
Karsinoma Nasofaring pada Anak : Karakteristik, Tata laksana, dan Prognosis

Novie Amelia C, Gitta Cempako, Endang Windiastuti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Angka kejadian karsinoma nasofaring (KNF) pada anak bervariasi antara 1-5% dari seluruh keganasan pada anak, dengan gejala klinis tersering massa di leher yang tidak nyeri akibat keterlibatan kelenjar getah bening regional.

Tujuan. Mengkaji secara deskriptif karakteristik, tata laksana, dan prognosis pasien KNF pada anak.

Metode. Studi ini merupakan kajian deskriptif pada pasien KNF anak yang berobat di Departemen IKA RSCM sejak Januari 2004 hingga Desember 2009 dan telah dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologi. Data perjalanan penyakit pasien berikut hasil pemeriksaan penunjang dan terapi diperoleh dari data registrasi pasien onkologi IKA RSCM dan rekam medik.

Hasil. Selama tahun 2005-2009 terdapat pasien baru KNF 24 orang, namun data lengkap hanya terdapat pada 13 pasien. Satu orang pasien meninggal sebelum dilakukan penentuan stadium. Dari 12 pasien, 10 pasien adalah laki-laki dan 2 orang perempuan. Median usia pasien 12 tahun. Manifestasi klinis tersering adalah benjolan di leher yang tidak nyeri (8), epistaksis (4), dan nyeri kepala (1). Sepuluh dari 12 pasien mempunyai gambaran histopatologi karsinoma tidak berdiferensiasi (klasifikasi WHO tipe III), dan 2 orang lainnya karsinoma sel skuamosa (klasifikasi WHO tipe I). Dari 12 pasien, 3 orang stadium III, 4 orang stadium IVA, 4 orang stadium IVB dan 1 orang stadium IVC. Sepuluh dari 12 pasien mendapat pengobatan kombinasi radioterapi dan kemoterapi, dua lainnya menjalani radioterapi. Dari 12 pasien yang mendapat pengobatan, 7 orang dinyatakan *loss to follow up*, dan 5 orang masih dalam pengobatan.

Kesimpulan. Jumlah pasien KNF anak di Departemen IKA RSCM 2% (24 dari 1194 pasien) dari seluruh keganasan anak tahun 2004-2009. Mayoritas pasien datang dalam kondisi lanjut, stadium III dan IV pada waktu diagnosis. Analisis *free survival* pada studi ini sulit dilakukan karena angka *loss to follow up* tinggi.

Sari Pediatri 2011;13(1):79-84.

Kata kunci: karsinoma nasofaring anak, KNF, onkologi

Alamat korespondensi:

Dr. Novie Amelia, Sp.A. Divisi Hematologi Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI- RSCM Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. Telp. 021-3907744, 31901170 Fax.021-3913982. E-mail: noviechozie@yahoo.co.id

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu penyakit keganasan yang sering ditemukan pada orang dewasa, namun jarang dijumpai pada anak.¹ Angka kejadian KNF pada anak bervariasi antara 1%-5% dari seluruh kejadian keganasan pada anak,¹ dan pada umumnya

berhubungan dengan infeksi virus Epstein-Barr.² Insidens KNF relatif tinggi di negara-negara Asia Tenggara, Cina khususnya bagian Selatan, Kanada, Alaska, Greenland, dan Afrika Utara.³

Gejala klinis tersering adalah masa di leher yang tidak nyeri akibat keterlibatan kelenjar getah bening regional. Gejala utama tersebut harus dibedakan dengan infeksi saluran pernapasan atas, limfoma non Hodgkin, penyakit Hodgkin, rabdomiosarkoma pada nasofaring, *juvenile angiofibroma*, dan hemangioma. Gejala lain yang juga timbul akibat ekstensi masa tumor antara lain epistaksis, obstruksi nasal, post-nasal drip, nyeri kepala, tuli konduktif dan tinnitus. Metastasis jauh yang paling sering dilaporkan adalah pada tulang, hepar, sumsum tulang, paru dan mediastinum.⁴ Tujuan studi untuk mengkaji secara deskriptif karakteristik, tata laksana dan prognosis kasus KNF pada anak yang mendapat pengobatan kemoterapi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Metode

Kajian deskriptif dilakukan pada pasien KNF anak yang berobat di Departemen IKA RSCM sejak Januari 2004 hingga Desember 2009 dan telah dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologi. Data perjalanan penyakit pasien berikut hasil pemeriksaan penunjang dan terapi diperoleh dari data registrasi onkologi Divisi Hematologi-onkologi dan rekam medik Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM.

Penentuan stadium dilakukan secara multidisiplin, yaitu oleh dokter spesialis THT, ahli Radiologi, ahli Patologi Anatomi dan Spesialis Anak. Klasifikasi histopatologi berdasarkan WHO dan klasifikasi tumor, node, metastasis (TNM) / *staging* menurut *AJCC, 1997* digunakan sebagai acuan dalam menentukan tingkat keparahan (tertera pada lampiran). Terapi KNF juga diberikan secara multidisiplin, meliputi kemoterapi, radioterapi dan bedah (THT) bergantung pada stadium penyakit. Kemoterapi terdiri dari cisplatin 100 mg/m²/hari intravena pada hari ke-1 dan 5-fluoro-urasil 1000 mg/m²/hari intravena pada hari ke 1-4, diulang tiap 3 minggu. Kemoterapi neoajuan diberikan sekitar 3-4 siklus sehingga ukuran tumor mengecil, dilanjutkan dengan radioterapi atau operasi. Kemoterapi ajuvan diberikan 4-8 siklus, bergantung pada hasil (pegecilan tumor). Radioterapi diberikan dalam dosis terbagi

30-36 kali (total 6600 cGy), dengan kemosensitizer cisplatin 40 mg/m² intravena 1 dosis untuk 5 dosis radioterapi.

Hasil

Dalam waktu lima tahun terdapat pasien baru dengan diagnosis KNF 24 orang, namun catatan lengkap ditemukan pada 13 pasien, yaitu 10 orang anak laki-laki dan 3 orang anak perempuan. Satu orang pasien meninggal sebelum dilakukan penentuan stadium (*staging*), median usia pasien 12 tahun (7-17 tahun). Manifestasi klinis tersering adalah benjolan di leher yang tidak nyeri, lokasi bilateral (6), leher kanan (3), dan leher kiri (1 pasien). Gejala kedua tersering adalah epistaksis (4 pasien), diikuti nyeri kepala (1 pasien). Gambaran histopatologi menunjukkan 11 pasien dengan karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III), dan 2 orang lainnya dengan karsinoma sel skuamosa (WHO tipe I). Distribusi karakteristik pasien, histopatologi, stadium, terapi, dan prognosis tertera pada Tabel 1.

Pada saat diagnosis, lima pasien memiliki tumor yang meluas hingga ke jaringan lunak orofaring dan/ atau *nasal fossa* (T2). Empat dari 5 pasien tersebut mempunyai tumor meluas hingga parafaringeal (T2b), dan 2 orang meluas hingga menginfiltrasi struktur tulang dan sinus paranasal (T3). Tumor yang meluas hingga intrakranial dan/atau dengan keterlibatan saraf-saraf kranial, fossa infratemporal, hipofaring atau orbit (T4) tercatat pada 5 orang pasien. Tidak terdapat penyebaran ke kelenjar getah bening pada 2 pasien. Terdapat penyebaran pada KGB bilateral berukuran kurang dari 6 cm di atas fosa supraklavikularis (N2) pada 6 orang pasien, dan 4 orang dengan penyebaran ke kelenjar getah bening dengan ukuran lebih dari 6 cm (N3). Metastasis jauh (tulang) hanya terjadi pada 1 orang pasien (M1). Berdasarkan hasil TNM tersebut, stadium III tercatat pada 3 orang pasien. Selebihnya, 4 orang pada stadium IVA, 4 orang stadium IVB, dan 1 orang stadium IVC.

Terdapat 4 pasien yang mendapatkan kemoterapi 3-8 siklus dilanjutkan dengan radioterapi. Dua orang pasien (stadium III dan IVA) baru menjalani radioterapi. Enam orang (3 pasien stadium IVB dan masing-masing 1 orang stadium III, IVA, IVC) mendapatkan radioterapi dilanjutkan dengan kemoterapi 3-4 siklus.

Tabel 1. Karakteristik pasien dan prognosis

No.	Nama	Jenis kelamin	Usia (tahun)	Manifestasi klinis	Histopatologi	Stadium	Terapi	prognosis
1	E	L	7	Benjolan di leher bilateral	WHO tipe III	III: T2b, N2, M0	RT	LFU
2	MDL	P	12	Benjolan di leher	WHO tipe III			‡
3	D	L	9	Benjolan di leher	WHO tipe III	IVB: T4, N3, M0	RT + KT	LFU
4	N	L	7	Nyeri kepala, mimisan	WHO tipe III	IVA: T4, N0, M0	RT+KT	LFU
5	AJ	L	11	benjolan di leher, Nyerikepala, mimisan	WHO tipe III	IVA: T4, N0, M0	KT + RT	LFU
6	Dt	P	11	Benjolan di leher kanan, mimisan	WHO tipe III	III: T2b, N2, M0	RT + KT	LFU
7	B	L	13	Benjolan di leher bilateral & mimisan	WHO tipe III	IVB: T3, N3, M0	KT + RT	LFU
8	T	L	15	Benjolan di leher bilateral	WHO tipe III	IVB: T2, N3, M0	KT + RT	LFU
9	MK	L	10	Benjolan di leher	WHO tipe III	III: T2b, N2a, M0	KT + RT	hidup
10	K	L	17	Benjolan di leher	WHO tipe III	IVB: T2b, N3, M0	KT	hidup
11	Ko	L	12	Benjolan di leher	WHO tipe I	IV: T4, N2b, M0	KT + RT	hidup
12	U	P	14	Benjolan di leher	WHO tipe I	IVA: T4, N2, M0	RT	hidup
13	R	L	15	Benjolan leher bilateral	WHO tipe III	IVC: T3, N2, M1	RT+KT	hidup

Keterangan : L = laki-laki, P = perempuan, KT = kemoterapi, RT = radioterapi, ‡ meninggal, LFU = *loss to follow up*

Pada pengamatan lanjutan, 7 orang dinyatakan *loss to follow up*, dan 5 orang sisanya masih berobat. Di antara 7 orang yang tidak melanjutkan pengobatan, 3 orang mendapatkan radioterapi dilanjutkan kemoterapi, 1 orang baru menjalani radioterapi, dan 3 orang mendapat pengobatan kemoterapi dilanjutkan dengan radioterapi. Lima orang masih menjalani pengobatan; yaitu 3 pasien mendapatkan kemoterapi dilanjutkan dengan radioterapi, 1 pasien menerima radioterapi dilanjutkan dengan kemoterapi dan 1 pasien baru mendapatkan radioterapi.

Pembahasan

Angka kejadian karsinoma nasofaring pada anak bervariasi dan dipengaruhi oleh faktor geografis dan latar belakang etnis. Studi epidemiologi menduga KNF terkait dengan faktor lingkungan dan kerentanan genetik, terbukti laju peningkatan kasus KNF pada penduduk berkebangsaan Cina dan lahir di Cina lebih tinggi dibandingkan dengan yang lahir di Amerika

Utara.^{5,6} Studi genetik mengemukakan risiko tinggi pada individu dengan *human leukocyte antigen (HLA)* spesifik tertentu. Selain itu, faktor lingkungan yang dikaitkan dengan konsumsi ikan asin (mengandung nitrosamin) sejak usia dini juga meningkatkan risiko terjadinya KNF. Virus Epstein-Barr (EBV) telah lama diketahui sebagai penyebab pada beberapa keganasan termasuk KNF. Titer antibodi immunoglobulin G dan A (IgG dan IgA) tinggi terhadap antigen kapsid viral banyak ditemukan pada pasien KNF. Ketiga faktor tersebut yaitu genetik, lingkungan dan infeksi berperan penting dalam perkembangan KNF, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut.⁴ Data epidemiologi tahun 1999 menunjukkan bahwa KNF memiliki proporsi 5,78% dari seluruh penyakit keganasan di Indonesia, dan menjadi jenis keganasan kelima tersering pada laki-laki dan perempuan.⁷ Namun insidens karsinoma nasofaring pada anak di Indonesia tidak diketahui secara pasti. Di Departemen IKA RSCM, karsinoma nasofaring berada pada urutan ke-10 dan berkontribusi 2% (24 dari 1194 pasien) seluruh keganasan pada anak tahun 2004 – 2009 (Data

registrasi onkologi Divisi Hematologi-Onkologi IKA RSCM)

Mayoritas pasien KNF adalah anak laki-laki dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 10:3. Pengamatan tersebut sesuai dengan hasil studi di Cina dan Pakistan yang menunjukkan proporsi lebih banyak pada pasien laki-laki.^{1,8} Studi di Brunei Darussalam pada tiga suku bangsa berbeda (Cina, India dan Melayu) juga menunjukkan hasil serupa.⁹ Kajian literatur menggambarkan distribusi usia bimodal di negara-negara Barat dan Amerika, dengan angka kejadian tertinggi pada usia 10 hingga 20 tahun, kemudian 40 hingga 60 tahun. Namun distribusi tersebut tidak dijumpai di daerah endemik. Median usia pada anak-anak adalah 13 tahun.⁴ Gambaran tersebut tidak jauh berbeda dengan hasil studi ini, yaitu median usia 12 tahun dengan rentang usia 7 hingga 17 tahun.

Gambaran histopatologi WHO tipe III adalah yang tersering ditemukan pada daerah dengan prevalensi KNF yang tinggi.¹⁰ Negara-negara di Asia Tenggara termasuk Indonesia, termasuk daerah endemik KNF. Dijumpai 84,6% (10/12 orang) pasien KNF pada anak di RSCM memiliki gambaran WHO tipe III. Berbagai literatur menghubungkan gambaran tumor tipe III ini dengan kombinasi infeksi EBV dan paparan diet yang mengandung nitrosamin. Walaupun tipe tidak berdiferensiasi memiliki gambaran regional dan metastasis jauh yang lebih lanjut dibandingkan dengan karsinoma sel skuamasa (KSS), tipe III memiliki angka kesembuhan lebih tinggi, sedangkan pasien dengan gambaran histopatologi KSS memiliki kondisi klinis dan kesempatan hidup yang lebih buruk.¹¹

Terdapat beberapa perbedaan KNF pada anak dengan orang dewasa, walaupun tata laksana tidak berbeda. Pada orang dewasa, gambaran histopatologi lebih sering adalah tipe I, dan dikaitkan dengan pajanan terhadap tembakau/rokok dan faktor lingkungan yang lain. Pada anak lebih sering ditemukan gambaran histopatologi tipe III, berhubungan dengan infeksi Epstein-Barr virus, dan predisposisi genetik.¹¹ Pada studi kami, dijumpai gambaran histopatologi yang terbanyak tipe III, yaitu 10 dari 13 pasien. Dari segi manifestasi klinis, anak dengan KNF sebagian besar datang dengan keluhan masa di leher yang tidak nyeri. Gejala klinis pada orang dewasa berbeda dengan anak, kira-kira sepertiga pasien datang dengan massa di leher yang tidak nyeri, sepertiga lainnya dengan gangguan pendengaran dan 20% dengan kelumpuhan saraf

kranial (nervus V dan VII). Hal serupa juga kami dapatkan pada 12 dari 13 pasien dari studi kami mempunyai keluhan utama benjolan di leher yang tidak nyeri. Pasien KNF anak umumnya datang dalam keadaan lanjut (stadium III atau IV), namun jarang ditemukan metastasis jauh. Temuan tersebut berbeda dengan orang dewasa, walaupun ukuran tumor saat diagnosis awal kurang lebih sama dengan pasien anak, namun metastasis jauh dilaporkan 20% terjadi pada orang dewasa. Pada studi kami, seluruh pasien didiagnosis stadium III dan IV, dengan mayoritas (9/13 pasien) merupakan stadium IV namun metastasis jauh hanya terdapat pada satu pasien (pasien no 13).

Strategi kuratif karsinoma nasofaring dengan manifestasi lokal adalah pemberian radioterapi secara radikal pada nasofaring dan jaringan di sekitarnya. Untuk tumor dengan lokal-regional yang lebih lanjut dan metastasis jauh, penambahan terapi sistemik menunjukkan hasil yang lebih baik. Pemberian kemoterapi dengan radioterapi pada pasien KNF anak memiliki keistimewaan tersendiri karena angka kejadian gambaran histopatologi WHO tipe III (karsinoma tidak berdiferensiasi) lebih responsif terhadap radiasi dan kemoterapi. Manfaat utama induksi kemoterapi untuk mereduksi masa tumor yang memudahkan penerimaan radioterapi, sehingga menurunkan dosis radioterapi yang dibutuhkan dan juga mengurangi komorbiditas.¹² Mayoritas pasien pada studi kami (10/12) mendapat pengobatan kombinasi radioterapi dan kemoterapi. Studi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan peningkatan *overall survival* pada pasien KNF stadium lanjut yang menerima cisplatin dan radioterapi secara bersamaan, diikuti terapi adjuvant cisplatin dan 5-FU tiga siklus dibandingkan pemberian radioterapi saja.¹³ Pemberian kemosensitizer cisplatin dan radiasi secara bersamaan juga menunjukkan *overall survival* yang lebih baik dibandingkan dengan radioterapi saja tanpa kemosensitizer.¹⁴ Kejadian *loss to follow up* (58%) pada studi kami menyulitkan analisis *free survival*.

Kesimpulan

Jumlah pasien KNF anak di Departemen IKA RSCM, Jakarta 2% dari seluruh keganasan anak tahun 2004-2009. Sesuai dengan kajian dari literatur sebelumnya, kejadian pada anak laki-laki 3,4 kali lebih sering dibandingkan anak perempuan, dengan median usia

laki-laki dan perempuan 12 tahun. Hampir seluruh gambaran histopatologi merupakan WHO tipe III dengan kondisi lokal-regional lanjut, sesuai dengan mayoritas pasien datang dalam kondisi lanjut, saat diagnosis ditegakkan. Seluruh pasien mendapat pengobatan kombinasi radioterapi dan kemoterapi. Analisis *free survival* sulit dilakukan dengan kejadian *loss to follow up* yang tinggi.

Daftar pustaka

1. Haleema Saeed AZ, Mehreen Adhi, Rabia Hasan, Amber Dawson. Pediatric Nasopharyngeal Carcinoma: a review of 27 cases over 10 years at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Center, Pakistan. *As Pac J Cancer Prevent* 2009;10:917-20.
2. Hawkins EP, Krischer JP, Smith BE. Nasopharyngeal carcinoma in children - a retrospective review and demonstration of Epstein- Barr viral genomes in tumor cell cytoplasm. A report of the Pediatric Oncology Group. *Human Pathol* 1990; 21: 805-10.
3. Gallimore AP. Nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Oncology* 1995;7:388-93.
4. Inci Ayan EK, and Nihat Ayan. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncology* 2003;4:13-21.
5. Buell P. The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res.* 1974;34:1189-91.
6. Josephine Chou M, Yu-Ching Lin, Jae Kim, Liang You, Zhidong Xu, Biao He, Jablons DM. Nasopharyngeal carcinoma—review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head & Neck.* [Review]. 2008 July 2008;946-3.
7. Nurhantari Y, Emoto N, Rahayu P, Matsuo M. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia has a low prevalence of the 30-base pair deletion of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Southeast As J Trop Med Pub Health* 2003;34:98-105.
8. Shen C, Gao Y, Xu T, Wang X, Ying H, Hu C. Carcinoma of the nasopharynx in young patients: a single institution experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:617-22.
9. Hsien YC, Abdullah MS, Telesinghe PU, Ramassamy R. Nasopharyngeal carcinoma in Brunei Darussalam: low incidence among the Chinese and an evaluation of antibodies to Epstein-Barr virus antigens as biomarkers. *Singapore Med J* 2009;50:371-7.
10. Zong YS ZR, He SY, Qiu H. Histopathologic types and incidence of malignant nasopharyngeal tumors in Zhongshan County. *Chin Med J* 1983;96:511-6.
11. Karen J. Marcus M, and Roy B. Tishler, MD, PhD. Head and neck carcinomas across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:52-7.
12. Venkitaraman R, Ramanan SG, Sagar TG. Nasopharyngeal cancer of childhood and adolescence: a single institution experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:493-502.
13. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, dkk. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
14. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, dkk. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005 6;97:536-9.

Lampiran

Tabel 1. Klasifikasi karsinoma nasofaring (KNF) menurut World Health Organization (WHO)

Tipe I	Karsinoma sel skuamosa, berkeratin dengan diferensiasi sedang-baik, terdapat jembatan intersel
Tipe II	Karsinoma tidak berkeratin, ditemukan sel matur hingga anaplastik dengan keratin minimal
Tipe III	Sel tidak berdiferensiasi (termasuk limfoepitelioma, anaplastik, <i>clear cell</i> , dan varian sel spindle)

Tabel 2. Klasifikasi TNM menurut AJCC, 1997

T1	Tumor terbatas di nasofaring		
T2	Tumor meluas ke jaringan lunak nasofaring dan/atau fossa nasalis		
	T2a : tidak ada ekstensi tumor ke parafaring		
	T2b : tumor meluas ke parafaring		
T3	Tumor menginvasi struktur tulang dan/atau sinus paranasal		
T4	Tumor menginvasi ke intrakranial dan/atau saraf kranialis, fossa infratemporalis, hipofaring atau orbita		
N0	Tidak ada pembesaran KGB regional		
N1	Terdapat metastasis KGB unilateral (1/>) berukuran ≤ 6 cm di atas fossa supraklavikula		
N2	Terdapat metastasis KGB bilateral (1/>) berukuran ≤ 6 cm di atas fossa supraklavikula		
N3	Terdapat metastasis KGB (1/>) :		
	N3a : >6 cm		
	N3b : meluas ke fossa supraklavikula		
M0	Tidak terdapat metastasis jauh		
M1	Terdapat metastasis jauh		
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0-1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Stadium IVA	T4	N0-2	M0
Stadium IVA	T1-4	N3	M0
Stadium IVA	T1-4	N0-3	M1

AJCC = American Joint Committee on Cancer