



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

PERINEURAL SPREAD PADA KANKER KEPALA LEHER

Wahyudi Nurhidayat, H.M. Djakaria

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Wahyudi Nurhidayat

Departemen Radioterapi RSUPN
Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.

E mail: vanderwates@gmail.com

Penyebaran perineural/*Perineural spread* (PNS) tumor kepala dan leher adalah salah satu bentuk metastasis selain per hematogen dan limfogen. PNS tersering terjadi dengan arah *retrograde*, menuju ke sistem saraf pusat, namun dapat juga *antegrade* serta *skip lesions*. Saraf yang paling sering terlibat PNS pada daerah kepala dan leher adalah nervus fasialis (NC.VII) dan nervus maksilaris (V_2) serta nervus mandibularis (V_3) cabang nervus trigemini (NC.V). PNS dapat menyebar dari nervus fasialis ke nervus trigemini, dan sebaliknya, melalui nervus auriculotemporal atau nervus petrosus superfisial mayor (GSPN). PNS dapat *silent* atau asimtomatik secara klinis pada sekitar 30-45% pasien. PNS merupakan faktor yang memperburuk prognosis pasien kanker, karena meningkatkan angka rekurensi tiga kali lipat dan menurunkan 30% *5-years survival rate*, terutama pada pasien dengan tumor tipe karsinoma adenoid kistik. Pemeriksaan secara teliti pada lokasi-lokasi jalur persarafan PNS pada kepala dan leher perlu dilakukan. Oleh karena itu diperlukan kerja sama yang baik antara *radiologist* dan *radiation oncologist* dalam diagnosis dan tata laksana PNS.

Kata kunci : penyebaran perineural, metastasis, nervus trigemini, nervus fasialis, kanker kepala leher, karsinoma adenoid kistik

Perineural spread tumor (PNS) of head and neck is a form of metastatic disease beside hematogenous and lymphatic dissemination. PNS most commonly occur in a retrograde direction, toward the central nervous system, but also can occur in an antegrade manner, even skip lesion. The most commonly involved nerves in PNS of the head and neck are the facial nerve (CN.VII) and the maxillary (V_2) and mandibular (V_3) division of the trigeminal nerve (NC.V). PNS may spread from the facial nerve toward the trigeminal nerve and vice versa, through auriculotemporal or great superficial petrous nerve (GSPN). PNS may silent or asymptomatic with normal nerve function at clinical examination up to 30-45% patients. PNS carries a grave prognosis, because it associated with a nearly threefold increase in local recurrence and approximately 30% decrease in 5-years survival rate, especially in adenoid cystic carcinoma (ACC). Precise identification in specific locations of PNS at head and neck region is needed. Therefore, good cooperation between radiologist and radiation oncologist are necessary in diagnosis and management of PNS.

Keywords: *perineural spread; metastatic, trigeminal nerve, facial nerve, head and neck*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Tumor regio kepala dan leher dapat menyebar secara ekstensi langsung, hematogen atau limfogen serta penyebaran perineural/*perineural spread* (PNS).¹ PNS diartikan sebagai penyebaran dari tumor dengan menggunakan serabut saraf sebagai medianya.²⁻⁴ PNS biasanya *retrograde* menuju ke sistem saraf pusat,

namun dapat juga terjadi secara *antegrade*.⁵ Keberadaan PNS dianggap sebagai marker prognostik yang buruk.²⁻⁴ PNS dihubungkan dengan peningkatan rekurensi lokal hampir tiga kali lipat dan menurunkan sekitar 30% pada *5-years survival rate*.² Namun, sekitar 30-45% pasien dengan PNS dapat asimtomatik, dengan fungsi persarafan yang normal saat pemeriksaan fisik.² Jalur penyebaran PNS dapat diprediksi dengan

pengetahuan yang baik mengenai anatomi nervus kranialis. *Perineural Spread* paling baik dideteksi dengan pemeriksaan MRI karena kelebihanannya dalam imaging jaringan lunak dan lebih sedikit artefak, namun CT scan juga dapat membantu bila PNS telah melibatkan tulang dan rongga tengkorak.²

Definisi

1. Penyebaran Perineural/*Perineural Spread* (PNS)

PNS merujuk pada penyebaran dari tumor, baik ganas ataupun jinak melalui jalur serabut saraf, yang dapat mencapai jarak tertentu dari lesi primer.² Walaupun menggunakan istilah “peri” dalam perineural yang berarti tumor hanya menginfiltrasi dan menyebar melalui perineurium, fascia yang menyelubungi fesikel atau berkas serabut saraf, namun istilah ini secara umum diterima sebagai penyebaran tumor meliputi sebagian atau seluruh kompartemen dalam serabut saraf.^{2,3}

2. Invasi Perineural/*Perineural Invasion* (PNI)

PNI dibedakan dari PNS, yang diartikan sebagai infiltrasi tumor pada saraf di lokasi primer tumor tersebut.^{1,2} Lebih lanjut PNS dapat diartikan gambaran penyebaran tumor pada saraf yang dapat ditemukan secara makroskopik, baik dengan operasi ataupun melalui *imaging*, terutama MRI. Sedangkan PNI lebih bersifat mikroskopik, yang didapatkan dari hasil patologi anatomi (PA).³ PNI didapatkan pada kurang lebih 1% pada basal sel karsinoma (BCC), biasanya pada kasus kambuh atau kasus lanjut lokal (*locally advanced*). PNI juga didapatkan sekitar 2-15% pada karsinoma sel skuamosa (KSS), dimana sering berhubungan dengan keterlibatan KGB dan basis kranii.⁵

Patogenesis

Mekanisme PNS yang pasti masih belum jelas. Telah diketahui bahwa saraf memiliki barrier yang kuat terhadap invasi dan infiltrasi kanker, yaitu sawar darah-otak.^{1,2} Saluran limfe intraneural diduga menjadi jalur penyebaran, namun saat ini pendapat ini ditolak, karena tidak ada sel endotel di saluran limfe yang pernah ditemukan melapisi tumor perineural.²

Insidensi PNS sekitar 2,5 – 5,0%, dan dapat terjadi pada berbagai kanker kepala dan leher. Karsinoma adenoid kistik/*adenoid cystic carcinoma* (ACC) yang berasal dari kelenjar parotis adalah keganasan paling sering yang dihubungkan dengan PNS, mencapai 60%. Hal ini

dikaitkan dengan tingginya ekspresi *neural cell adhesion molecules* (N-CAM), yang terdeteksi pada sekitar 93% ACC dengan PNS. Namun pada prakteknya, PNS lebih sering terjadi pada kanker sel skuamosa (KSS), dimana juga ditemukan ekspresi N-CAM yang tinggi, sekitar 93%.^{2,3}

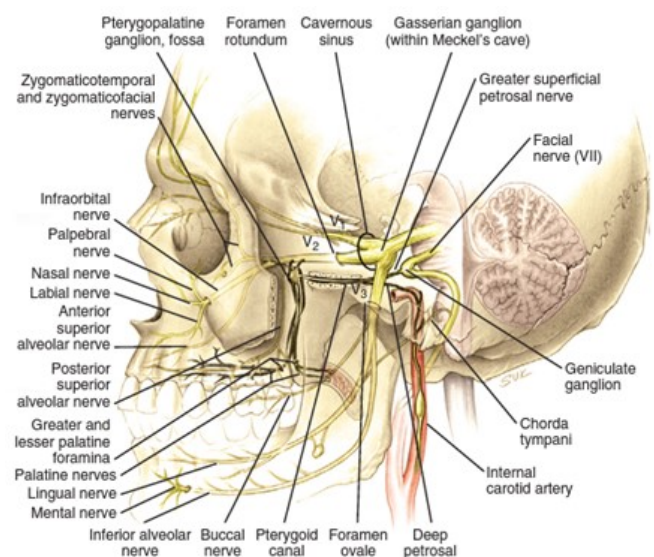
Reseptor neurotrophin p57 juga dikaitkan dengan PNS. *Immunologic staining* yang kuat pada reseptor p57 telah ditunjukkan pada Desmoplastik Melanoma (DM) dan sebagian kecil pada ACC. Pada masa embriologi system saraf, terdapat interaksi antara *nerve growth factor* (NGF) dan reseptor p57 yang terdapat pada sel Schwann. Interaksi ini merangsang migrasi sel Schwann ke sepanjang serabut saraf. Diperkirakan mekanisme terkait seperti di atas berperan dalam PNI dan PNS.^{2,3}

Anatomi dan lokasi tersering *Perineural Spread*

Nervus trigeminus dan nervus fasialis merupakan nervus kranialis yang paling sering terlibat pada kanker kepala leher. Keterlibatan nervus kranialis berdasarkan letak anatomis tumor dapat dilihat pada tabel 1.

1. Nervus trigeminus (nervus V)

Nervus Trigeminus merupakan nervus kranialis terbesar. Nervus ini disebut nervus trigeminus, karena mempunyai tiga cabang yaitu nervus optalmikus, nervus maksilaris dan nervus mandibularis (Gambar 1).



Gambar 1. Anatomi nervus trigeminus.¹

Nervus trigeminus mengandung serabut sensoris maupun serabut motoris. Cabang-cabang tepinya membawa serabut parasimpatis dari nukleus Ediger Westphal,

nukleus nervus Intermedius dan nukleus nervus Glosso-pharyngeus di satu pihak dan serabut orthorasimpatis dari pihak lain.

a). Nervus oftalmikus

Saraf ini merupakan cabang pertama bersifat sensoris yang mempersarafi bulbus, glandula lacrimalis, konjunktiva, mukosa kavum nasi, kulit hidung, palpebra, dahi, kulit kepala. Membentang ke ventral di dinding sinus cavernosus lateral dibawah nervus okulomotorius (n.III) dan troklearis (n.IV).Nervus oftalmikus menerima serabut simpatis dari pleksus karotikus internus serta memberikan cabang ramus tentorii/ meningeus. Sebelum memasuki fissura orbitalis superior bercabang menjadi nervus lakrimalis, nervus frontalis, dan nervus nasolakrimalis.^{1,4}

b). Nervus maksilaris

Nervus maksilaris berasal dari ganglion trigeminal divisi kedua, berjalan ke depan pada dinding lateral sinus kavernosus di bawah Nervus VI, dan meninggalkan basis kranii melalui foramen rotundum dan memasuki bagian superior dari fossa pterygopalatina (PPF). Sesudah memutar sisi lateral processus orbitalis dari os platina, nervus maksilaris memasuki orbital melalui fissura orbitalis inferior (FOI). Berjalan ke depan pada sulkus infraorbitalis pada dasar orbital dan berubah nama menjadi nervus infraorbita. Selanjutnya nervus infraorbita memasuki kanalis dan keluar pada pipi melalui foramen infraorbitalis untuk mempersarafi kulit palpebral inferior, kulit sisi hidung dan pipi, bibir atas dan mukosa bibir atas dan pipi.^{1,4}

c). Nervus mandibularis

Cabang ini merupakan divisi yang terbesar. Dibentuk pada fossa infratemporal tepat di bawah foramen ovale oleh gabungan *motor root* NCV dengan *sensory root* V₃. Meninggalkan rongga tengkorak melalui foramen ovale dan langsung terbagi menjadi beberapa cabang, yaitu:^{1,4}

- nervus alveolaris inferior yang terutama merupakan saraf sensoris. Nervus ini memasuki foramen mandibularis untuk mempersarafi gigi sebelum masuk ke wajah sebagai nervus mentalis. Saraf ini memiliki satu cabang motorik, nervus milohioideus, yang mempersarafi muskulus milohioideus dan bagian anterior muskulus digastrikus, nervus lingualis terletak dekat mandibular tepat di belakang molar ketiga dan berjalan ke depan untuk mempersarafi lidah. Saraf ini bersatu dengan korda timpani yang membawa serabut indera pengecap

pada dua pertiga anterior lidah dan serabut parasimpatis sekretomotoris menuju glandula salivarius submandibularis dan sublingualis. Saraf ini bersinaps di ganglion submandibularis yang melekat pada nervus lingualis.

- Nervus auriculotemporalis membawa serabut sensoris menuju sisi kulit kepala. Selain itu saraf ini juga membawa serabut parasimpatis sekretomotorik, yang bersinaps di ganglion otikum, menuju ke glandula parotis.
- Nervus bukalis membawa serabut sensoris dari wajah. Terdapat cabang muskularis menuju otot-otot pengunyah, diantaranya nervus temporalis profunda yang mempersarafi muskulus temporalis.

2. Nervus fasialis (nervus VII)

Nervus fasialis sebenarnya terdiri dari serabut motorik, tetapi dalam perjalanannya ke tepi, nervus intermedius bergabung dengannya. Nervus intermedius tersusun oleh serabut sekretomotorik untuk glandula salivatorius dan serabut yang menghantarkan impuls pengecap dari 2/3 bagian deran lidah. Nervus fasialis merupakan saraf kranial yang mempersarafi otot ekspresi wajah dan menerima sensorik dari lidah, dalam perjalanannya bekerja sama dengan nervus kranialis yang lain, karena itu dimasukkan ke dalam *mix cranial nerve*.^{1,4}

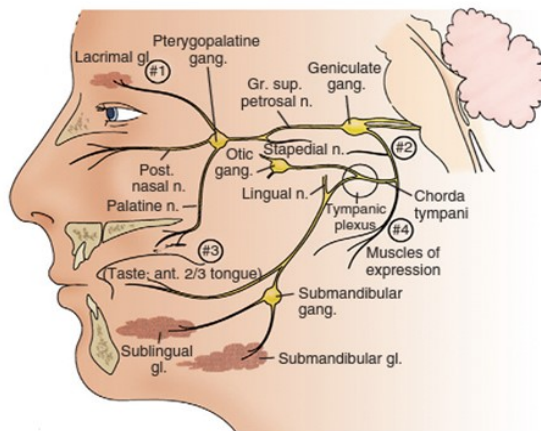
Serabut motorik nervus fasialis bersama-sama dengan nervus intermedius dan nervus vestibulokoklearis memasuki meatus akustikus internus untuk meneruskan perjalanannya di dalam os petrosus (kanalis fasialis). Nervus fasialis keluar dari os. petrosus kembali dan tiba di kavum timpani. Kemudian turun dan sedikit membelok ke belakang dan keluar dari tulang tengkorak melalui foramen stilomatoideus. Dari foramen ini, nervus fasialis bercabang menjadi nervus auricularis posterior dan cabang ke otot stilomastoideus sebelum masuk ke glandula parotis. Di dalam glandula parotis nervus fasialis terbagi menjadi lima jalur percabangannya, yakni temporal, servikal, bukal, zygomatik dan marginal mandibularis.^{1,4}

Nervus fasialis bergabung dengan ganglion genikulatum, yang merupakan induk dari serabut penghantar impuls pengecap, yang dinamakan korda timpani. Cabang-cabang persarafannya yang menuju ke batang otak adalah nervus intermedius, di samping itu ganglion tersebut memberikan cabang-cabang kepada

ganglion lain yang menghantarkan impuls sekretomotorik.⁴

Os petrosus yang dilewati nervus fasialis dinamakan kanalis fasialis. Nervus fasialis memberikan cabang untuk muskulus stapedius dan menerima percabangan dari korda timpani. Melalui kanalikulus anterior nervus fasialis keluar dari tulang tengkorak dan tiba di bawah muskulus pterigoideus lateral, korda timpani menggabungkan diri pada nervus lingualis yang merupakan cabang dari nevus mandibularis.^{1,4}

Terdapat interkoneksi antara nervus trigeminus dengan nervus fasialis (Gambar 2), yaitu terdapat pada *Greater superior petrosal nerve* (GSPN), yang keluar dari ganglion genikulatum (NC.VII), kemudian bergabung dengan nervus vidianus menuju ke ganglion pterigoplatina (n.V): Kedua adalah korda timpani yang menggabungkan diri pada nervus lingualis yang merupakan cabang dari nevus mandibularis.^{1,4}



Gambar 2. Interkoneksi nervus trigeminus dan nervus fasialis pada greater superior petrosal nerve (GSPN).⁴

Manifestasi klinis

Tanda dan gejala tersering yang berhubungan dengan PNS adalah nyeri, parestesia, mati rasa, kesemutan dan kelemahan atau atrofi otot-otot yang diinervasi oleh saraf dengan PNS. Gejala yang lainnya adalah paralisis nervus fasialis (NC.VII), yang sering salah didiagnosis sebagai *Bell's palsy* atau neuralgia trigeminal. *Bell's palsy* menurut definisinya, adalah kelemahan unilateral yang melibatkan seluruh cabang dari nervus fasialis, maksimal 3 minggu dari onset dengan penyembuhan bertahap selama sekitar 6 bulan. Adanya keterlibatan cabang tertentu dari nervus fasialis, progresif dan kambuh-kambuhan merupakan indikator adanya penyebab lainnya, sehingga diagnosis PNS perlu dipikirkan.³ Bila terjadi PNS dengan keterlibatan nervus fasialis (NC.VII) dan nervus mandibularis (NC.V₃) akan ditandai dengan adanya gejala paralisis otot-otot ekspresi wajah dan kelemahan otot mastikator.²⁻⁴

Meskipun secara mikroskopik, PNI memiliki tanda dan gejala yang hampir sama dengan PNS. Namun pada pasien yang telah menunjukkan adanya gejala klinis atau defisit neurologis, adanya keterlibatan PNS lebih dipikirkan, apalagi bila gejala klinis tersebut lebih luas dari lesi primer yang seharusnya⁴. Walaupun tanda dan gejala di atas dikaitkan dengan PNS, sekitar 30-45% dengan PNS tidak menunjukkan gejala spesifik atau bahkan asimtomatik.²⁻⁴

Diagnosis dan gambaran pencitraan

Gambaran PNS terbaik diperoleh dari MRI dengan kontras, karena menampilkan jaringan lunak dengan lebih baik dan lebih sedikit artefak dibandingkan

Tabel 1. Lokasi area dan saraf yang terlibat, serta lokasi tumor yang potensial.³

Area yang terlibat	Saraf yang terlibat	Lokasi tumor potensial
Apeks orbita, fissura orbitalis superior, sinus kavernosus	V1	Orbt, kulit sekitarnya, sinus etmoid dan frontalis, glandula lakrimalis
Fossa pterigoplatina, foramen rotundum, sinus kavernosus	V2	Maksila, alatum, nasofaring, <i>midface</i>
Foramen ovale, sinus kavernosus	V3	Spatium mastikator, spatium parafaring, nasofaring, triangular retromolar, mandibula, mukosa sekitar, glandula parotis, wajah bagian bawah
Nervus intratemporal VII	VII	Glandula parotis, tulang temporal, kanalis auditorius eksterna, kulit kepala sekitar
Vidian kanal, fossa pterigoplatine, greater petrosal nerve, deep petrosal nerve	Vidian	Nasofaring, glandula lakrimalis, area yang dipersarafi V2, VII

dengan CT scan. *Multiplanar imaging* sangat penting untuk mengevaluasi secara menyeluruh basis kranii. Potongan koronal dapat memberikan gambaran nervus mandibularis (V₃) keluar dari foramen ovale dan segmen mastoid nervus intratemporal cabang dari nervus fasialis (CNVII).²⁻⁴

Nemzek et al melaporkan bahwa sensitifitas MRI dapat mendeteksi PNS mencapai 95%, namun spesifisitasnya hanya 65%. MRI dengan teknik *fat-suppression* pada sekuens paska kontras akan memberikan gambaran PNS yang lebih baik. Walaupun dengan MRI, teknik yang inadkuat (atau artefak, adanya pergerakan pasien, dan lain-lain) dapat menyebabkan gambaran PNS menjadi kurang jelas sehingga tidak terdiagnosis.⁶

Gambaran CT scan juga dapat membantu menegakkan diagnosis PNS. CT scan dapat memberikan gambaran struktur tulang dan akses pada foramen serta adanya destruksi tulang, yang menjadi salah satu penanda adanya PNS. Penggunaan teknik yang tepat, dapat mendeteksi PNS pada sebagian besar kasus.⁴

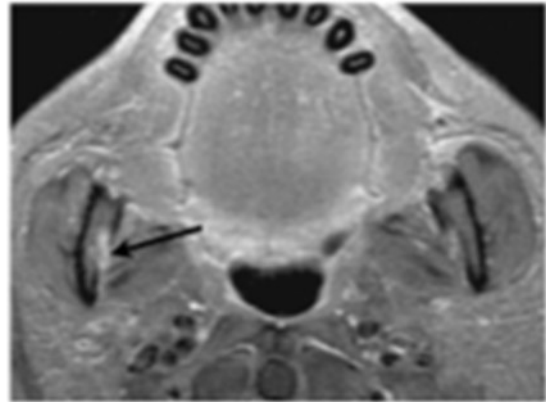
PNS dapat mengganggu *blood-nerve barrier* dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler endoneural. Hal ini menyebabkan kebocoran dan akumulasi agen kontras beryodium ataupun kontras paramagnetik, sehingga tampak penyangatan pada jalur saraf dengan PNS (sebelum tampak adanya pembesaran diameter saraf). Biasanya gambaran ini memang tampak lebih jelas pada gambaran MRI dibandingkan dengan CT scan.^{2,6}

1. Gambaran primer

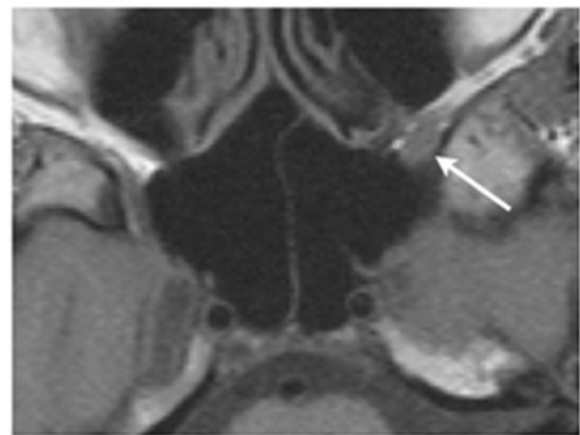
Contrast-enhanced T1 Weighted MRI dengan *fat suppressed* dipakai secara luas untuk memperjelas gambaran penyangatan tumor yang menginfiltrasi saraf dengan menimalisir sinyal di sekitar saraf tersebut (gambar 3).⁷ Namun, ketika pemilihan teknik dengan frekuensi *fat suppression* digunakan, akan menyebabkan mudahnya timbul artefak terutama pada sekitar sinus sphenoid, yang dapat mengaburkan gambaran foramen pada basis kranii.²

Seiring proliferasi sel tumor pada perineural, ukuran diameter saraf akan bertambah. Hal ini akan mengakibatkan obliterasi jaringan lemak perineural pada muara foramina atau pada fosa pterigopalatina (PPF), yang akan dapat dinilai dengan CT scan atau MRI *non-fat suppressed* (Gambar 4).^{7,10} Peningkatan ukuran

diameter saraf lebih lanjut akan menyebabkan erosi atau bahkan destruksi foramina pada basis kranii, yang dapat dinilai dengan baik pada CT scan *bone window*.²



Gambar 3. Gambaran MRI T1 WI fat suppressed dengan kontras pada potongan aksial yang menunjukkan penebalan dan penyangatan nervus alveolaris inferior tepat sebelum masuk foramen mandibular.⁷



Gambar 4. Potongan aksial MRI T1-WI yang menunjukkan hilangnya jaringan lemak yang normalnya ada pada fosa pterigopalatina kiri, yang disebabkan PNS n. maksilaris.⁷

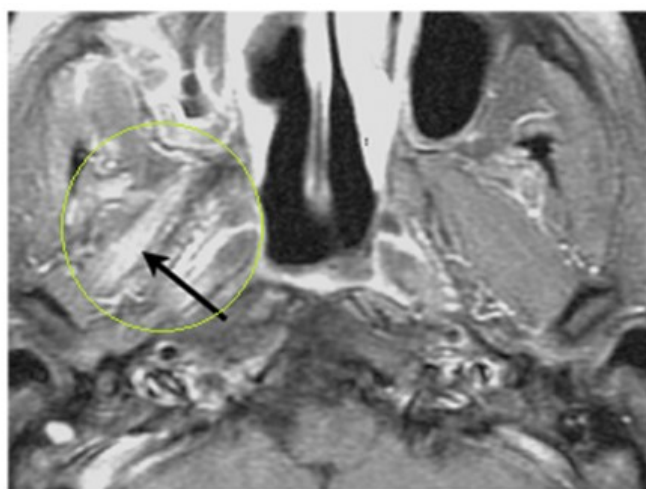
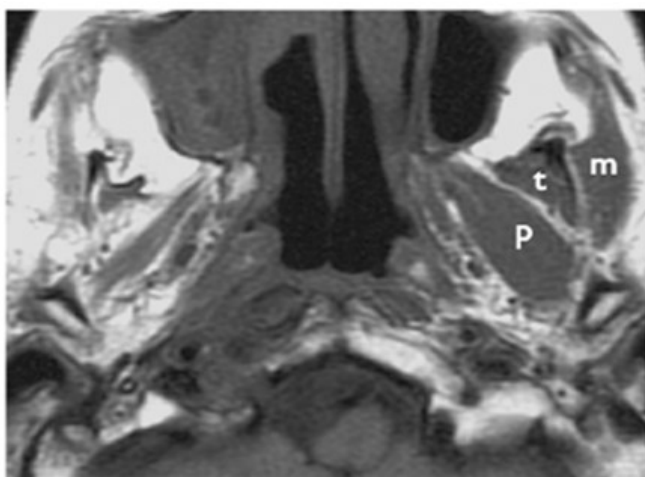
Tidak jarang juga, saraf yang diinvasi tumor dapat tampak berukuran normal, seiring dengan perjalanannya pada saluran tulang di basis kranii, namun kemudian tampak sebagai pembesaran makroskopik pada sisi sebelah dalam foramen. Fenomena ini diyakini sebagai gambaran munculnya kembali PNS yang berkelanjutan untuk “menyeberangi” saluran tulang yang sempit daripada dianggap sebagai *skip lesion* seperti yang diduga sebelumnya, yaitu penyebaran melalui pembuluh getah bening perineural.⁹

Penjalaran sentripetal sepanjang cabang-cabang nervus trigeminus akhirnya membawa tumor menuju ke *ganglion Gasserian* pada *Meckel Cave* dan sebagian kecil berlanjut ke segmen sisterna nervus trigeminus.²

2. Gambaran sekunder

PNS pada saraf motorik dapat menyebabkan atrofi pada otot yang dipersarafinya. Percobaan pada binatang menunjukkan bahwa denervasi selama 4 minggu akan menyebabkan penurunan relatif cairan intraseluler dan peningkatan relatif cairan ekstraseluler, walaupun total jumlah cairan pada jaringan tidak berubah.¹⁰ Ditemukan pula peningkatan perfusi pada otot tersebut, yang seiring berjalannya waktu akhirnya terjadi atrofi otot dan digantikan dengan infiltrasi lemak.²

Pada fase akut-subakut (1-20 bulan), MRI potongan T2-WI menunjukkan sinyal hiperintens pada otot yang oedem. Hal ini dikarenakan pada potongan T2, cairan ekstraseluler relatif lebih banyak dari pada cairan intraseluler. Selain itu, tampak juga peningkatan penyangatan kontras pada otot ini, yang disebabkan adanya kebocoran dan akumulasi kontras di ruangan ekstraseluler.²⁻⁴



Gambar 5. Gambaran atrofi otot-otot mastikator karena denervasi syaraf.. Potongan aksial MRI T1 WI, pasien dengan PNS pada nervus mandibularis dekstra, yang tampak sebagai atrofi otot-otot mastikator kanan, yang bila dibandingkan dengan otot pterigoid (p), temporalis (t).²

Pada fase kronis (lebih dari 20 bulan), sudah ada atrofi otot, dengan sinyal hiperintens pada MRI T1 dan *fast spin echo* T2-WI karena adanya penggantian massa lemak pada otot. Namun kondisi ini perlu dibedakan dengan infiltrasi langsung tumor primer pada otot, yang tampak sebagai peningkatan massa pada otot yang terlibat. Sedangkan pada atrofi otot karena PNS, massa otot akan berkurang dan digantikan dengan lemak. Sinyal hiperintens pada otot yang atrofi juga akan lebih homogen dengan intensitas yang lebih tinggi daripada infiltrasi langsung tumor pada otot.²⁻⁴

Atrofi otot karena PNS sering terlihat pada otot-otot mastikator, yang dipersarafi oleh nervus mandibularis (V₃) dan pada lidah, yang dipersarafi oleh nervus hipoglosus (NCXII). Penurunan fungsi nervus hipoglosus akan mengakibatkan atrofi dan infiltrasi lemak pada lidah ipsilateral (gambar 5), yang dapat terlihat jatuh ke posterior pada pasien dengan posisi *supine* di potongan aksial. Lebih jarang, penurunan fungsi nervus fasialis dapat menyebabkan sinyal T2 hiperintens dan penyangatan kontras pada otot-otot ekspresi wajah yang kecil.²⁻⁴

Diagnosis banding

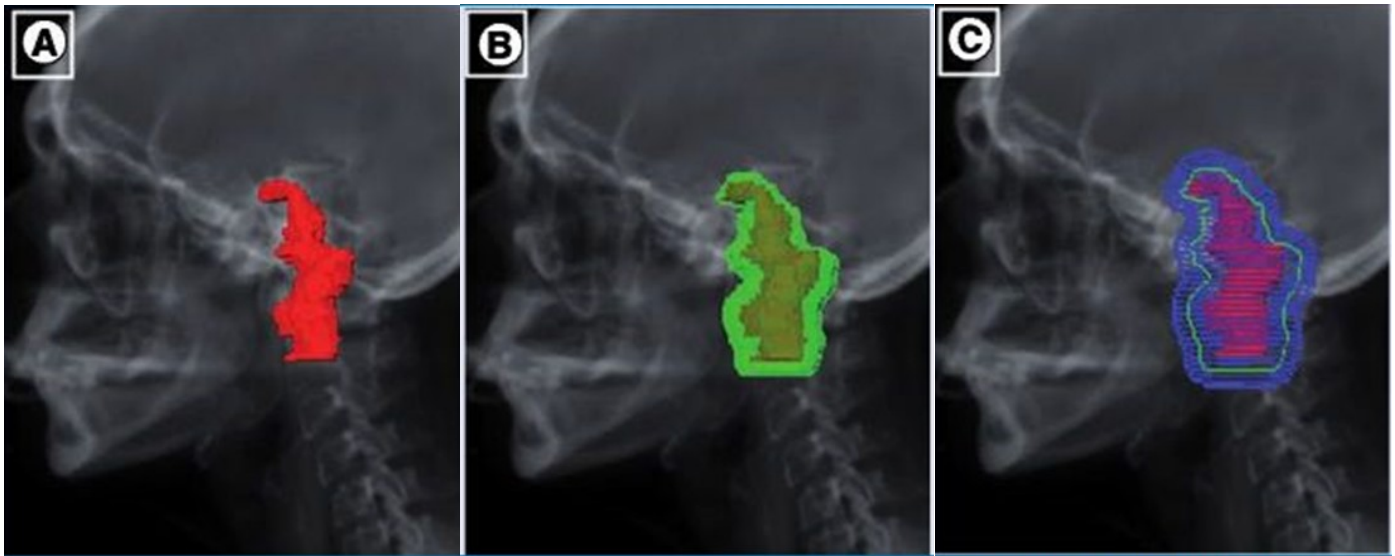
Pembesaran dan penyangatan pada nervus kranialis bukanlah tanda spesifik PNS. Perlu dipikirkan diagnosis bandingnya, yaitu tumor primer saraf (misalnya schwannoma), infeksi jamur yang berat seperti *aspergillosis* atau mukormikosis (pada pasien dengan immunokompromised yang berat) dan *meningeal inflammatory disorders* seperti sarkoidosis atau histiositosis. Riwayat perjalanan klinis dan *Image-guided* FNAB pada jaringan lunak yang abnormal atau pada nervus kranialis yang diduga terlibat dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding tersebut.²⁻⁴

Tatalaksana

Belum ada kesepakatan dan bukti nyata pada dosis radiasi yang optimal dalam terapi PNI dan PNS. Namun demikian, merujuk kepada prinsip radiobiologi dasar dapat ditentukan dosis radiasi, fraksinasi dan lama waktu pengobatan. Dimana ditemukan adanya bukti secara makroskopik dari PNS, baik dari operasi ataupun pencitraan, maka dimasukkan ke dalam GTV dengan dosis antara 66-70 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Untuk terapi adjuvan pada daerah risiko

tinggi sebaran mikroskopik tumor atau batas sayatan yang positif, maka direkomendasikan dosis antara 60-66 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Dosis 50-60 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi diindikasikan untuk volume mikroskopik (elektif) pada tumor primer ataupun paska operasi. Dosis 50 Gy juga diindikasikan pada proximal saraf yang terlibat dengan batas sayatan bebas tumor. Total waktu pengobatan sebaiknya juga jangan terlalu panjang. Penentuan volum target radioterapi idealnya berdasarkan kepada risiko kekambuhan dan pola kegagalan terapi pada kasus sebelumnya.¹¹

Pada kasus ACC, maka CTV perlu memasukkan jalur persarafan menuju ke basis kranii. Target penyinaran yang lebih proksimal (misalnya sampai dengan ke batang otak) diperlukan pada tumor yang makroskopik atau batas sayatan yang positif pada basis kranii dan foramen. Pertimbangan lainnya adalah adanya letak saraf yang berdekatan, bergabung atau pada percabangan, yang juga dapat memungkinkan penyebaran PNS secara *antegrade*.¹¹ Pada gambar 6 dapat dilihat contoh target volum pada ACC dengan PNS pada nervus fasialis.



Gambar 9. GTV, CTV dan PTV pada ACC dengan PNS pada nervus fasialis.¹¹

Kesimpulan

PNS sering terjadi pada KSS dan ACC, namun juga bisa terjadi pada keganasan kepala dan leher yang lain. PNS memperburuk prognosis pasien kanker, dan dapat mengubah perencanaan pengobatan, seperti penambahan lapangan operasi dan atau radiasi. CT scan dan MRI dapat bermanfaat untuk menegakkan diagnosis PNS, namun MRI adalah modalitas terpilih karena dapat memberikan gambaran jaringan lunak yang lebih baik.

Gambaran PNS dapat berupa penyngatan pada jalur syaraf dengan PNS, obliterasi jaringan lemak perineural pada muara foramina dan erosi atau bahkan destruksi foramina pada fase akut-subakut. Pada fase kronis, sudah ada atrofi otot, dengan sinyal hiperintens karena adanya penggantian massa lemak pada otot.

Lokasi tersering PNS adalah pada nervus trigeminus (NC.V) dan nervus fasialis (NC.VII). Dengan pengetahuan dan pemahaman yang lengkap tentang anatomi nervus kranialis, lokasi potensial PNS dapat diprediksi berdasarkan lokasi tumor primernya. Walaupun demikian, pasien dengan PNS dapat asimtomatik atau menunjukkan hasil yang normal pada pemeriksaan klinis. Oleh karenanya, sangat penting bagi dokter, baik *radiologis* ataupun *radiation oncologis* untuk dapat menegakkan diagnosis PNS dengan tepat dan memberikan tata laksana yang terbaik bagi pasien keganasan kepala dan leher dengan PNS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Caldemeyer KS, Mathews VP, Righi PD, Smith RR. Imaging Features and Clinical Significance of Perineural Spread or Extension of Head and Neck Tumors. *Radiographics* 1998;18(1):97-110
2. Ong CK, Chong VFH. Imaging of Perineural Spread in Head and Neck Tumors. *Cancer Imaging* 2010;10(1A): S92-S98
3. Johnston M, Yu E, Kim J. Perineural Invasion and Spread in Head and Neck Cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2012;12(3):359-71
4. Som PM, Curtis HD. Chapter 14: Perineural Tumor Spread Associated with Head and Neck Malignancies. In: *Head and Neck Imaging 5^{ed}*. Missouri: Elsevier Mosby; 2010. p.1021-49.
5. Adam CC, Thomas B, Bingham JL. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With Perineural Invasion: a Case Report and Review of the Literature. *Cutis* 2014; 93(3):141-44
6. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edward R, Donald P, McKennan K. Perineural Spread of Head and Neck Tumors: How Accurate is MRI. *ANJR Am J. Neuroradiol* 1998;19(4):701-6
7. Chang PC, Fischbein NJ, McCalmont TH, Kashani-Shabet M, Zettersen EM, Liu AY, et al.. Perineural Spread of Malignant of Head and Neck: Clinical and Imaging Features. *AJNR Am J. Neuroradiol* 2004;25: 5-11
8. Curtin HD. Detection of Perineural Spread: Fat Suppressed Versus No Fat Suppressed. *Am J. Neuroradiol* 2004;25: 1-3
9. Maroldi R, Farina D, Borgeshi A, Marconi A, Gatti E. Perineural Tumor Spread. *Neuroimag Clin N Am* 2008;18:413-29
10. Chong VF. Imaging the Cranial Nerves in Cancer. *Cancer Imaging* 2004; Supp 4:S1-5
11. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology, 5^{ed}*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.