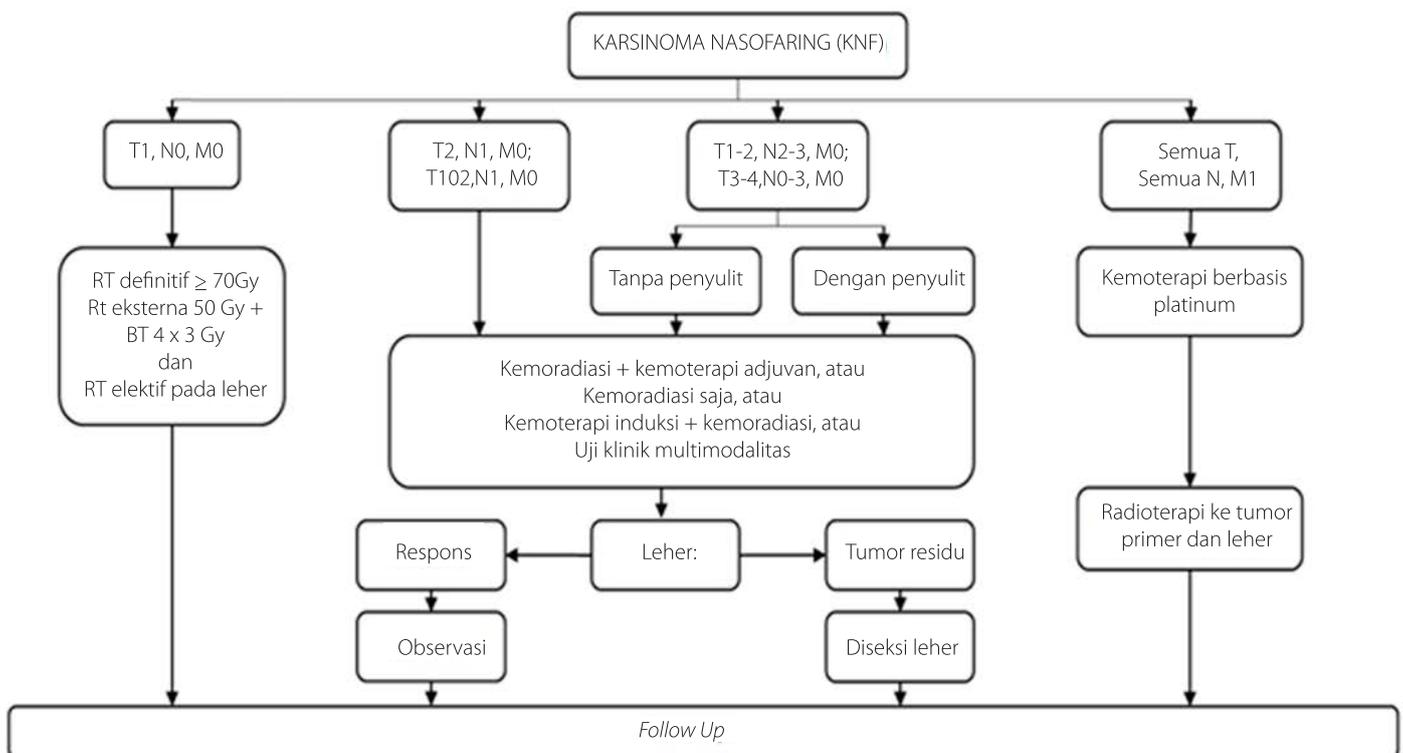
Gambar 4. Algoritma terapi untuk karsinoma nasofaring stadium I–IV menurut *ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines* (2021).<sup>14</sup>

Keterangan: AC: Adjuvant chemotherapy; ChT: Chemotherapy; ICT: Induction chemotherapy; IMRT: Intensity-modulated radiotherapy; M: Metastasis; N: Node; NPC: Nasopharyngeal cancer; T: Tumor.



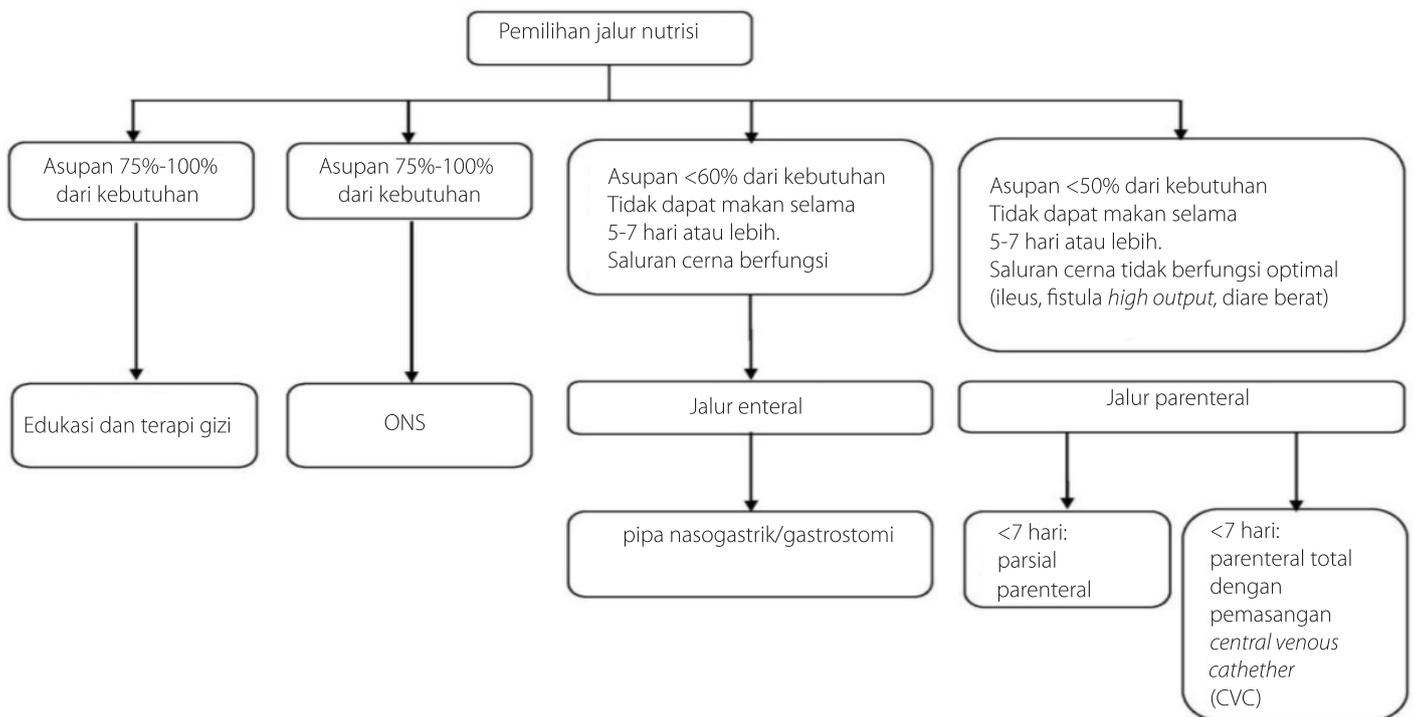
Gambar 5. Algoritma tata laksana untuk rekurensi dan/atau metastasis karsinoma nasofaring menurut ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines (2021).<sup>14</sup>

Keterangan: 5-FU: 5-fluorouracil; ChT: chemotherapy; IMRT: Intensity-modulated radiotherapy; N: Node; NPC: Nasopharyngeal cancer; RT: Radiotherapy; T: Tumor.



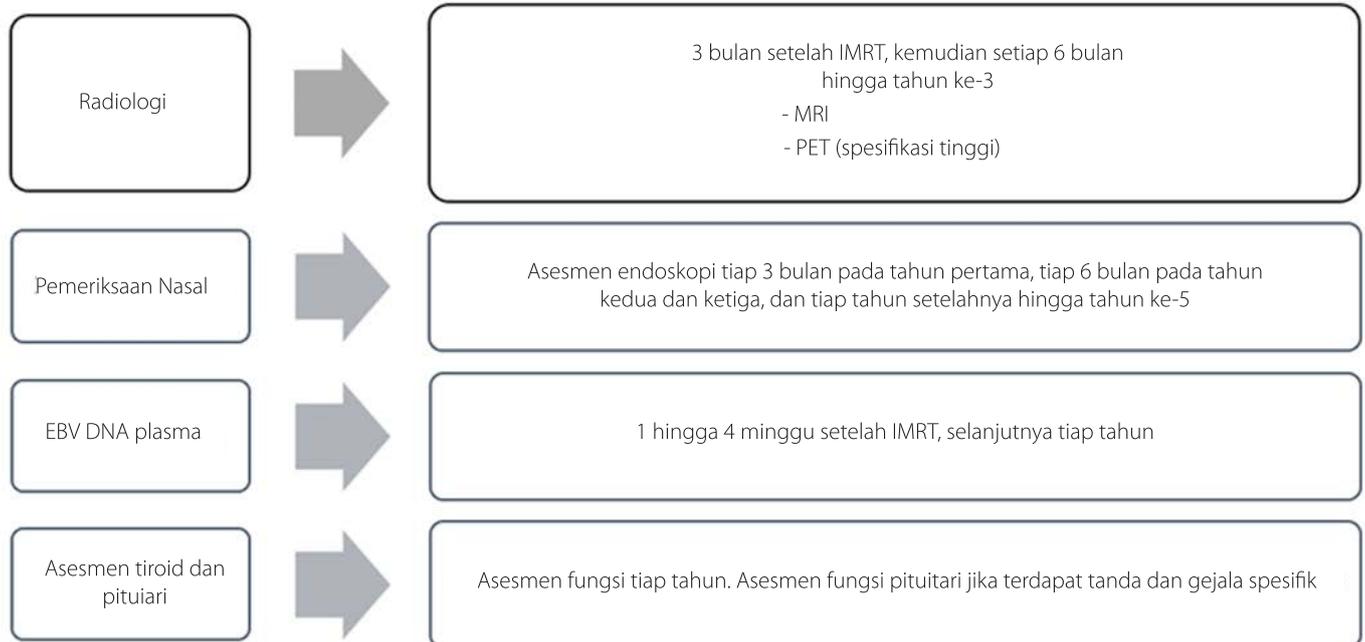
Gambar 6. Algoritma tata laksana karsinoma nasofaring menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017).<sup>4</sup>

Keterangan: T: Tumor; N: Node; M: Metastasis; RT: Radiotherapy.



Gambar 7. Pemilihan jalur nutrisi pada pasien kanker nasofaring.<sup>4</sup>

Keterangan: ONS: Oral nutrition supplemental.



Gambar 8. Algoritma follow-up pasca-terapi terapeutik karsinoma nasofaring.<sup>14</sup>

Keterangan: MRI: Magnetic resonance imaging; PET: Positron emission tomography; EBV: Epstein-Barr virus; DNA: Deoxyribonucleic acid; IMRT: Intensity modulated radiation therapy.

**SIMPULAN**

Faktor risiko karsinoma nasofaring melibatkan faktor genetik dan lingkungan. Deteksi dini

karsinoma nasofaring dapat menggunakan serologi EBV, DNA EBV plasma, dan endoskopi. Di Indonesia, deteksi umum menggunakan

IgG NPC strip. Terapi sesuai stadium penyakit dengan radioterapi, kemoterapi, kemoradioterapi, dan/atau operasi. Intensity-



*modulated radiotherapy* (IMRT) menunjukkan berbagai keuntungan dibandingkan radioterapi konvensional. Rekurensi pasca-

terapi tidak jarang terjadi. *Follow-up* setelah terapi perlu dilakukan untuk evaluasi hasil dan remisi. Imunoterapi menjadi salah satu

pengobatan menjanjikan di masa mendatang. Prognosis penyakit tergantung stadium.<sup>33,34</sup>

### DAFTAR PUSTAKA

1. Wei WI, Chua DT. Head and neck surgery-otolaryngology. 5th Ed. In: Bailey BJ HG, Johnson JT, Rosen CA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
2. Wu L, Li C, Pan L. Nasopharyngeal carcinoma: A review of current update. *Experiment Therapeutic Med.* 2018;15:3687–92. DOI: 10.3892/etm.2018.5878.
3. Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani M, Mahdavi N. Nasopharyngeal cancer in the world: Epidemiology, incidence, mortality, and risk factors. *World Center Res J.* 2018;5(1):e1046.
4. Kementerian Kesehatan. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/684/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Nasofaring.
5. Alrashed SH, Alkatan HM, Alarfaj M, Alnahdi MA, Almehshari NZ, Almutairi FJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) in the ophthalmic practice: A serious neoplasm presenting initially to ophthalmologists. *Saudi J Ophthalmol.* 2022;35(3):225–9. DOI: 10.4103/1319-4534.343369.
6. Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD. Buku ajar ilmu kesehatan telinga, hidung, tenggorok, kepala & leher. 6th Ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2011.
7. Januarti RW. Pendekatan deteksi dini non invasif karsinoma nasofaring. *Wellness and Healthy Mag.* 2020;2(1):61 – 8.
8. Mahdavi N, Towhidi F, Makhsosi BR, Pakzad R, Moini A, Ahmadi A, et al. Incidence and mortality of nasopharynx cancer and its relationship with human development index in the world in 2012. *World J Oncol.* 2020;7:109-18. DOI: 10.14740/wjon980w.
9. Chattopadhyay NR, Chatterjee K, Das P, Chatterjee K, Choudhuri T. Higher incidence of nasopharyngeal carcinoma in some regions in the world confers for interplay between genetic factors and external stimuli. *Drug Discoveries Ther.* 2017;11(4):170-80. DOI: 10.5582/ddt.2017.01030.
10. Shah AB, Nagalli S. Nasopharyngeal carcinoma. *StatPearls [Internet].* 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554588/>.
11. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012;12:98. DOI: 10.1186/1471-2407-12-98.
12. WHO. 2014 review of cancer medicines on the WHO list of essential medicines nasopharyngeal carcinoma. *Union Int Cancer Control* 2014:1–9.
13. Old LJ, Boyse EA, Oettgen HF, Harven ED, Geering G, Williamson B, et al. Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured burkitt's lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966;56:1699-704. DOI: 10.1073/pnas.56.6.1699.
14. Bossi P, Chan AT, Trama A, Orlandi E, Hui EP, Halamkova J, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32:4. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.007.
15. Barret D, Ploner A, Chang ET, Liu Z, Zhang CX, Liu Q, et al. Past and recent salted fish and preserved food intakes are weakly associated with nasopharyngeal carcinoma risk in adults in Southern China. *J Nutr.* 2019;149(9):1596–605. DOI: 10.1093/jn/nxz095.
16. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360:861-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09958-0.
17. Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. *Semin Cancer Biol.* 2012;22:117-26. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.01.009.
18. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: A comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol.* 2013;178:325-38. DOI: 10.1093/aje/kws479.
19. Chen L, Gallicchio L, Boyd-Lindsley K, Tao XG, Robinson KA, Lam TK, et al. Alcohol consumption and the risk of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. *Nutr Cancer* 2009;61(1):1-15. DOI: 10.1080/01635580802372633.
20. Hildesheim A, West S, DeVeyra E, De Guzman MF, Jurado A, Jones C, et al. Herbal medicine use, Epstein-Barr virus, and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 1992; 52:3048-51. PMID: 1317256.
21. Huang J, Roosaar A, Axell T, Ye W. A prospective cohort study on poor oral hygiene and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 2016;138:340–7. DOI: 10.1002/ijc.29710.
22. Yang S, Wu S, Zhou J, Chen XY. Screening for nasopharyngeal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD008423. DOI: 10.1002/14651858.CD008423.pub2.
23. Chan KCA, Woo JKS, King A, Zee BCY, Lam WKJ, Chan SL, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr Virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(6):513-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1701717.
24. Liu W, Chen G, Gong X, Wang Y, Zheng Y, Liao X, et al. The diagnostic value of EBV-DNA and EBV-related antibodies detection for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2021;21:164. DOI: 10.1186/s12935-021-01862-7.



25. Direktorat Pengembangan Usaha dan Inkubasi (Dit. PUI) Universitas Gadjah Mada. NPC STRIP G [Internet]. 2021. Available from: ditpui.ugm.ac.id.
26. Universitas Gadjah Mada. Deteksi dini kanker nasofaring dengan cepat, mudah, dan murah [Internet]. 2014. Available from: ugm.ac.id.
27. Chen H, Ji M, Zong JF, Ko JMY, Dai W, Lung ML, et al. Conventional and novel diagnostic biomarkers and approaches for detection of nasopharyngeal carcinoma. *Nasopharyngeal carcinoma: From etiology to clinical practice*. New York: Elsevier; 2019.
28. Coghill AE, Pfeiffer RM, Proietti C, Hsu WL, Chien YC, Lekieffre L, et al. Identification of a novel, EBV-based antibody risk stratification signature for early detection of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Clin Cancer Res*. 2018;4:1305–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1929.
29. Huang T, Zhang Z, Zhou X. Diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Pharynx - Diagnosis and treatment*. Intechopen; 2021. DOI: 10.5772/intechopen.99654.
30. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging atlas: A companion to the 7th editions of AJCC cancer staging manual and handbook*. 2nd Ed. New York: Springer; 2012.
31. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388.
32. Tang LQ, Chen DP, Guo L, Mo HY, Huang Y, Guo SS, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: An open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):461-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30104-9.
33. Liu K, Wang J. Developing a nomogram model and prognostic analysis of nasopharyngeal squamous cell carcinoma patients: A population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(13):12165-75. DOI: 10.1007/s00432-023-05120-3.
34. Peng WS, Xing X, Li YJ, Ding JH, Mo M, Xu TT, et al. Prognostic nomograms for nasopharyngeal carcinoma with nodal features and potential indication for N staging system: Validation and comparison of seven N stage schemes. *Oral Oncol*. 2023;144:106438. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2023.106438.