

**Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan
Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma
Nasofaring di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar**

*Combination Effects of Platinum and Taxan Chemotherapy
Drugs on Tumor Mass in Nasopharyngeal Carcinoma Patients
at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar*

**AZIMA
N012201010**



**STUDI PROGRAM MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan
Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma
Nasofaring di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

AZIMA

STUDI PROGRAM MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN

**Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan
Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma
Nasofaring di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar**

Disusun dan diajukan oleh

**AZIMA
N012201010**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi
Sains Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal 07 Maret 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.
NIP. 19560114 198601 2 001

Pembimbing Pendamping

Dr.dr. Nova A. L. Pieter, Sp. T. H. T. B. K. L(K),FICS
NIP. 19661124 199803 2 001

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. rer. nat. Marianti A Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Azima
NIM : N012201010
Program studi : Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 07 Maret 2022

Yang Menyatakan



Azima

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang Maha Esa, karena atas Berkat-Nya sehingga Tesis yang *“Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar”* dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa banyak kekurangan yang terdapat dalam Tesis ini, akibat keterbatasan pengetahuan penulis. Olehnya itu, penulis selalu membuka diri untuk menerima kritik dan saran dari berbagai pihak sebagai upaya dalam penyempurnaan Tesis ini.

Dalam penyusunan Tesis ini, penulis mendapat bantuan, dorongan, motivasi dan semangat serta bimbingan dari berbagai pihak. Olehnya itu, suatu kebahagiaan bagi penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas, serta penghargaan yang setinggi-tingginya, terutama kepada:

1. Tuhan yang Maha Esa yang telah memberikan kesehatan, kekuatan serta kemudahan dalam penulisan ini. Puji syukur yang tiada hentinya penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang Maha Esa.
2. Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Dr.dr. Nova Audrey Lueta Pieter, Sp.T. H. T. B. K.L(K), FICS. yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, motivasi,

saran serta dukungan selama proses penulisan proposal, penelitian bahkan sampai pada penyelesaian Tesis ini. Penulis merasa sangat beruntung dapat dibimbing oleh kedua dosen yang begitu baik, perhatian serta memiliki semangat yang secara tidak langsung sangat menginspirasi penulis.

3. Prof. Subehan, M. Pharm.Sc., Ph.D., Apt., Dr. Aliyah, M.S., Apt., Firzan Nainu, M.Biomed., Ph.D., Apt., yang telah memberikan masukan, koreksi dan saran dalam penyusunan Tesis ini. Tidak Lupa pula penulis mengucapkan Terima Kasih kepada Dekan/Wakil Dekan, Ketua Prodi, Staf Dosen, Akademik, Perpustakaan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta jajarannya (terkhusus Instalasi Rekam Medik) telah mengizinkan melakukan penelitian.
5. Kedua orang tua tercinta yang telah banyak berkorban dan tidak mengenal lelah dalam mengasuh, membesarkan, membina, mendidik serta menyantuni penulis sejak kecil hingga saat ini, Kedua kakak penulis yang telah membantu doa dalam rangka penyelesaian studi penulis dan Kakak Sepupu Penulis dr. Isnaniah, Sp.Onk.Rad. yang selalu memberikan masukan, saran dan motivasinya sehingga penulis bisa menyelesaikan studi magisternya.

6. Rekan-rekan mahasiswa/i Magister Farmasi Angk. 2020 yang tidak sempat disebutkan satu-persatu atas kerjasamanya selama ini.
7. Rekan sejawat konsentrasi klinik, terima kasih yang tak terhingga atas motivasi, semangat, kerjasama, dan segala kebaikan terhadap penulis selama proses studi S2 di Fakultas Farmasi Unhas.
8. Terima kasih untuk Tim Elty Clinic Makassar yang senantiasa mempermudah penulis dalam melaksanakan pekerjaan selama penulis menempuh pendidikan Magister ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis ini tidak luput dari kesalahan karena penulis selaku manusia biasa yang kapasitas ilmunya masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penulis harapan masukan dan kritikan yang bersifat konstruktif untuk perbaikan selanjutnya. Akhirnya, penulis berharap semoga Tesis ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Makassar, 07 Maret 2023

Penyusun

Azima

ABSTRAK

AZIMA “Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar”

Latar Belakang:Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang tumbuh dari sel epitel yang melapisi permukaan nasofaring dan memiliki posisi tumor berdekatan dengan dasar tengkorak, struktur vital serta letak anatomis yang sulit dijangkau dan gejala yang beragam menjadi penyebab tingkat mortalitas dan morbiditas pasien terus meningkat.Tujuan:Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi efek kemoterapi yang paling efektif terhadap penurunan massa tumor pada pasien kanker nasofaring. **Bahan dan Metode:** Penelitian dilakukan secara retrospektif berdasarkan data rekam medis pasien dari Januari 2019 sampai Desember 2021 di RSUP Wahidin Sudirohusodo. Kriteria inklusi meliputi pasien KNF yang menerima kemoterapi cisplatin, carboplatin, paclitaxel dan docetaxel serta memiliki data lengkap ukuran massa tumor sebelum dan sesudah menerima kemoterapi mulai dari seri I sampai seri VI. Penilaian hasil ukuran massa tumor selanjutnya dikategorikan menggunakan RECIST. **Hasil:** Sebanyak 166 pasien KNF yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian diperoleh Pasien KNF lebih banyak diderita pada laki-laki dibandingkan perempuan, pasien KNF paling banyak pada rentang Usia (41-50), Stadium IVA memiliki persentase terbanyak ditemukan pada pasien KNF, Histopatologi berdasarkan WHO tipe III paling banyak ditemukan yaitu 109 pasien, sebanyak 70 pasien menggunakan regimen kemoterapi Cisplatin+Paclitaxel, Sebanyak 55 pasien menggunakan regimen kemoterapi Cisplatin+Paclitaxel memiliki Parsial Respon massa tumor. **Kesimpulan:** Kombinasi Cisplatin+Paclitaxel memiliki Parsial Respon terbanyak terhadap massa tumor pasien KNF di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Kata kunci: Karsinoma Nasofaring;Massa Tumor.

ABSTRACT

AZIMA “Combination Effects of Platinum and Taxan Chemotherapy Drugs on Tumor Mass in Nasopharyngeal Carcinoma Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar”

Background: Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) is a malignant tumor that grows from epithelial cells that line the surface of the nasopharynx and has a tumor position close to the base of the skull, vital structures, and anatomical locations that are difficult to reach and various symptoms are the cause of increased patient mortality and morbidity rates. This research aims to identify the most effective chemotherapy effect on reducing tumor mass in nasopharyngeal cancer patients. **Material and Methods:** This study was conducted retrospectively based on patient medical record data from January 2019 to December 2021 at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital. Inclusion criteria included NPC patients who received cisplatin, carboplatin, paclitaxel, and docetaxel chemotherapy and had complete data on tumor mass size before and after receiving chemotherapy from Series I to Series VI. The resulting assessment of tumor mass size was further categorized using RECIST. **Results:** A total of 166 NPC patients met the inclusion criteria. The results of the study obtained that NPC patients suffered more in men than women, most NPC patients were aged (41-50), Stage IVA had the highest percentage found in NPC patients, Histopathology based on WHO type III was most commonly found in 109 patients, 70 patients used the Cisplatin+Paclitaxel chemotherapy regimen, 55 patients used the Cisplatin+Paclitaxel chemotherapy regimen had a partial tumor mass response. **Conclusions:** The combination of Cisplatin + Paclitaxel has the most partial response to the tumor mass of NPC patients at Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar.

Keyword : Carcinoma Nasofaring; Tumor Mass.

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penulisan	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
A. KANKER NASOFARING.....	6
1. Pengertian Kanker Nasofaring	6
2. Anatomi Nasofaring.....	7
3. Jenis Kanker Nasofaring	10
4. Faktor Resiko	11
5. <i>Screening</i>	15
6. Diagnosis	17
7. Klasifikasi Stadium	24
B. PENATALAKSANAAN TERAPI KANKER.....	25

1. Radioterapi.....	26
2. Kemoterapi.....	27
3. Terapi kombinasi.....	27
4. Operasi atau Pembedahan.....	28
C. KEMOTERAPI	28
1. Golongan Platinum.....	28
2. Golongan Taxan.....	31
D. Respon Evaluasi Criteria in Solid Tumor (RECIST).....	33
E. KERANGKA TEORI	34
F. KERANGKA KONSEP	35
BAB III	36
METODE PENELITIAN.....	36
A. RANCANGAN PENELITIAN	36
B. WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN.....	36
C. SAMPEL PENELITIAN.....	36
1. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	36
2. VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	37
D. PENGUMPULAN DATA.....	38
E. ANALISIS DATA	39
BAB IV.....	40
HASIL DAN PEMBAHASAN	40
BAB V.....	50
PENUTUP	50
A. Kesimpulan	50
B. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi TNM.....	24
Tabel 2. Pengelompokan Stadium.....	25
Tabel 3. Pedoman modalitas terapi pada KNF	26
Tabel 4. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)....	33
Tabel 5. Definisi Operasional	37
Tabel 6. Demografi pasien	40
Tabel 7. Karakteristik Klinis Pasien	42
Tabel 8. Profil Regimen Pengobatan Pasien KNF	44
Tabel 9. Penurunan Massa Tumor	46
Tabel 10. Respon RECIST terhadap Jenis Kelamin	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Potongan mid-sagital nasofaring dan struktur sekitar	7
Gambar 2. Kelompok Kelenjar Limfe.....	8
Gambar 3. Pendekatan Skrining Kanker Nasofaring	16
Gambar 4. Rumus Struktur Cisplatin	28
Gambar 5. Rumus Struktur Carboplatin	28
Gambar 6. Rumus Struktur Paclitaxel	31
Gambar 6. Rumus Struktur Docetaxel.....	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Statistik.....	56
Lampiran 2. Analisis Penurunan Massa Tumor dengan Metode RECIST	58
Lampiran 3. Analisis Jenis pengobatan terhadap jenis kelamin.....	59
Lampiran 4. Analisis Jenis Kelamin terhadap terhadap Kategori RECIST.....	60
Lampiran 5. Kemoterapi dengan Cisplatin+Paclitaxel	61
Lampiran 6. Kemoterapi dengan Cisplatin+Paclitaxel	66
Lampiran 7. Kemoterapi dengan Carboplatin+Paclitaxel.....	67
Lampiran 8. Kemoterapi dengan Carboplatin+Docetaxel.....	70
Lampiran 9. Izin Etik Penelitian	71
Lampiran 10. Surat Izin Penelitian	72

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang tumbuh dari sel epitel yang melapisi permukaan nasofaring, KNF biasanya berasal dari dinding lateral nasofaring, khususnya fossa Rosonmuller. Penyakit ini memiliki Pertumbuhan tumor yang cepat, dapat menginfiltrasi jaringan lokal (Yusuf and Foris, 2020), dan dapat bermetastasis ke kelenjar getah bening servikal dan juga bermetastasis jauh ke tulang, paru-paru dan mediastinum (Farhat *et al.*, 2020).

KNF merupakan penyakit dengan prognosis yang buruk karena masih sering terjadi kesalahan dalam diagnosis dan keterlambatan dalam penanganannya, karena posisi tumor berdekatan dengan dasar tengkorak dan struktur vital serta letak anatomis yang sulit dijangkau dan gejala yang beragam. Hal ini menyebabkan tingkat mortalitas dan morbiditas pasien terus meningkat serta memberikan beban psikologis dan material bagi pasien, keluarga maupun Negara (Yusuf and Foris, 2020) (Farhat *et al.*, 2020).

KNF secara etiologi merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan faktor predisposisi genetik, infeksi virus Epstein-Barr (EBV), faktor lingkungan (Zhu *et al.*, 2021), penggunaan alkohol dan tembakau

serta sering mengonsumsi makan yang diawetkan dengan garam (Shead *et al.*, 2019). KNF secara geografis dibandingkan dengan penyakit tumor lain memiliki distribusi kejadian yang berbeda. Berdasarkan data dari Badan Internasional untuk Penelitian Kanker, sekitar 129.000 orang didiagnosis dengan KNF pada tahun 2018, yang mewakili 0,7% dari semua kanker yang terdiagnosis (Tang *et al.*, 2021). Penyakit KNF menjadi endemik di daerah tertentu, seperti Cina Selatan, Asia Tenggara, Indonesia, Jepang, Afrika Utara, dan pada orang eskimo (Farhat *et al.*, 2020); (He *et al.*, 2018).

Di Indonesia, KNF menempati urutan keempat tersering setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru-paru, dengan prevalensi 5,66 per 100.000 atau setara dengan sekitar 1000 kasus baru per bulan. Estimasi regional kejadian KNF pada tahun 2000 menunjukkan bahwa Jawa Timur merupakan wilayah dengan kejadian tertinggi di Indonesia dengan angka kejadian 16,42 per 100.000 kasus (Romdhoni *et al.*, 2020).

Salah satu metode penanganan kanker yaitu kemoterapi yang telah terbukti dapat meningkatkan kesembuhan maupun meningkatkan kualitas dan ketahanan hidup para penderita kanker (Noviyani *et al.*, 2017). Beberapa tipe kanker dapat diobati hanya dengan kemoterapi, tetapi kadang-kadang kemoterapi perlu diberikan bersamaan dengan pengobatan lain, berupa radioterapi dan operasi. Pengobatan dengan kemoterapi memberikan efektivitas khususnya pada pasien kanker, yaitu

dengan cara menghambat, menghancurkan bahkan menghentikan siklus hidup sel kanker yang tumbuh dan berkembang secara abnormal, sehingga pengobatan dapat berjalan optimal (Shead *et al.*, 2019),(Noviyani *et al.*, 2017), selain itu alasan lain pemberian kemoterapi dibandingkan dengan pengobatan lainnya karena terapi lain tidak cukup untuk membunuh sel kanker dan kemoterapi juga dapat memperpanjang kelangsungan hidup penderita kanker (Farhat *et al.*, 2020).

Berdasarkan The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pengobatan pada KNF didasarkan pada stadium kanker pasien, pada stadium awal (I) pasien menerima perawatan radiasi, namun pada stadium lanjut (II, III dan IV) pasien menerima perawatan kemoradiasi dan kemoterapi (Shead *et al.*, 2019). Perawatan dengan kemoterapi biasanya menggunakan obat kombinasi yaitu, Cisplatin+paclitaxel, cisplatin+docetaxel, carboplatin+paclitaxel dan carboplatin+docetaxel. Pengobatan dengan kombinasi tersebut menjadi pengobatan standar pada pasien KNF (Shead *et al.*, 2019).

Saat ini, penilaian efektivitas terapi pada pasien kanker dapat ditentukan dengan menilai karakteristik massa tumor (T), kelenjer getah bening yang terlibat (N) dan metastasis ke organ lain (M) telah menjadi variable patologi klinik yang paling relevan untuk prognosis pasien kanker nasofaring (Cai *et al.*, 2022). Selain penilaian system TNM, tingkat pengurangan massa tumor telah dilaporkan menjadi faktor prognostik yang signifikan dari beberapa tumor ganas (Yang *et al.*, 2020).

Pengurangan massa tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan karena dengan adanya pemberian kemoterapi dapat menyebabkan terjadinya penyusutan massa tumor hingga ukuran sel menjadi normal. Penilaian massa tumor juga dapat digunakan sebagai penilaian jangka pendek efektivitas dari obat yang digunakan dikarenakan pemberian kemoterapi dapat menyebabkan regresi tumor. Regresi tumor merupakan proses pengecilan atau penyusutan massa tumor sehingga ukuran sel bisa kembali menjadi normal, oleh karena itu regresi massa tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan (Noviyani *et al.*, 2017).

Untuk mengetahui respon kemoterapi terhadap pengurangan massa tumor dapat dinilai secara objective dengan pengukuran massa sesudah kemoterapi yaitu dengan menggunakan RECIST (*Respon Evaluation Criteria in Solid Tumor*). Penilaian respon kemoterapi digunakan untuk memprediksi angka ketahanan hidup pasien dan dapat menjadi pedoman untuk kemoterapi selanjutnya. Penyusutan ukuran tumor (respon obyektif) menurut RECIST merupakan target penting dalam evaluasi respon kemoterapi (Rusli *et al.*, 2021).

Berdasarkan dari hal tersebut sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian yaitu Efek Kombinasi Kemoterapi Obat Golongan Platinum dan Taxan Terhadap Massa Tumor Pada Pasien Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu Bagaimana efek obat kemoterapi terhadap massa tumor pada Pasien Kanker Nasofaring yang dirawat di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan RECIST?

C. Tujuan Penelitian

Sesuai dengan yang telah dijelaskan diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek kombinasi kemoterapi terhadap penurunan massa tumor pada pasien kanker nasofaring berdasarkan RECIST.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan dapat berperan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan, khususnya dalam bidang farmasi klinik dalam efektivitas pemberian kemoterapi pada pasien kanker nasofaring.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KANKER NASOFARING

1. Pengertian Kanker Nasofaring

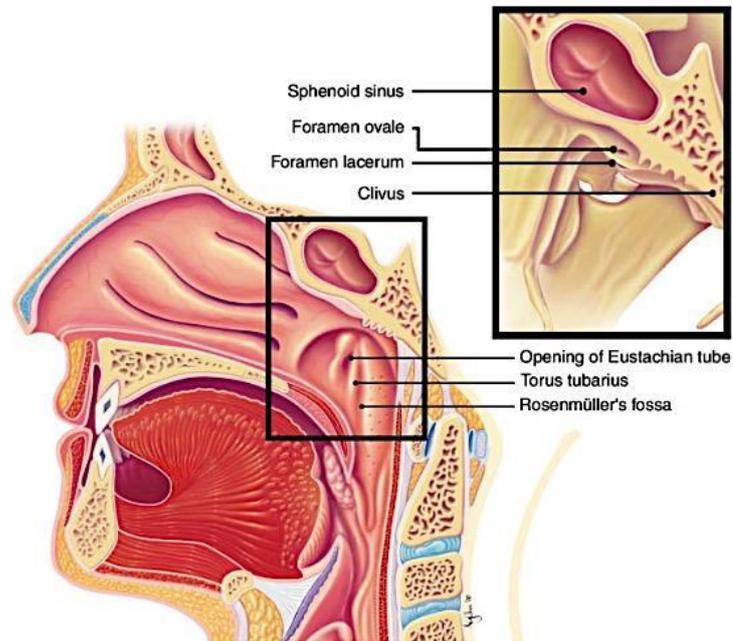
Kanker adalah kelompok penyakit yang berbeda yang memiliki ciri khas yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang abnormal, cepat dan tidak terkendali, terjadinya invasi jaringan lokal dan metastasis (Dipiro *et al.*, 2020)

Didalam tubuh terdiri dari triliunan sel yang selama kita hidup akan tumbuh dan membelah sesuai kebutuhan, ketika sel-sel menjadi abnormal atau menua, sel tersebut akan mengalami apoptosis. Kanker dimulai ketika terjadi kesalahan dalam proses ini sedangkan didalam tubuh akan terus membuat sel-sel baru dan sel-sel lama atau abnormal tidak mengalami apoptosis sebagaimana seharusnya, inilah menyebabkan terjadinya sel kanker yang mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi organ tubuh (Anonim, 2020)

Ada banyak penyakit kanker yang dapat berkembang dimana saja didalam tubuh dan dinamai sesuai bagian tubuh tempat sel kanker bermula, misalnya kanker nasofaring yang bermula di bagian nasofaring, bagian atas tenggorok dibelakang hidung dan dekat pangkal tengkorak masih disebut kanker nasofaring meskipun menyebar (bermetastasis)

kebagian tubuh lain melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening.
(Anonim, 2018).

2. Anatomi Nasofaring

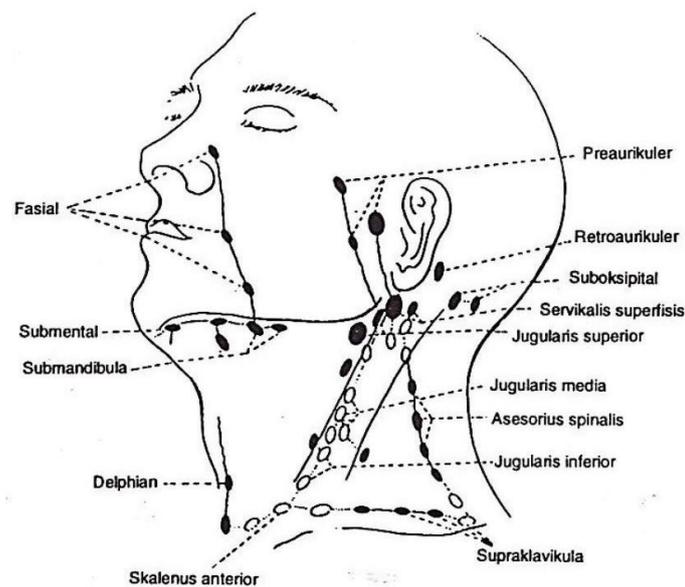


Gambar 1. Potongan mid-sagital nasofaring dan struktur sekitar (Faiza, Rahman and Asri, 2016).

Nasofaring merupakan suatu ruang berstruktur tabung berdinding muskuloskeletal dan berbentuk kuboid yang berada di belakang rongga hidung dengan ukuran panjang sekitar 3-4 cm, lebar 4 cm dan tinggi 4 cm dengan batas-batas sebagai berikut (Bayu, 2018):

- a. Pada bagian *anterior* adalah bagian akhir dari *cavum nasalis* atau *choanae*.
- b. Pada bagian *superior* adalah dasar tulang tengkorak (*basis cranii*) dari rongga *sinus sphenoidales* sampai dengan bagian ujung atas *clivus*.
- c. Pada bagian *posterior* adalah *clivus*, jaringan mukosa dari *faring* sampai *palatum molle*, serta *vertebra cervical* 1-2.

- d. Pada bagian *inferior* adalah sisi atas *palatum molle* (*soft palate*) dan orofaring.
- e. Pada bagian *lateral* adalah *parafaring*, otot-otot *mastikator* faring, *tuba eustachius*, *torus tubarius* dan *fossa Rossenmulleri*.



Gambar 2. Kelompok kelenjer limfe leher

Nasofaring memiliki banyak jaringan aliran getah bening yang berasal dari beberapa kelompok kelenjar getah bening (KGB) di daerah kepala hingga leher, dimana metastasis yang terjadi melalui sistem limfatik. Terdapat 7 level kelompok metastase menurut Memorial Sloan Kettering Cancer Center, yaitu (Bayu, 2018) :

- a. Level I, mencakup daerah segitiga bagian dasar mulut (*submental*) dan *sub mandibula*. Dimana level 1 A dibatasi oleh *m. Submentalis*, *m.*

Digastrikus dextra et sinistra, dan *os. Hyoid*. Sedangkan level 1 B dibatasi oleh daerah menyudut (*angulus*) mandibula, *m. Digastrikus*, dan *os. Hyoid*.

Dapat menjadi indikasi dari beberapa kanker yang terjadi pada daerah sub mandibula, sinus paranasal, dan rongga mulut.

- b. Level II, mencakup daerah-daerah *jugularis superior* yang meluas dari *basis cranii* hingga *os. Hyoid*. Dengan batas atas yaitu *processus transversus/vertebra cervical 1*. Batas bawah *os. Hyoid*. Batas depan *arteri carotis*. Bagian belakang adalah tepi dari *m. Sternokleidomastoideus*.

Pada level ini dapat merupakan indikasi dari kanker yang terjadi pada nasofaring, orofaring posterior, dan sinus maxillaris.

- c. Level III, mencakup daerah *jugularis medialis* dengan batas atasnya adalah tepi bawah *os. Hyoid* hingga *os. Cricoid*. Bagian depan, belakang dan sisi luarnya adalah *m. Sternokleidomastoideus*. Dan bagian tengah adalah *m. Longus colli/capitis*.

Indikasi kanker pada daerah *laring*, *hipofaring*, dan *thyroid*.

- d. Level IV, mencakup daerah *jugularis inferior* dengan batas bawah adalah *os. Cricoid* sampai 2 cm di atas *sterno-clavicula joint*.

Merupakan indikasi kanker pada daerah *laring (subglotis)*, *thyroid*, *esofagus*, dan *infra clavicula*.

- e. Level V, dengan batas atas adalah tepi atas *os. Hyoid*, bagian bawahnya adalah *cervicales transversus*, bagian depan adalah bagian

tepi belakang *m. Sternokleidomastoideus*, dan bagian belakangnya adalah bagian sisi depan *m. Trapezius*.

Beberapa kanker yang terjadi meliputi *thyroid*, *esofagus*, *cervical*, dan *infra clavícula*.

- f. Level VI, mencakup daerah tempat kelompok *kompartemen anterior* dari *os. Hyoid* sampai *supra sternal*. Dengan batas sisi luarnya adalah pembatas bagian tengah kelenjar ludah (*sheath of parotis*).

Merupakan indikasi dari kanker *laring* dan *thyroid*.

- g. Level VII, mencakup daerah kelompok KGB *inferior* dan *supra-sternal notch*, sampai rongga dada bagian atas (*mediastinum superior*).

Merupakan indikasi dari kanker pada daerah *thyroid* dan *esofagus*.

3. Jenis Kanker Nasofaring

Berdasarkan dari hasil pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) histologis, WHO membagi klasifikasi karsinoma nasofaring atas 3 tipe (Bayu, 2018):

- a. Tipe 1, *keratinizing squamous cell carcinoma*, diferensiasi sel skuamosa baik dengan adanya jembatan interseluler dan/atau keratinisasi di atasnya, merupakan 25% dari seluruh karsinoma nasofaring.
- b. Tipe 2, *differentiated non keratinizing carcinoma*, diferensiasi sel tumor dengan rangkaian maturasi yang terjadi di dalam sel, tidak/sedikit berkeratin, merupakan 20% dari seluruh karsinoma nasofaring.
- c. Tipe 3, *undifferentiated carcinoma*, sel-sel tumor memiliki inti vesikuler yang oval atau bulat dan nukleolus yang menonjol, batas sel tidak

terlihat, dan tumor menunjukkan gambaran sinsitial. Tipe ini merupakan 55% dari seluruh karsinoma nasofaring.

Jenis karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe 3) jarang didapatkan pada daerah non-endemis, namun sebaliknya pada daerah endemis tipe ini adalah yang paling sering. Tipe karsinoma tidak berkeratin (WHO tipe 2) secara klinis tidak terlalu berbeda dengan karsinoma tidak berdiferensiasi, sementara itu tipe karsinoma berkeratin (WHO tipe 1) adalah tipe yang paling jarang ditemui pada daerah endemis dan dominan pada daerah non-endemis. Jenis ini dapat dibedakan menjadi berdiferensiasi baik, sedang, dan buruk. Sifat yang relatif radioresisten menjadikan prognosis tipe ini paling buruk (Faisal, 2016).

4. Faktor risiko

Berdasarkan data registrasi kanker berbasis rumah sakit di RS Kanker Dharmais dari tahun 2003–2007 didapatkan bahwa KNF berada diperingkat ketiga setelah karsinoma mammae dan serviks (Faiza, Rahman and Asri, 2016). Para peneliti telah mengidentifikasi beberapa faktor yang tampaknya meningkatkan risiko terkena KNF meliputi:

a. Jenis kelamin

Hubungan antara jenis kelamin dengan insiden KNF seperti yang terjadi di Cina selatan yang memiliki risiko lebih tinggi, dimana kejadian per 100.000 penduduk memperlihatkan distribusi kasus sebanyak 10-20 orang laki-laki dan 5-10 orang pada perempuan (Farhat, 2014), hal ini disebabkan adanya hubungan dengan faktor

kebiasaan hidup laki-laki seperti merokok, bekerja pada industri kimia cenderung lebih sering menghirup uap kimia dan lain-lain (Faiza, Rahman and Asri, 2016).

b. Ras

Suatu keterkaitan antara angka kejadian KNF dengan ras dapat dilihat pada populasi bangsa Cina, terutama Kanton, dengan tingkat *age adjusted rate* (AAR), yaitu 30/ 100.000 untuk laki dan 13/ 100.000 untuk perempuan. Data ini jauh lebih besar bila dibandingkan dengan orang eskimo di Kutub Utara (10/ 100.000 penduduk untuk laki-laki dan 4/ 100.000 penduduk untuk perempuan) ataupun Maghrebian Arab di Afrika Utara (3,4/ 100.00 penduduk untuk laki-laki dan 1,1/ 100.000 penduduk untuk perempuan di Aljazair), sehingga dapat dikelompokkan yang berisiko tinggi untuk ras Mongoloid, risiko sedang untuk ras Negroid dan kelompok risiko rendah untuk Kaukasoid. Dengan pola kejadian tersebut dapat disimpulkan bahwa prevalensi KNF pada bangsa Cina tinggi, kemanapun mereka bermigrasi. Hal ini juga didukung dengan data lain yang menunjukkan bahwa insiden KNF lebih tinggi pada negara-negara Asia Tenggara, terutama di kalangan beberapa populasi campuran etnis Cina (Farhat, 2014).

c. Umur

Beberapa penelitian menyatakan bahwa keterkaitan antara umur dengan jenis kelamin terhadap risiko terjadinya KNF, mulai naik setelah usia 20-24 tahun dan mencapai puncak pada usia antara 40-

54 tahun, tetapi peneliti juga melaporkan bahwa pada masa remaja tampaknya berkurang pada bangsa Cina yang tinggal di Amerika Serikat, dengan data hasil para peneliti menunjukkan bahwa penderita KNF laki-laki terbanyak pada usia 40-50 tahun, sedangkan pada perempuan terbanyak pada usia 40-45 tahun (Farhat, 2014).

d. Virus Epstein-Barr

Penyebab KNF dikaitkan juga dengan adanya infeksi kronik *oncogenic gamma herpesvirus Epstein-Barr virus* yang mana virus *Epstein-Barr* telah menginfeksi lebih dari 95% populasi dunia (Faiza, Rahman and Asri, 2016).

Sebuah studi mengenai EBV yang dilakukan dikawasan timur laut India juga menunjukkan tingginya level antibodi EBV IgG VCA dalam serum pasien karsinoma nasofaring dibandingkan dengan kontrol atau pasien kanker esofagus. Lebih lanjut, aktivitas EBV yang disebabkan oleh konsumsi daging asap kering oleh penduduk Naga tidak dapat diabaikan karena dilaporkan bahwa beberapa bahan makanan yang dikonsumsi oleh penduduk di daerah rawan KNF berpotensi mendinduksi aktivitas EBV. Hubungan antara KNF dan EBV didapatkan dari hasil studi seroepidemiologi di berbagai wilayah di dunia. Hal tersebut selanjutnya dikonfirmasi dengan adanya DNA EBV dan/ atau *Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA)* pada sel tumor KNF (Farhat, 2014).

e. Makanan yang diawetkan

Makanan yang diawetkan merupakan salah satu faktor risiko penyakit kanker nasofaring seperti ikan dan sayuran dan juga beberapa jenis makanan lain seperti daging olahan yang diawetkan memiliki kandungan nitrosamin yang merupakan salah satu pencetus penyakit kanker ini, hal ini dikarenakan kandungan pada bahan pengawet nitrosamin yang merupakan mediator utama mengaktifkan virus Epstein-Barr yang memicu mekanisme kanker (Faiza, Rahman and Asri, 2016). Dalam sebuah penelitian, asupan ikan asin pada masa kanak-kanak dan masa dewasa diketahui terkait dengan risiko KNF di daerah berisiko tinggi seperti Guandong, Guangxi dan Hong kong. Bahkan, diantara individu yang seropositif untuk antibodi igA terhadap antigen kapsid *Epstein-Barr virus* (anti-EBV VCA igA), konsumsi ikan asin selama masa dewasa dikaitkan dengan peningkatan 2 kali lipat risiko KNF bagi mereka yang paling banyak mengonsumsi ikan asin dibandingkan dengan yang tidak pernah mengonsumsinya (Farhat, 2014).

f. Genetik

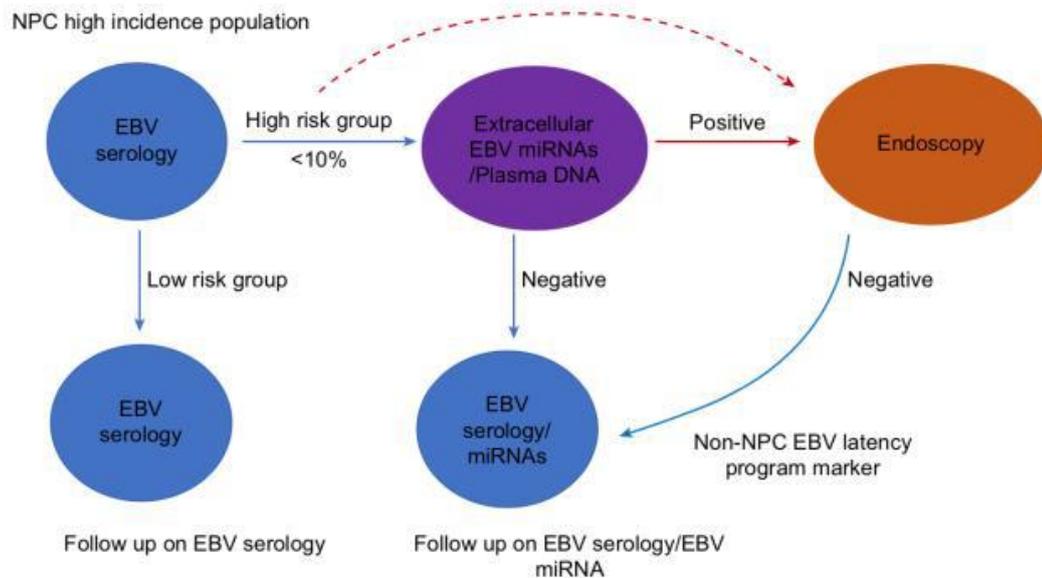
Perkembangan KNF melibatkan hubungan yang kompleks antara faktor genetik, infeksi virus Epstein-Barr (EBV), dan keterlibatan lingkungan. Kelainan genetik seperti gangguan pada *Human Leukocyt Antigen-A2* (HLA-A2), delesi kromosom 3p, polimorfisme gen berperan dalam perkembangan kanker ini. Insiden yang tinggi di

daerah timur, seperti Cina Selatan, berhubungan dengan konsumsi ikan asin dan makanan yang diawetkan sejak dini (Farhat, 2014).

Lebih dari 5% pasien dengan KNF di daerah Hong Kong, Yulin dan Guangzhou memiliki riwayat keluarga tingkat pertama mengalami KNF. Hal ini menunjukkan adanya hubungan faktor risiko genetik dengan KNF. Risiko tersebut semakin tinggi bila kejadian KNF terjadi pada usia muda. Faktor genetik KNF dapat berupa kelainan pada kromosom, kelainan pada gen dan peran epigenetik (Farhat, 2014).

5. Screening

Pemeriksaan antibodi spesifik EBV dapat digunakan untuk memantau reaktivasi EBV *in vivo*. Antibodi kapsid virus (VCA)/IgA dan antibodi antigen dini (EA)/IgA terhadap antigen litik EBV ditemukan pada lebih dari 90% pasien NPC, dengan tingkat antibodi yang lebih tinggi diamati pada pasien yang didiagnosis dengan penyakit lebih lanjut. IgA spesifik EBV mungkin berguna untuk diagnosis NPC dan penyaringan populasi yang berisiko tinggi terkena NPC. Studi serologis awal menggunakan sel B yang terinfeksi EBV yang diinduksi secara kimiawi untuk mengekspresikan antigen litik untuk menguji antibodi EBV spesifik dalam serum dari pasien NPC. Menggunakan tes ELISA, lebih banyak antibodi yang reaktif terhadap protein atau peptida EBV dapat diperiksa. Antibodi spesifik EBV kelas IgA dan IgG terhadap EBNA1 berguna untuk diagnosis KNF (Juaniarti, 2020)



Gambar 3. Pendekatan skrining kanker nasofaring (Juaniarti, 2020)

Tingkat antibodi terhadap EBV tidak memiliki hubungan yang jelas dengan tahap klinis penyakit KNF. Sementara pemeriksaan antibodi spesifik EBV dapat memberikan informasi berharga untuk diagnosis KNF, variasi antibodi spesifik EBV di antara pasien KNF membuat hubungan langsung antara tingkat antibodi yang mengenali EBV dan perkembangan NPC dipertanyakan. Pentingnya keberadaan antibodi terhadap protein dan peptida litik EBV, seperti VCA/IgA, di antara pasien KNF mendukung anggapan bahwa KNF dimulai melalui infeksi sel target dengan mengaktifkan kembali EBV Karena EBNA1 secara universal diekspresikan dalam semua sel yang terinfeksi EBV, diharapkan antibodi terhadap EBNA1 secara konsisten terdeteksi pada pasien KNF oleh karena itu, serologi EBV tetap menjadi metode yang sangat diperlukan untuk skrining populasi di daerah berisiko tinggi, dengan pengakuan KNF awal yang mengoptimalkan hasil pasien (Juaniarti, 2020).

Selain uraian diatas menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional tahun 2017 skrining Serologi IgA VCA/IgA EA sebagai tumor marker (penanda tumor) diambil dari darah tepi dan/atau *Brushing* Nasofaring (*DNA Load Viral*). Pemeriksaan ini tidak berperan dalam penegakkan diagnosis tetapi dilakukan sebagai skrining dan data dasar untuk evaluasi pengobatan (Adham *et al.*, 2017).

6. Diagnosis

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.

a. Gejala dan Tanda Klinis

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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

Massa di nasofaring dapat membuat gejala obstruksi nasal dan hidung beringsus. Saat ukuran tumor kecil, ditemukan obstruksi unilateral namun seiring dengan pertumbuhan tumor akan menjadi bilateral. Jika tumor berulkus, maka akan timbul epistaksis dimana 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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

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 diploopia. 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. 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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

b. Pemeriksaan Fisik

Menurut Panduan Penatalaksanaan Kanker Nasofaring (Adham *et al.*, 2015), pemeriksaan fisik meliputi :

- Pemeriksaan status generalis dan status lokalis
- Pemeriksaan fisik :
 - Otoskopi
 - *Rhinoskopi anterior*
 - *Rhinoskopi posterior*
- Pemeriksaan *Nasoendoskopi dengan NBI (Narrow Band Imaging)* digunakan untuk skrining, melihat mukosa dengan kecurigaan kanker nasofaring, panduan lokasi biopsi, dan follow up terapi pada kasus-kasus dengan dugaan residu dan residif.

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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

Endoskopi bertujuan menilai nasofaring untuk memprediksi kemungkinan KNF, namun terkadang sulit, terutama pada lesi kecil di fossa Rossenmuller, 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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

c. Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan Histopatologi (Biopsi)

Pemeriksaan histopatologi atau sering disebut dengan pemeriksaan patologi anatomi yang dilakukan pada daerah *nasofaring* (Bayu, 2018).

Diagnosis KNF ditegakkan dengan cara biopsi pada tumor primer. Spesimen dalam kondisi segar sangat penting untuk langsung dikirim untuk pemeriksaan histopatologi. Apabila spesimen yang diambil adalah mukosa normal, pasien biasanya akan merasa nyeri saat prosedur dilakukan. Perdarahan saat biopsi dapat terjadi namun jarang terjadi secara masif. Hasil biopsi negatif yang diperoleh pada pasien curiga KNF atau tanpa bentuk tumor yang jelas merupakan indikasi untuk dilakukan biopsi ulang dalam anestesi umum dengan mengambil beberapa spesimen dari fossa Rossenmuller bilateral dan dari dinding superior/posterior nasofaring (Faisal, 2016).

2. Pemeriksaan Serologi

Dapat dilakukan sebagai *tumor marker* pada tempat-tempat yang dicurigai berhubungan dengan terjadinya KNF. Pemeriksaan tersebut antara lain pemeriksaan teknik-teknik *insitu hibridisasi*, *imunohistokimia*, atau *polymerase chain reaction*, yakni pada

material yang diperoleh dari aspirasi jarum halus pada metastase KGB leher (Bayu, 2018).

3. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi pada kecurigaan KNF merupakan pemeriksaan penunjang diagnostik yang penting. Tujuan utama pemeriksaan radiologik tersebut adalah (Bayu, 2018):

- Memberikan informasi yang lebih pasti pada kecurigaan adanya tumor pada daerah *nasofaring*
- Menentukan lokasi yang lebih tepat dari tumor tersebut
- Mencari dan menentukan luasnya penyebaran tumor ke jaringan sekitarnya
- Menentukan ukuran tumor
- Serta memberikan informasi kondisi setelah terapi.

Pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis karsinoma nasofaring antara lain foto polos tengkorak, ultrasonografi (USG) abdomen, *Computerized 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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

Pemeriksaan radiologik berupa CT scan nasofaring mulai setinggi sinus frontalis sampai dengan klavikula, potongan koronal, aksial, dan sagital, tanpa dan dengan kontras. Teknik pemberian kontras dengan injector 1-2cc/kgBB, *delay time* 1 menit. CT berguna untuk melihat tumor primer dan penyebaran ke jaringan sekitarnya serta penyebaran kelenjar getah bening regional (Adham *et al.*, 2015).

USG abdomen untuk menilai metastasis organ-organ intra abdomen. Apabila dapat keraguan pada kelainan yang ditemukan dapat dilanjutkan dengan CT Scan Abdomen dengan kontras (Adham *et al.*, 2015).

Foto Thoraks untuk melihat adanya nodul di paru atau apabila dicurigai adanya kelainan maka dilanjutkan dengan CT Scan Thoraks dengan kontras (Adham *et al.*, 2015).

Bone Scan atau *Bone survey* untuk melihat metastasis tulang. Pemeriksaan-pemeriksaan (Adham *et al.*, 2015).

2. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium berdasarkan dari panduan penanggulangan kanker nasofaring di Indonesia pada tahun 2018, meliputi :

- Hematologik : darah perifer lengkap
- Pemeriksaan fungsi hati : SGPT – SGOT
- Pemeriksaan fungsi ginjal : Ureum - Kreatinin

3. 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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

7. Klasifikasi Stadium

Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan dengan menggunakan sistem TNM. Penentuan stadium dilakukan berdasarkan atas kesepakatan antara UICC (*Union for International Cancer Control*) dan AJCC (*American Joint Committee On Cancer*) pada tahun 2018. Penentuan stadium merupakan suatu penilaian yang mampu mendeskripsikan seberapa jauh kanker telah menyebar. Hal yang menjadi pertimbangan dalam staging adalah ukuran tumor/lesi primer, seberapa dalam penetrasi tumor tersebut, invasi terhadap organ sekitarnya, luas penyebaran ke kelenjar getah bening regional, serta organ yang berada jauh dari tumor primer yang ikut terkena kanker (apabila ada), untuk KNF pembagian TNM sebagai berikut, berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* tahun 2018 (Tilova, 2021):

Tabel 1. Klasifikasi TNM

Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak terbukti adanya tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas di nasofaring atau meluas ke orofaring dan/kavum nasi tanpa perluasan ke parafaring
T2	Tumor dengan perluasan ke daerah parafaring, dan/ atau keterlibatan jaringan lunak yang berdekatan (ptergoid medial, pterigoid lateral. Otot prevertebral)
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak, vertebra cervical, struktur pterigoid, dan/atau sinus paranasal

T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, glandula parotis, atau infiltrasi jaringan lunak yang luas di luar permukaan lateral otot pterigoid lateral
KGB regional (N)	
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis kelenjar getah bening leher unilateral pada KGB retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar, di atas batas bawah dari kartilago krikoid
N2	Metastasis kelenjar getah bening bilateral dengan diameter 6 cm atau kurang, di atas batas bawah dari kartilago krikoid
N3	Metastasis pada kelenjar getah bening di atas 6 cm dan/atau pada fossa supraklavikular, dan atau ekstensi di bawah batas bawah kartilago krikoid
Metastasis Jauh (M) MX	
M0	Tidak ada metastase jauh
M1	Ada metastasis jauh
pM1	Metastase jauh, di konfirmasi secara mikroskopis

Tabel 2. Pengelompokan stadium

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0
	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Stadium IVA	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IVB	Setiap T	N3	M0
	Setiap T	Setiap N	M1

B. PENATALAKSAAN TERAPI KANKER NOSOFARING

Memilih obat tidaklah mudah, banyak faktor yang perlu diperhatikan yakni jenis kanker, kemosensitivitas atau resisten, populasi sel kanker, persentasi sel kanker yang terbunuh, siklus pertumbuhan kanker, imunitas tubuh dan efek samping terapi yang diberikan (Sukardja, 2000).

Berdasarkan panduan penatalaksanaan kanker nasofaring di Indonesia, Terapi dapat mencakup radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya (kemoradiasi), dan didukung dengan terapi simptomatik sesuai dengan gejala (Adham *et al.*, 2015).

Tabel 3. Pedoman modalitas terapi pada KNF

Stadium Dini	Stadium I (T1N0M0)	Radiasi saja	Rekomendasi II, A
Stadium intermediet	Stadium II (T1-2, N1-2, M0)	Kemoradiasi konkuren	I, B
Stadium lokal lanjut	Stadium III, IVA, IVB (T3-4, N0-3, M0)	Kemoradiasi konkuren +/- kemoterapi adjuvan	I, A
Perencanaan terapi radiasi problematik (tumor yang berbatasan dengan organ at risk, mis: kiasma optik)	Stadium IVA, IVB (T4 atau N3)	Kemoterapi induksi, diikuti dengan kemoradiasi konkuren	II, B

1. Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi utama dalam penatalaksanaan berbagai kasus kanker kepala dan leher (Adam and Gondhowiardjo, 2014). Radioterapi merupakan pengobatan terpilih dalam tatalaksana kanker nasofaring yang telah diakui sejak lama dan dilakukan di berbagai sentra dunia. Radioterapi dalam tatalaksana kanker nasofaring dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif dan paliatif (Adham *et al.*, 2017).

Terapi radiasi adalah mengobati penyakit dengan menggunakan gelombang atau partikel energi radiasi tinggi yang dapat menembus jaringan untuk menghancurkan sel kanker. Radioterapi merupakan pilihan utama khususnya KNF tidak berdiferensiasi (WHO tipe III), karena bersifat

radiosensitif. Radioterapi dilakukan pada stadium dini (stadium I) (Wijaya and Soeseno, 2017).

2. Kemoterapi

Kemoterapi adalah metode terapi sistemik terhadap kanker sistemik (misal leukimia, mieloma, limfoma, tumor trofoblas getasional dll) dan kanker dengan metastasis klinis ataupun subklinis. Pada kanker stadium lanjut lokal, kemoterapi sering menjadi satu-satunya pilihan metode terapi yang efektif (Anwar *et al.*, 2013).

Kemoterapi dapat menjalar melalui tubuh dan dapat membunuh sel kanker dimanapun di dalam tubuh. Kemoterapi juga dapat merusak sel normal dan sehat, terutama sel sehat dalam lapisan mulut dan sistem gastrointestinal, sumsum tulang serta kantung rambut (Kelvin dan Tyson, 2011).

Indikasi kemoterapi pada KNF antara lain stadium lanjut (stadium III dan IV), disertai atau dicurigai ada metastasis jauh, tumor persisten, dan rekuren (Wijaya and Soeseno, 2017).

3. Terapi kombinasi (Kemoradiasi)

Kemoterapi sering digunakan bersamaan dengan terapi radiasi. Stadium IIB, III, IV, dan karsinoma serviks berulang biasanya dilakukan terapi kombinasi radiasi eksterna atau interna dan kemoterapi (Satriotomo, 2011).

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 (Wijaya and Soeseno, 2017).

4. Operasi/ Pembedahan

Pembedahan dilakukan untuk membuang kelenjar getah bening yang menetap atau kambuh apabila tumor primer di nasofaring hilang setelah pemberian radioterapi dan kemoterapi (Wijaya and Soeseno, 2017)

Operasi tumor induk sisa (residu) atau kambuh (residif) diindikasikan, tetapi sering timbul komplikasi yang berat akibat operasi (Soeperdi *et al*, 2012).

C. KEMOTERAPI

1. Golongan Platinum



Gambar 4. Rumus Struktur Cisplatin (a) dan Carboplatin (b) (Dasari and Tchounwou, 2014).

Cisplatin merupakan salah satu golongan obat platinum yang digunakan sebagai agen anti-kanker yang sangat efektif dan telah memiliki dampak klinis utama, terutama untuk pasien dengan kanker testis, ovarium vesika urinaria, kolorektal, paru-paru dan kepala-leher (Dasari and Tchounwou, 2014).

Cisplatin menjadi teraktivasi saat memasuki sel. Pada sitoplasma, atom klorida pada cisplatin digantikan oleh molekul air. Produk yang terhidrolisis merupakan elektrofil poten yang dapat bereaksi dengan nukleofil, termasuk kelompok sulfhidril pada protein dan donor atom nitrogen di asam nukleat. Cisplatin berikatan dengan residu purin sehingga merusak asam deoksiribonukleat (DNA) sel kanker, mencegah pembelahan sel dan menyebabkan kematian apoptosis sel. Pada kondisi fisiologis, sel mengontrol keseimbangan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dengan mengeliminasi menggunakan sistem *scavenger* (menurunkan *glutathione*-GSH, dismutase superoksid-SOD, dan katalase-CAT). Namun di bawah kondisi stres oksidatif, terjadi kelebihan ROS yang dapat merusak protein sel, lipid dan DNA sehingga lesi pada sel berkontribusi terjadinya kerusakan sel. Stres oksidatif ini merupakan mekanisme penting dari kerja toksisitas cisplatin. Mitokondria merupakan target utama cisplatin untuk menginduksi stres oksidatif pada sel kanker. Kerusakan yang terjadi akibat stres oksidatif dipicu akibat proses modulasi *signalling* kalsium, enzim protein kinase C, mitogen-activated protein kinase (MAPK), jun amino-terminal kinase (JNK), p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan AKT yang memicu kerusakan DNA sel kanker (Khalidah, 2020).

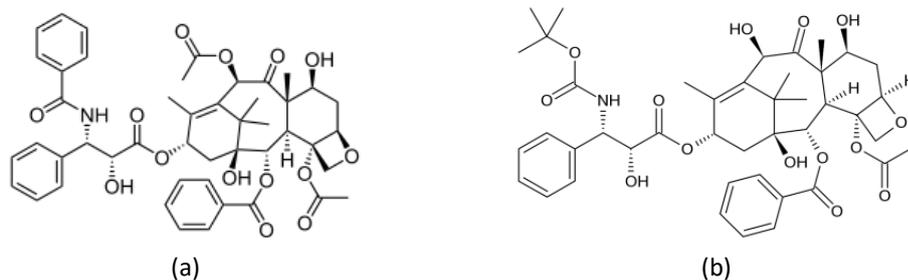
Pada tingkat selular juga, platinum menginduksi kematian sel secara imunogenik. Pada kemoterapi berbasis platinum terdapat komponen yang efektif untuk memicu sistem imun. Komponen ini menginduksi kombinasi

stres pada sel tumor dan kematian sel yang memicu respon imun spesifik tumor. Paparan kalretikulin menyajikan sinyal kepada sel dendrit untuk menelan sel yang mati, dimana pelepasan ATP dan mobilitas kelompok protein-1 (protein nucleus yang meregulasi transkripsi DNA) memediasi aktivasi dan maturasi sel dendrit melalui *signalling* kepada reseptor, purinoreseptor P2RX7 dan reseptor pengenalan pola TLR4. Oxaliplatin meningkatkan ekspresi MHC kelas I, sehingga meningkatkan evasi imun dan mempromosikan maturasi sel dendritik dan proliferasi sel T. Aktivasi sel T terjadi akibat penurunan regulasi molekul penghambat sel T *programmed death ligand* (PD-L)2, yang diregulasi oleh interleukin-4 (IL-4)/STAT 6. IL-4 yang berikatan dengan reseptor fosforilasi STAT6 pada sitoplasma diikuti dimerisasi fosforilasi STAT6 dan translokasi ke nucleus dan menginisiasi transkripsi gen target STAT6 seperti PD-L2. Terapi menggunakan platinum menyebabkan hilangnya fosforilasi STAT6, sehingga PD-L2 turun dan sel T dapat teraktivasi (Khalidah, 2020).

Sedangkan pada Carboplatin yang juga termasuk dalam klasifikasi golongan obat platinum juga bekerja dengan cara mengikat DNA, membentuk ikatan silang antar untai DNA dan *DNA adducts* (suatu segmen DNA yang terikat pada senyawa kimia penyebab kanker) yang menyebabkan terjadinya lesi pada DNA dan pada akhirnya menghambatan replikasi dan transkripsi dan menyebabkan kematian sel kanker (Megawati, 2018).

Secara klinis, obat golongan platinum digunakan sebagai terapi adjuvan kanker yang bertujuan untuk menginduksi kematian sel tumor. Meskipun terdapat dampak positif dari komponen platinum, platinum juga bersifat toksik. Pasien yang menerima agen ini akan mengalami efek samping yang sesuai dengan dosis yang diberikan. Kemampuan untuk memanajemen toksisitas merupakan hal krusial untuk kesuksesan kemoterapi. Efek samping dari terapi platinum termasuk kerusakan sel umum, seperti mual dan muntah, penurunan sel darah dan produksi trombosit pada sumsum tulang (myelosupresi) dan penurunan respon terhadap infeksi (imunosupresi). Lebih jauh lagi, dampak berupa kerusakan pada organ ginjal, saraf, penurunan pendengaran, jantung, dan hepar (Khalidah, 2020).

2. Obat Golongan Taxan



Gambar 5. Rumus Struktur Paclitaxel (Megawati, 2018) dan Docetaxel (Suprianto, 2008).

Paclitaxel dan Docetaxel adalah obat kemoterapi yang termasuk golongan taxan yang merupakan agen *microtubule-stabilizing* yang menstimulasi polimerasi mikrotubuli (Megawati, 2018). Mikrotubuli sitoskeleton intraseluler memiliki dinamika polimerisasi yang unik dan penting untuk fungsi seluler. Disfungsi mikrotubuli menyebabkan stres intraseluler dan mengganggu stabilitas sitoskeleton mikrotubuli. Pada

tingkat seluler, agen stabilisasi mikrotubuli dapat menyebabkan berhentinya siklus sel saat mitosis dan memicu kematian sel melalui apoptosis. Terhentinya mitosis berhubungan dengan penyimpangan pembentukan spindel yang dengan jela mempengaruhi fungsi dari mikrotubulidan menghambat proliferasi sel. Terapi kanker dengan *microtubule stabilizing drug* pada konsentrasi rendah menyebabkan selip mitosis, terbentuknya spindel multipolar, dan akhirnya siklus sel terhenti pada G1. Oleh sebab itu, status G1 merupakan prasyarat dalam terjadinya apoptosis. Disisi lain, obat dengan konsentrasi tinggi menimbulkan blok mitosis berkelanjutan sehingga sel melalui mitosis tanpa proses pembelahan serta terbentuklah sel G1 tetraploidi dan akhirnya sel tersebut juga akan mengalami apoptosis. Hasil tersebut mendukung fakta bahwa masuknya sel pada fase mitosis merupakan syarat utama untuk pembunuhan sel oleh *microtubule stabilizing agent*, tetapi apoptosis tidak terjadi dari terhentinya fase G2/M (Farhat *et al.*, 2020).

Paclitaxel dan docetaxel memiliki mekanisme kerja berikatan dengan mikrotubuler sel sehingga terjadi disolusi struktur mitotic spindle dan mencegah terjadinya replikasi sel. Docetaxel serupa dengan paclitaxel, namun memiliki keunggulan pada efek farmakologi dan farmakokinetik serta menjadi terapi alternatif kemoterapi pada pasien dengan resistensi paclitaxel (Hermanto, Mayangsari and Fadriyana, 2021).

Efek samping yang umum ditemukan antara lain mual dan muntah, kehilangan nafsu makan, perubahan rasa, rambut menipis atau rapuh,

nyeri pada sendi lengan atau kaki yang berlangsung dua sampai tiga hari, perubahan warna kuku, dan kesemutan di jari tangan dan jari kaki. Efek samping yang lebih serius seperti memar atau perdarahan, nyeri/kemerahan/bengkak di tempat suntikan, perubahan kebiasaan (Tilova, 2021).

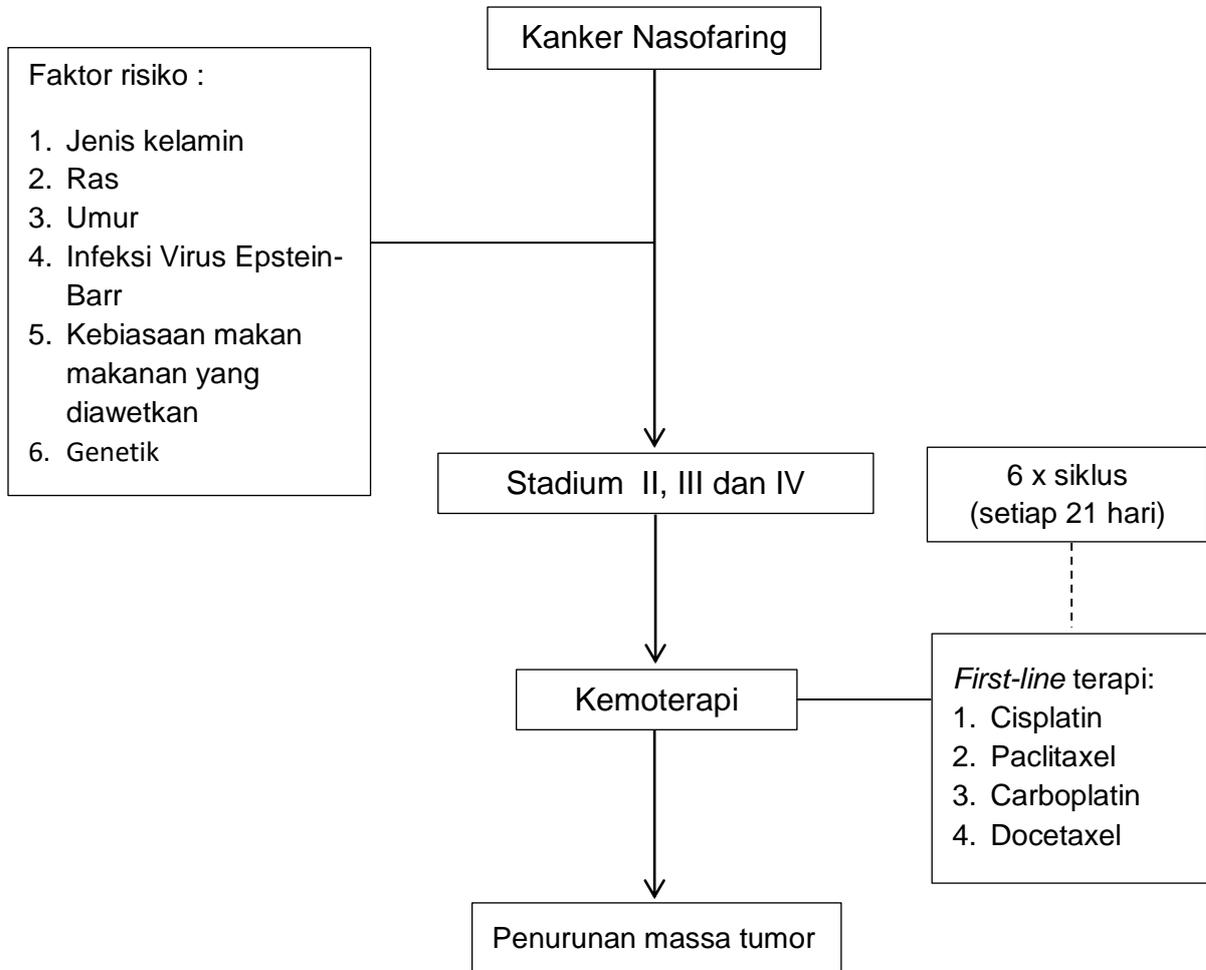
D. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

Recist merupakan salah satu analisis yang bisa digunakan untuk mengetahui Respon kemoterapi dengan menilai secara objektif pengukuran massa tumor sesudah menjalani kemoterapi (Rusli *et al.*, 2021). RECIST awalnya dikembangkan untuk uji klinis adanya pertumbuhan tumor baru. Namun saat ini, RECIST banyak digunakan dalam berbagai situasi seperti setelah kemoradioterapi. RECIST secara kuantitatif memantau respons terapeutik berdasarkan perubahan anatomi yang diidentifikasi berdasarkan hasil dari CT scan (Kishikawa *et al.*, 2021). Adapun pengelompokan RECIST dibagi atas empat kriteria berdasarkan persentase penurunan massa tumor yang dicantumkan pada tabel berikut (Rouh *et al.*, 2017) :

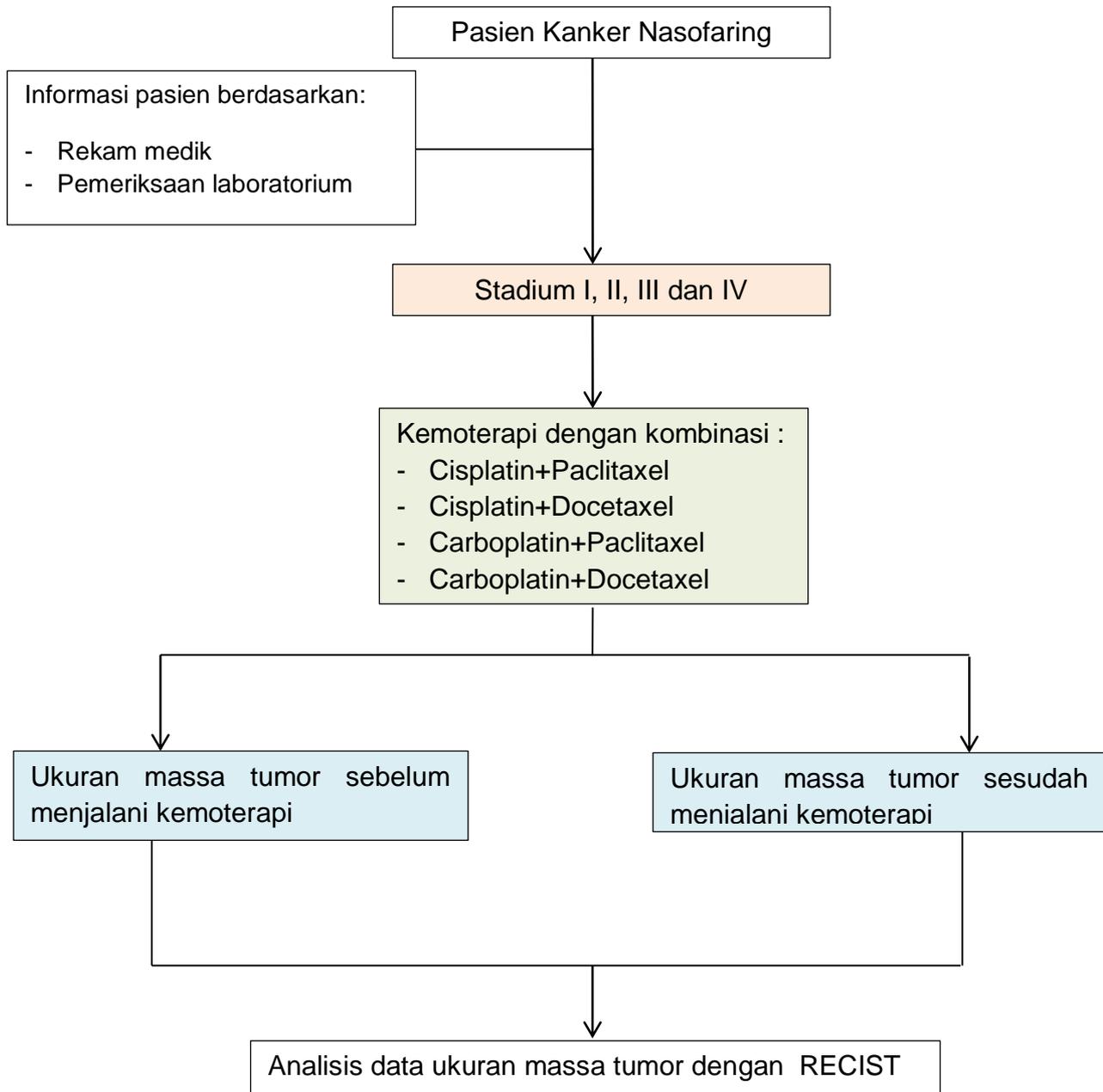
Tabel 4. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*

Kategori	RECIST
Respon Komplit (CR)	Hilangnya semua lesi tumor
Respon Parsial (PR)	Pengurangan ukuran massa tumor hingga >30%
<i>Stabil Disease</i> (SD)	Pengurangan ukuran massa tumor <30% atau >20%
<i>Progressive Disease</i> (PD)	Adanya penambahan ukuran massa tumor atau terbentuknya tumor baru

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

- : Variabel antara
- : Variabel bebas
- : Variabel terikat