



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Revolusi Teknik Radioterapi pada Karsinoma Nasofaring

Aurika Sinambela, H.M. Djakaria

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

Informasi Artikel:

Diterima Desember 2017

Disetujui Januari 2018

Alamat Korespondensi:

dr. Aurika Sinambela

E-mail:

aurika.sinambela@yahoo.com

Abstrak/Abstract

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring. Angka insiden paling tinggi ada di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Perkembangan terapi radiasi menjadi revolusi tatalaksana KNF. Dalam beberapa dekade terakhir, akumulasi pengetahuan mengenai radiobiologi dan penentuan volume target, serta modalitas radiodiagnostik yang semakin maju memungkinkan revolusi teknik radiasi KNF. Peningkatan signifikan kesintasan dan pengurangan toksisitas yang fatal pada terapi radiasi pasien KNF dapat dicapai setelah revolusi teknik radiasi dari era 2DRT, 3DCRT, hingga IMRT.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, radiasi, 2DRT, 3DCRT, IMRT

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignancy derived from nasopharyngeal epithelial cells. The highest incidence rate is in Southeast Asia, including Indonesia. The development of radiation therapy has become a revolution in the management of NPC. In the last few decades, knowledge development of radiobiology and target volume determination, as well as advanced radiodiagnostic modalities allow the evolution of radiation techniques for NPC. Significant improvement of survival and reduction of toxicity caused by radiation can be achieved after the evolution of radiation techniques from the 2DRT, 3DCRT, to IMRT.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, radiation, 2DRT, 3DCRT, IMRT

Hak Cipta ©2018 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan sel epitel pada daerah di belakang rongga hidung. Pada tahun 2012 insidens KNF sebanyak 86.700 kasus dengan laju kematian 50.800 kasus. Menurut survey GLOBOCAN, Indonesia merupakan negara dengan insidens KNF tertinggi kedua setelah Malaysia. KNF terjadi multifaktorial, dengan infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV), tingkat sosioekonomi, dan predisposisi genetik sebagai faktor risiko yang penting.^{1,2} Penyakit ini tidak dipahami dengan baik sebelum pertengahan abad ke-19. Sebelumnya, karena letak nasofaring yang sulit diakses dengan pembedahan, tatalaksana penyakit

ini terbatas pada terapi suportif dan anti nyeri, dengan kesintasan 5 tahun sangat rendah. Perkembangan terapi radiasi merupakan revolusi dalam tatalaksana KNF, terutama sejak era pesawat Mega-Voltage pada tahun 1948. Pada tahun 1990-an diketahui kesintasan 5 tahun KNF meningkat menjadi 50% dengan terapi radiasi teknik 2 dimensi (2DRT).^{3,4}

Anatomi dan Pola Penyebaran Karsinoma Nasofaring

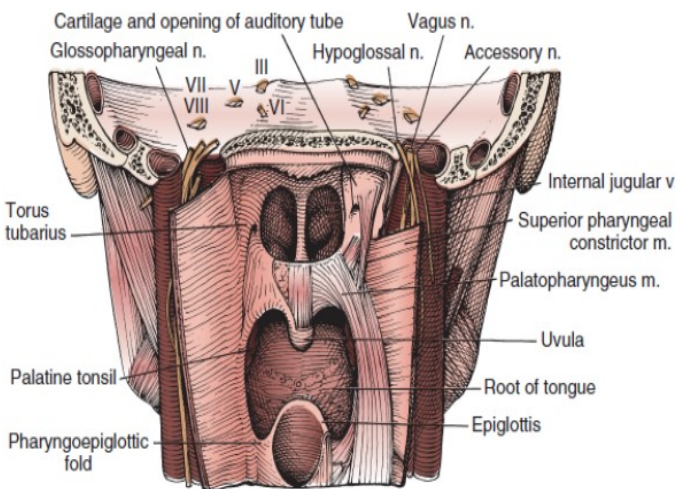
Nasofaring adalah ruang berbentuk kuboid di belakang hidung. Batas anterior nasofaring adalah *choana* dan langsung terhubung dengan rongga hidung, dan batas

posteriornya adalah korpus vertebra C1-C2 dan tulang sphenoid. Batas inferiornya adalah orofaring dan *palatum molle*. Atap nasofaring dibentuk oleh tulang sphenoid dan tulang oksipital. *Tuba esutachius* terletak di dinding lateral nasofaring dan dibatasi oleh tonjolan yang disebut *torus tubarius*. Di sebelah posterior torus tubarius terdapat *fossa Rosenmuller*, yang merupakan lokasi tersering timbulnya keganasan nasofaring.^{5,6}

Pola penyebaran KNF ke anterior dapat meluas mencapai *cavum nasi* (87%) dan mendestruksi *lamina pterygoid* (27%). Ke lateral, massa dapat mencapai *spatium parafaring* (68%) dan dapat menginvasi nervus cranialis IX dan XII.⁵ Ke arah superior, karsinoma nasofaring dapat langsung menginvasi basis kranii, sinus sphenoid dan *clivus* (41%), Ekstensi massa ke posterior jarang, bila terjadi biasanya menginvasi otot-otot prevertebra (19%) dan invasi ke inferior dapat mencapai orofaring (21%).⁵

Angka kejadian limfadenopati ipsilateral cukup besar, yaitu 85-90% dari seluruh kasus, dan metastasis kelenjar getah bening (KGB) bilateral terjadi kira-kira 50% kasus. KGB retrofaring sering terlibat pada KNF. Rantai KGB leher yang biasanya terlibat termasuk level II – V, sementara level IA jarang terlibat penyakit.⁶

Saat ini terapi utama pada karsinoma nasofaring adalah terapi radiasi, dengan atau tanpa kombinasi kemoterapi.⁵



Gambar 1. Penampang koronal nasofaring dan struktur sekitar

Sumber: rujukan no. 7

Epidemiologi, Etiologi dan Faktor Risiko Karsinoma Nasofaring

Secara global, karsinoma nasofaring termasuk jarang,

namun penyakit ini memiliki insidens yang tinggi pada populasi etnis dan geografis tertentu^{5,6,2} Pada tahun 2012, diperkirakan terdapat 86.700 kasus baru karsinoma nasofaring dan 50.800 kematian akibat karsinoma nasofaring secara global.² Diperkirakan 92% kasus baru KNF terjadi di negara dengan tingkat sosioekonomi yang rendah. Laju insidens paling tinggi ada di Asia Tenggara. Laju insidens terendah ada di Uni Eropa (0,27/100.000 laki-laki dan 0,09/100.000 perempuan), Amerika Serikat (0,20/100.000 laki-laki dan 0,08/100.000 perempuan), serta Jepang (0,16/100.000 laki-laki dan 0,04/100.000 perempuan).⁸ Tiga negara dengan insidens KNF paling tinggi adalah Malaysia, Indonesia, dan Singapura, dengan kejadian tinggi pada populasi etnis Tiongkok dan Melayu.

Karsinoma nasofaring cenderung dua sampai tiga kali lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan baik di negara maju maupun negara sedang berkembang.² Distribusi usia kejadian KNF pada populasi rendah menunjukkan dua puncak. Puncak insiden pertama terjadi pada usia 15-25 tahun, dan puncak kedua pada usia 50-59 tahun. Pada populasi risiko tinggi, puncak insidens terjadi pada dekade keempat atau kelima.⁵

Distribusi geografis dan ras tertentu memberi kesan bahwa karsinoma nasofaring terjadi akibat interaksi multifaktorial. Setidaknya terdapat tiga faktor penting yang meningkatkan risiko terjadinya karsinoma nasofaring antara lain predisposisi genetik, lingkungan, dan infeksi *Epstein-Barr Virus* (EBV).^{5,2} Faktor lingkungan lain yang potensial antara lain konsumsi alkohol, paparan debu, paparan formalin, dan merokok.⁵

Diagnosis

Tanda dan gejala yang dialami pasien KNF dapat dibagi menjadi tiga, yaitu:⁵

1. Massa pada leher, biasanya muncul pada bagian atas leher, merupakan keluhan utama pada 87% pasien.
2. Epistaksis, keluar darah dari hidung, *tinnitus* dan penurunan tajam pendengaran akibat adanya massa tumor di nasofaring.
3. Sakit kepala, diploopia, neuralgia, dan baal pada wajah akibat erosi basis kranii dan kelainan nervus kranialis V dan VI.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien dengan kecurigaan KNF yaitu nasoendoskopi nasofaring, CT Scan atau MRI kepala dan leher untuk

Tabel 1. Klasifikasi TNM AJCC/UICC edisi 5-8

	AJCC 5&6 (1997&2002) ^{16,17}	AJCC 7 (2009) ¹⁷	AJCC 8 (2016) ¹²
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai		
T0	Tumor primer tidak teridentifikasi		Tumor tidak teridentifikasi, namun status EBV positif pada metastasis KGB leher
Tis	Karsinoma in situ		
T1	Tumor terbatas pada nasofaring	Tumor terbatas pada nasofaring, atau meluas ke orofaring dan/atau cavum nasi tanpa keterlibatan parafaring	
T2	Tumor meluas sampai orofaring dan/atau cavum nasi	Tumor meluas sampai parafaring	Tumor dengan perluasan ke spatium parafaring, dan/atau keterlibatan jaringan lunak sekitarnya (otot pterygoid medial, pterygoid lateral, prevertebral)
T2a T2b	Tanpa perluasan ke parafaring Dengan perluasan ke parafaring		
T3	Tumor menginvasi struktur tulang dan/atau sinus paranasalis		Tumor dengan infiltrasi struktur tulang basis cranii, vertebra cervicalis, struktur pterygoid, dan/atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intracranial dan/atau keterlibatan nervus cranialis, fossa infratemporalis (spatium masticator), hipofaring, atau orbita	Tumor meluas ke intracranial, nervus cranialis, hipofaring, orbita, fossa infratemporalis (spatium masticator)	Tumor dengan ekstensi intracranial, keterlibatan nervus cranialis, hipofaring, orbita, kelenjar parotis, dan / atau infiltrasi jaringan lunak ekstensif melampaui batas lateral otot pterygoid lateral
Nx	KGB regional tidak dapat dinilai		
N0	Tidak ada metastasis KGB		
N1	Metastasis pada 1 atau lebih KGB unilateral berukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar di atas fossa supraclavicularis	Metastasis pada KGB leher unilateral dan/atau metastasis pada KGB retrofaring uni/bilateral, ukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar, di atas fossa supraclavicularis	Metastasis pada KGB leher unilateral dan/atau metastasis pada KGB retrofaring uni/bilateral, ukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar, di atas batas caudal cartilage cricoidea
N2	Metastasis pada KGB leher bilateral berukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar di atas fossa supraclavicularis		Metastasis pada KGB leher bilateral berukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar, di atas batas bawah cartilage cricoidea
N3a	Metastasis KGB berukuran > 6 cm pada dimensi terbesar		Metastasis KGB leher uni/bilateral, > 6 cm pada dimensi terbesar, dan/atau ekstensi di bawah batas caudal cartilage cricoidea
N3b	Metastasis KGB dengan ekstensi ke fossa supraclavicularis		
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai		
M0	Tanpa metastasis jauh		
M1	Metastasis jauh		

Sumber: Diterjemahkan dan diolah dari AJCC cancer staging manual edisi ke-5, 7 dan 8

melihat ekstensi tumor primer dan kelenjar getah bening, pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen, foto polos dada, dan *Bone Scan* untuk menyingkirkan metastasis, serta pemeriksaan laboratorium darah.^{6,9} MRI dapat menilai keterlibatan basis kranii dan invasi tumor ke jaringan lunak lebih baik dibandingkan CT, namun modalitas pencitraan CT lebih superior dalam menilai keterlibatan korteks tulang, MRI dapat mem-

bedakan KGB retrofaring dengan tumor lebih baik dibandingkan CT Scan. Sekuens MRI *T2-weighted fast spin echo* menggambarkan keterlibatan spatium parafaring, sinus paranasal, dan KGB retrofaring. T1-tanpa kontras: menilai keterlibatan clivus (potongan sagittal) dan basis kranii. Invasi tumor ke sumsum tulang biasanya hipointens dibandingkan sumsum tulang normal. T1-pasca kontras menilai invasi perineural dan

Tabel 2. Pengelompokkan stadium pada karsinoma nasofaring menurut AJCC/UICC 5-8

Stadium	AJCC/UICC 5&6 (1997 &2002) ¹⁷	AJCC/UICC 7 (2009) ¹¹	AJCC/UICC 8 (2016) ¹²
0	TisN0M0	TisN0M0	TisN0M0
I	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0
II	II A: T2aN0M0 II B: T1N1M0 T2aN1M0 T2bN0M0 T2bN1M0	T1N1M0 T2N0M0 T2N1M0	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0 T2N1M0
III	T1N2M0 T2N2M0 T3N0M0 T3N1M0 T3N2M0	T1N2M0 T2N2M0 T3N0M0 T3N1M0 T3N2M0	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N0M0 T3N1M0 T3N2M0
IV A	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1-T4,N3M0
IV B	T1-T4,N3M0	T1-T4,N3M0	T1-T4,N0-N3,M1
IV C	T1-T4,N0-N3,M1	T1-T4,N0-N3,M1	(-)

Sumber: Diterjemahkan dan diolah dari AJCC *cancer staging manual* edisi ke-5, 7 dan 8

keterlibatan intrakranial.¹⁰

Diagnosis pasti KNF ditegakkan dengan biopsi nasofaring. Berdasarkan klasifikasi WHO, terdapat empat jenis patologi anatomi pada KNF, yaitu karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO tipe I), karsinoma tidak berkeratin dan berdiferensiasi (WHO tipe II), dan karsinoma tidak berkeratin, tidak berdiferensiasi (WHO tipe III), dan karsinoma sel skuamosa basaloid.^{6,11}

Perubahan Klasifikasi dan Stadium Karsinoma Nasofaring

Klasifikasi stadium yang akurat sangat penting dalam tatalaksana karsinoma untuk membantu klinisi menentukan terapi, menentukan prognosis, dan untuk kepentingan ilmu pengetahuan. Klasifikasi stadium, termasuk dalam penyakit KNF terus mengalami perubahan sesuai dengan studi mengenai KNF yang terus berjalan.¹²

Klasifikasi dan stadium KNF dari *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan *Union for International Cancer Control (UICC)* edisi ke-5 yang mulai berlaku pada tahun 1997 merupakan gabungan dari sistem AJCC/UICC edisi ke 4 dan sistem klasifikasi Ho dari Hong Kong. Klasifikasi ini dapat diterima dengan baik untuk daerah endemis maupun non-endemis KNF. Hampir seluruh negara kecuali Republik Rakyat

Tiongkok mengadopsi sistem internasional ini.¹³

Pengetahuan dan penggunaan obat-obatan kemoterapi sebagai kombinasi dengan radiasi semakin meningkatkan laju kontrol tumor, terutama untuk penyakit loko-regional lanjut. Hal-hal ini telah mengubah prognosis pasien KNF sehingga sistem klasifikasi dan stadium lama (AJCC 7) perlu ditinjau kembali. Pan dkk.¹⁴ mengajukan usulan AJCC/UICC edisi ke-8 dengan subjek 1609 pasien KNF yang mendapat radiasi dengan teknik IMRT, dikombinasikan dengan kemoterapi konkuren.¹⁵

Terapi Radiasi pada Karsinoma Nasofaring

Terapi radiasi merupakan modalitas utama dalam tatalaksana karsinoma nasofaring.⁶ Radiasi dapat diberikan dalam bentuk radiasi eksterna pada karsinoma nasofaring dengan keterlibatan kelenjar getah bening leher, brakiterapi intrakaviter dosis tambahan (*booster*) untuk residu tumor, maupun brakiterapi interstisial untuk penyakit kambuh lokal di nasofaring tanpa metastasis tumor ke kelenjar getah bening.⁶

Terdapat beberapa teknik radiasi eksterna yang menjadi pilihan dalam terapi karsinoma nasofaring kuratif antara lain:

1. Teknik konvensional 2 Dimensi (2D)

2. Teknik konformal 3 Dimensi (3DCRT).
3. Teknik *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT)

Revolusi Radiasi Karsinoma Nasofaring

Terapi KNF merupakan salah satu tantangan dalam bidang onkologi karena lokasi anatomis nasofaring yang sulit dijangkau melalui pembedahan, dekat dengan struktur-struktur kritis seperti batang otak, *chisma opticum*, dan nervus optikus, sifat yang agresif dengan penyebaran limfatik meski masih stadium dini, serta predileksi metastasis hematologis yang tinggi.¹⁸

Pada tahun 1920, modalitas radiasi KNF yang tersedia hanya berupa brakiterapi interstisial dengan sumber radium dan rekurensi tumor hampir selalu terjadi meskipun respon awal radiasi yang baik. Pada tahun 1925, untuk pertama kalinya diperkenalkan pesawat radiasi dengan energi antara 50kV – 200kV. Karena hanya dapat mencapai tumor yang terletak superfisial, mesin Kilo-Voltage ini belum dapat diaplikasikan sebagai terapi pasien KNF. Pada era ini, pasien KNF masih jarang yang dapat bertahan hidup dalam 3 tahun.^{19,20,21}

Dalam beberapa dekade terakhir, akumulasi pengetahuan mengenai radiobiologi dan penentuan volume target, serta modalitas radiodiagnostik yang semakin maju memungkinkan revolusi teknik radiasi KNF dari 2DRT ke 3DCRT lalu IMRT, yang diharapkan meningkatkan konformitas pada cakupan target dan melindungi struktur normal dengan lebih baik.¹⁸

Teknik Konvensional 2 Dimensi

Semenjak awal era pesawat Mega-Voltage dari tahun 1948 sampai tahun 1980-an, radioterapi konvensional dengan terapi radiasi 2 dimensi (2DRT) menjadi tatalaksana pilihan karsinoma nasofaring, dengan atau tanpa kemoterapi. Dengan pendekatan konvensional ini, pasien KNF stadium dini berespon baik, dengan kontrol lokal mendekati 80%, sementara pada pasien KNF stadium lokal-lanjut, kontrol lokal hanya berkisar antara 40% - 60%.^{22,23}

1. Teknik Ho

John HC Ho, seorang ahli onkologi radiasi dari HongKong, pada tahun 1970-an menjabarkan teknik radiasi konvensional pada KNF. Teknik ini terdiri dari 2 fase. Fase I terdiri dari sepasang lapangan besar

opposing-lateral faciocervical, yang mencakup keseluruhan tumor primer dan KGB leher bagian atas dalam satu lapangan, dan satu lapangan anterior untuk KGB leher bagian bawah. Setelah 40 Gy, radiasi dilanjutkan dengan fase II bertujuan membatasi dosis ke medulla spinalis. Fase II terdiri dari 2 lapangan wajah *opposing-lateral* dan satu lapangan wajah anterior diberikan hingga total dosis 66 Gy, serta sebuah lapangan anterior yang meliputi keseluruhan leher sampai 50-60 Gy.^{5,24}

2. Teknik Konvensional 2D Ortogonal

Terdiri dari 2 lapangan *opposing-lateral* yang mencakup tumor primer dan leher bagian atas serta satu lapangan supraclavicular anteroposterior.

Batas lapangan *opposing lateral*:

- A) Superior :
setidaknya 2 cm di atas bagian paling kranial tumor yang terlihat dari pemeriksaan fisik maupun pencitraan penunjang, dan harus meliputi basis kranii dan sinus sphenoid.
- B) Inferior :
thyroid *notch* (superior dari *cartilago arytenoidea*).
- C) Posterior :
processus spinosus vertebrae
- D) Anterior : memasukkan 1/3 bagian posterior sinus maksilaris, 1/3 bagian posterior sinus ethmoid, dan 1/3 *cavum nasi* atau 2 cm dari ekstensi tumor paling anterior, dengan mengeluarkan rongga mulut sebanyak mungkin

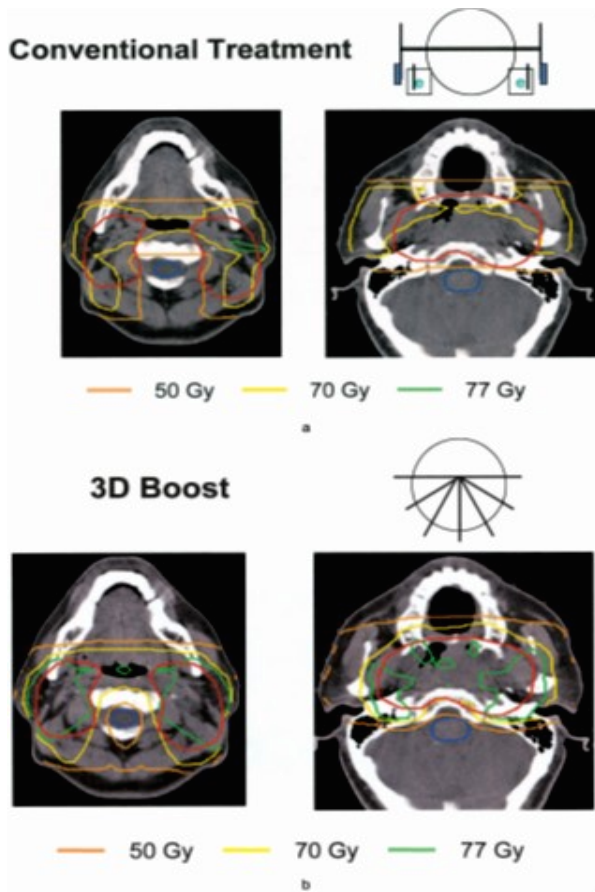
Setelah mencapai dosis 40 Gy (1,8 – 2 Gy per fraksi), dilakukan blok pada bagian posterior leher untuk mengeluarkan medulla spinalis. Bagian yang di blok dilanjutkan dengan radiasi elektron sampai 50 Gy. Setelah 50 Gy, dapat dilakukan pengecilan lapangan terbatas 1,5-2 cm margin di sekitar tumor primer dan pembesaran KGB sampai 66 Gy.^{7,25,26}

Lapangan leher bawah biasanya merupakan lapangan anterior sampai 50 Gy dengan batas-batas sebagai berikut:

- A) Superior :
batas bawah lapangan *opposing lateral*, dengan jarak 0,3-0,5 cm. Blok sentral untuk melindungi laring dan medula spinalis.
- B) Inferior :
batas bawah clavicula pada *articulatio sternoclavicularis*

C) Lateral :

melingkupi 2/3 bagian medial klavikula



Gambar 9. (a) Distribusi dosis teknik 2D konvensional dengan foton, lapangan *opposed lateral*, ditambah radiasi elektron 9MeV untuk *colli posterior*, PTV digambarkan dengan garis merah. (b). Distribusi dosis gabungan dengan *booster* teknik 3DCRT, menggunakan 7 lapangan koplana, PTV digambarkan dengan garis merah.

Sumber: rujukan no.29

Teknik 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT)

Hasil yang kurang memuaskan untuk terapi KNF stadium lokal lanjut menggunakan teknik 2DRT diperkirakan karena keterbatasan teknik konvensional dengan lapangan *opposing-lateral*. Misalnya, karena blok pada batang otak yang harus dikerjakan setelah mencapai dosis radiasi tertentu, tidak mungkin melakukan radiasi hingga dosis adekuat pada karsinoma nasofaring yang sudah mencapai retrofaring dan *clivus*.^{22,27}

Pada tahun 1990-an, aplikasi *Computed Tomography* (CT) untuk simulasi dan kemajuan *Treatment Planning System* (TPS) terkomputerisasi, memungkinkan transformasi teknik 2DRT menjadi 3DCRT dan kemajuan hasil terapi radiasi KNF stadium lokal lanjut mulai terlihat seiring perkembangan teknik 3DCRT yang

dapat membentuk berkas sinar dan distribusi dosis yang lebih konformal. Leibel dkk pada tahun 1991 menyatakan bahwa dengan menggunakan teknik 3D-CRT pada *booster* radiasi KNF, terjadi peningkatan distribusi dosis pada tumor, sehingga total dosis dapat mencapai 70 Gy.²⁸ Pada teknik 3DCRT, dilakukan CT Simulasi. Pasien dalam posisi supinasi dengan kepala ekstensi. Masker imobilisasi harus mencakup area kepala dan leher.

Teknik *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT)

Pada tahun 1996, radiasi yang diberikan dioptimisasi dengan IMRT menggunakan MLC. Pada teknik IMRT, berkas radiasi diberikan termodulasi untuk menghantarkan dosis tinggi pada tumor berbentuk ireguler bahkan konkaf, dengan konformitas lebih baik daripada teknik 2DRT maupun 3DCRT. Pada kanker kepala leher, IMRT dapat mengurangi dosis radiasi ke kelenjar parotis sehingga mengurangi xerostomia akibat radiasi.^{5,19} Telah banyak studi yang membandingkan luaran terapi 2DRT dan IMRT. Chen, dkk³⁰ membandingkan 512 pasien KNF yang mendapat radiasi dengan teknik IMRT dan 764 pasien KNF yang diradiasi 2DRT dan didapatkan peningkatan bermakna kesintasan bebas penyakit (*disease-free survival*) baik untuk lokal maupun regional. Saat ini IMRT telah menggantikan terapi radiasi konvensional pada terapi KNF di berbagai institusi.⁵

Pada teknik IMRT, dilakukan CT Simulasi dan imobilisasi serupa untuk teknik 3DCRT. Jika memungkinkan, bahu juga terimobilisasi untuk memastikan *set up* pasien harian yang akurat. Hasil pencitraan CT Simulasi sedapat mungkin memiliki ketebalan irisan 2 mm dan dibutuhkan kontras intravena untuk membantu menentukan GTV primer dan kelenjar getah bening. Direkomendasikan CT Simulasi dari *vertex* hingga karina.^{7,10}

Registrasi dan fusi pencitraan dengan MRI maupun PET scan sebaiknya digunakan untuk membantu delineasi volume target, terutama untuk organ kritis misalnya batang otak, dan *chiasma opticum*. GTV dan CTV dan jaringan normal harus digambar di tiap irisan.¹⁰

Delineasi Volume Target dan Perencanaan Radiasi

1. **GTV 70:** Primer: seluruh massa yang terlihat/teraba pada pemeriksaan fisik dan pencitraan. KGB leher: seluruh KGB ≥ 1 cm atau dengan nekrosis sentral.

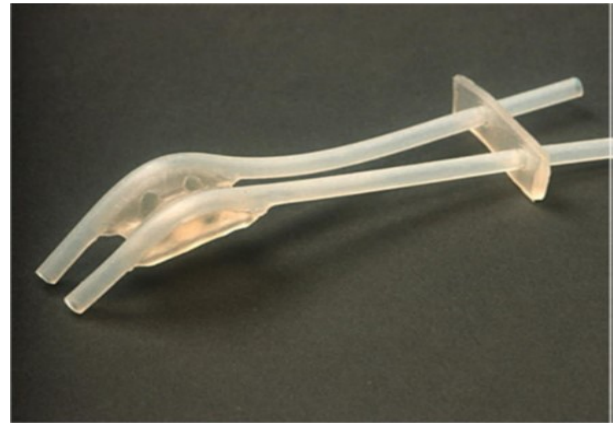
2. **CTV 70:** GTV 70 + margin 3 mm. Di sekitar struktur penting seperti batang otak, margin dapat diberikan hanya 1 mm.
3. **PTV 70:** CTV 70 + margin 3-5 mm, tergantung tingkat presisi *set up* harian pasien. Di sekitar struktur kritis seperti batang otak, dapat diberikan margin hanya 1 mm.
4. **CTV 59,4:** adalah daerah berisiko tinggi untuk kejadian penyebaran penyakit mikroskopis. CTV 59,4 harus mencakup CTV 70 dengan margin 5 mm dan area-area berisiko yang meliputi:
 - * Seluruh nasofaring
 - * 1/3 anterior *clivus* (seluruh *clivus*, bila terlibat)
 - * basis kranii (mencakup *foramen rotundum* dan *foramen ovale*, yang dilewati *ramus mandibularis nervus trigeminus*)
 - * *Fossa pterygoidea*
 - * *Spatium parafaring*
 - * bagian inferior sinus sfenoid (seluruh sinus sfenoid pada T3 – T4)
 - * ¼ bagian posterior *cavum nasi* / sinus maksilaris (mencakup *fossa pterygopalatina*, yang dilewati *ramus maksillaris nervus tri-geminus*)
 - * bagian bawah *palatum molle*
 - * KGB retrofiring
 - * *Spatium retrostyloid*
 - * KGB leher level IB V bilateral
 - * Mencakup sinus kavernosus untuk penyakit T3-T4
5. **PTV 59,4:** CTV 59,4 + margin 3 - 5 mm, tergantung tingkat kepercayaan tiap institusi, namun di sekitar struktur penting seperti batang otak, dapat diberikan margin hanya sebesar 1 mm.

Brakiterapi pada Karsinoma Nasofaring

Pasien dengan tumor primer maupun KGB yang besar (*bulky*) membutuhkan dosis radiasi yang lebih besar untuk memperoleh respons penyakit komplisit. Pada era teknik konvensional, hal ini seringkali sulit dicapai dengan radiasi eksterna saja tanpa merusak jaringan normal di sekitarnya. Brakiterapi merupakan salah satu alternatif *booster* untuk melengkapi radiasi eksterna. Contoh brakiterapi pada kanker nasofaring antara lain brakiterapi intrakaviter nasofaring dan brakiterapi interstisial dengan jarum radium untuk KGB leher. Brakiterapi biasanya diberikan sebesar 1000-2500 rad sebagai *booster* radiasi eksterna.³¹ Selain implantasi interstisial, saat ini umum digunakan brakiterapi

insersi intrakaviter dengan aplikator Rotterdam, karena lebih mudah dikerjakan dan pembiusan cukup bersifat lokal.

Sejak kemunculan teknik IMRT, yang dapat memberikan dosis *booster* simultan, brakiterapi nasofaring semakin jarang digunakan.^{33,34} Saat ini brakiterapi nasofaring masih digunakan untuk KNF yang mengalami rekurensi lokal setelah kemoradiasi lokoregional. Studi dari Cheng, dkk terhadap 31 pasien T3 dan T4 yang telah mendapat kemoradiasi 70-74Gy, yang mengalami rekurensi lokal dan mendapat brakiterapi HDR total dosis 21-42 Gy menunjukkan kontrol lokal dan kesintasan 3 tahun masing-masing 42,8% dan 52,3%.³⁵

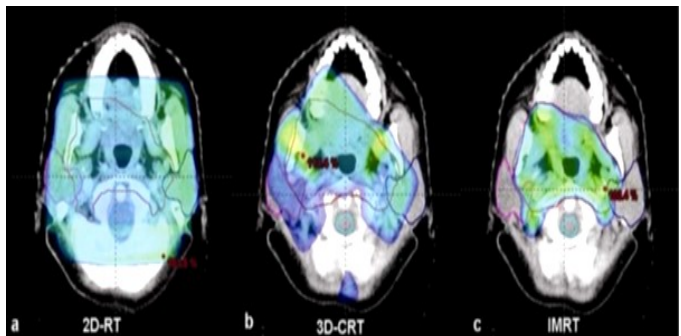


Gambar 12. Aplikator Rotterdam

Sumber: rujukan no. 32

Perbandingan antara Teknik 2D, 3D, IMRT pada Radiasi KNF

Peningkatan signifikan kesintasan dan pengurangan toksisitas yang berat pada terapi radiasi pasien KNF dapat dicapai setelah revolusi teknik radiasi dari era 2DRT, 3DCRT, hingga IMRT.



Gambar 13. Perbandingan distribusi isodosis antara teknik (a). 2D. (b) 3DCRT, dan (c) IMRT pada pasien KNF. Tampak peningkatan konformitas pada volume target dan *sparing* jaringan normal di sekitarnya

Sumber: rujukan no. 37

Studi yang dilakukan Lee dkk¹⁸ terhadap 1593 pasien KNF menunjukkan bahwa peningkatan kesintasan dan reduksi toksisitas yang serius dapat dicapai seiring

revolusi teknik radiasi dari era 2DRT ke 3DRT hingga IMRT.¹⁸

Rasio terapeutik untuk seluruh kategori T meningkat seiring peningkatan konformalitas teknik radiasi. Peningkatan kontrol tumor tidak hanya karena kemajuan teknik radiasi, namun juga karena kemajuan pencitraan diagnostik dan potensi obat kemoterapi.^{5,36}

Perkembangan Radioterapi di Indonesia³⁸

Pada tahun 1927, seorang dokter radiologi Belanda bernama Prof. B. Van der Platts memprakarsai masuknya mesin-mesin *orthovolt* untuk terapi kontak dan pesawat 50-120 kV untuk terapi superfisial pada kulit di RSCM. Baru pada tahun 1958, RSCM berhasil mendatangkan pesawat Mega-Voltage pertama, yaitu pesawat Picker Cobalt-60 buatan Kanada ke Indonesia. Pelayanan brakiterapi dengan radium dimulai di RSCM pada tahun 1958. Pada tahun 1982, pesawat LINAC, simulator, dan TPS untuk pertama kalinya dipasang di instalasi radioterapi RSCM. Pada tahun 1986, brakiterapi *high dose rate* (HDR) dengan selectron Cobalt-60. Era terobosan radioterapi dimulai pada tahun 2003, di mana departemen Radioterapi RSCM dapat meng-adakan XVI dan teknik IMRT, pengadaan peralatan untuk stereotaktik (SRS, SRT, dan SBRT) pada tahun 2008, dan pada akhirnya pesawat Tomotherapy dan Brakiterapi 3D pada tahun 2016.

Daftar Pustaka

- Ma J, Cao S. The Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Lu J, Cooper J, Lee A, editors. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 1–7.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. *Global Cancer Statistics, 2012*. CA a cancer J Clin [Internet]. 2015;65(2):87–108. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
- Halperin E, Wazer D, Perez C. The Discipline of Radiation Oncology. In: Halperin E, Wazer D, Perez C, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2013. p. 2–275.
- Lee AWM, Sze WM, Au JSK, Leung SF, Leung TW, Chua DTT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(4):1107–16.
- Lok B, Setto J, Ho F, Rias N. Nasopharynx. In: Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2013. p. 730–60.
- Lu J, Kong L, Lee N. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Lu J, Brady L, editors. *Decision Making in Radiation Oncology Volume 1*. New York: Springer-Verlag Heidelberg Dordrecht; 2011. p. 45–74.
- Lee N, Laufer M, Ove R, Foote RL, Bonner JA. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2000. p. 618–38.
- Carioli G, Negri E, Kawakita D, Garavello W, La Vecchia C, Malvezzi M. Global trends in nasopharyngeal cancer mortality since 1970 and predictions for 2020: Focus on low-risk areas. *Int J Cancer*. 2017;140(10):2256–64.
- National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers version 1*. 2017.
- Riaz N, Tam M, Lee N. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Brady LW, Combs SE, Lu JJ, editors. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Switzerland: Springer; 2015. p. 3–16.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging atlas: a companion to the 7th editions of AJCC cancer staging manual and handbook*. 2nd ed. New York: Springer; 2012.
- Lee AW, Lydiatt WM, Colevas AD, Glastonbury CM, Le QT, O'Sullivan B, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Amin MB, editor. Chicago: Springer; 2017. 103–112 p.
- Ouyang PY, Su Z, Ma XH, Mao YP, Liu MZ, Xie FY. Comparison of TNM staging systems for nasopharyngeal carcinoma, and proposal of a new staging system. *Br J Cancer*. 2013;109(12):2987–97.
- Pan JJ, Ng WT, Zong JF, Chan LLK, O'Sullivan B, Lin SJ, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2016;122(4):546–58.
- Zong J, Lin S, Lin J, Tang L, Chen B, Zhang M, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma: Validation of the 7th edition AJCC staging system. *Oral Oncol* [Internet]. 2015;51(3):254–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.10.012>
- Chiu KC, Leung SW, Weng HH, Cheng YF, Lee TY, Lee RJ, et al. A comparison of staging systems for nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Chinese J Radiol*. 2003;28(3):131–5.
- Lee AWM, Ng WT, Chan LK, Chan OSH, Hung WM, Chan CC, et al. The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement. *Oral Oncol*. 2012;48(10):1007–13.
- Lee AWM, Ng WT, Chan LLK, Hung WM, Chan CCC, Sze HCK, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer - Success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* [Internet]. 2014;110(3):377–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.02.003>

19. Thariat J, Hannoun-Levi J-M, Sun Myint A, Vuong T, Gérard J-P. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2012;10(1):52–60. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrclinonc.2012.203>
20. GB N. Syndrome of malignant tumors of the nasopharynx: A report of 79 cases. *JAMA*. 1922;79:10–4.
21. Mekie D, Lawley M. Nasopharyngeal carcinoma. *Arch Surg*. 1954;69:841–8.
22. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(5):1229–34.
23. Teo PML, Leung SF, Tung SY, Zee B, Sham JST, Lee AWM, et al. Dose-response relationship of nasopharyngeal carcinoma above conventional tumoricidal level: A study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group (HKNPCSG). *Radiother Oncol*. 2006;79(1):27–33.
24. Ho JHC. An Epidemiologic and Clinical Study of Nasopharyngeal Carcinoma. *Radiat Oncol Biol Phys*. 1978;4(3 and 4):183–98.
25. Licitra L, Bernier J, Cvitkovic E, Grandi C, Spinazz?? S, Bruzzi P, et al. Cancer of the nasopharynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(2):199–214.
26. Dobbs J, Barret A, Ash D. Nasopharynx. In: *Practical Radiotherapy Planning*. 2nd ed. London: Edward Arnold; 1992. p. 55–61.
27. Kam MKM, Chau RMC, Suen J, Choi PHK, Teo PML. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: Dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(1):145–57.
28. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, et al. Improved dose distributions for 3d conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(4):823–33.
29. Teo PML, Ma BBY, Chan ATC. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma - Transition from two-dimensional to three-dimensional methods. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):163–72.
30. Lai S-Z, Li W-F, Chen L, Luo W, Chen Y-Y, Liu L-Z, et al. How Does Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Conventional Two-Dimensional Radiotherapy Influence the Treatment Results in Nasopharyngeal Carcinoma Patients? *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011;80(3):661–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610004591>
31. Amornmarn R, Prempre T, Sewchand W, Jaiwatana J. Radiation management of advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer*. 1983;52(5):802–7.
32. Rosenblatt E, Abdel-Wahab M, El-Gantiry M, Elattar I, Bourque JM, Afiane M, et al. Brachytherapy boost in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiat Oncol*. 2014;9:67.
33. Kovács G, Martinez-Monge R, Budrukkar A, Guinot JL, Johansson B, Strnad V, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update – Improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology. *Radiother Oncol*. 2017;122(2):248–54.
34. Mazon J-J, Ardiet J-M, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009;91(2):150–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016781400900019X>
35. Cheng G, Han D, Wang J. Application of Brachytherapy for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2017;99(2):E329. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617324410>
36. Moretto F, Rampino M, Munoz F, Ruo Redda MG, Reali A, Balcet V, et al. Conventional 2D (2DRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal cancer treatment. *Radiol Med*. 2014;119(8):634–41.
37. Tejpal G, JaiPrakash A, Susovan B, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A. IMRT and IGRT in head and neck cancer: Have we delivered what we promised? *Indian J Surg Oncol*. 2010;1(2):166–85.
38. RSCM DR. *Sejarah Perkembangan Radioterapi*. 2016 Nov;(November).