



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

## Angiofibroma Nasofaring Juvenil

Hezron K. Ginting, Nana Supriana

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

Informasi Artikel:

Diterima Desember 2017

Disetujui Januari 2018

Alamat Korespondensi:

dr. Hezron K. Ginting

E-mail:

ginsano.medan@gmail.com

### Abstrak/Abstract

*Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma* merupakan tumor jinak kepala leher langka pada remaja laki-laki namun mempunyai risiko invasi yang tinggi karena sifatnya yang agresif dan merusak tulang - tulang tengkorak. Pembedahan masih merupakan terapi utama untuk kasus ini. Terapi lain yang dapat diberikan meliputi tatalaksana hormonal, embolisasi dan radiasi. Radiasi memiliki peran pada kasus *Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma* lanjut di mana tidak dapat dilakukan operasi atau operasi yang dilakukan tidak dapat mengangkat tumor secara keseluruhan.

**Kata kunci:** *juvenile nasopharyngeal angiofibroma*, angiofibroma nasofaring juvenil, radioterapi, tumor jinak

Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma is a rare benign head and neck tumor in male adolescent, but has a high risk of invasion due to their aggressive nature and damaging skull bones. Surgery is still the main therapy of this case. Other therapies that can be given include hormonal therapy, embolization and radiation. Radiation has a role in advanced Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma cases where surgery cannot be performed or the surgery performed can not remove the whole tumor.

**Keywords:** juvenile nasopharyngeal angiofibroma, radiotherapy, benign tumor

Hak Cipta ©2018 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

### Pendahuluan

Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma/Angiofibroma Nasofaring Juvenil (ANJ) merupakan tumor jinak langka namun mempunyai risiko yang tinggi karena sifatnya yang agresif, destruktif, menyebar lokal dan seringkali meluas ke tulang tengkorak.<sup>1,2</sup> Angka kejadian ANJ berkisar 0,5% dari semua tumor kepala leher, dengan frekuensi 0,4 per satu juta penduduk dengan angka puncak 3,4 per satu juta penduduk yaitu pada usia remaja di Amerika Serikat. Meskipun jarang, ANJ secara eksklusif terjadi pada laki-laki. Usia penderita umumnya pada dekade kedua, antara 10-24 tahun, dan jarang terjadi pada usia lebih dari 25

tahun.<sup>2,3</sup> Kasus angiofibroma dapat terjadi di luar nasofaring, lokasi paling sering pada sinus maksilaris (32%) dan sinus ethmoid (10%). Angiofibroma yang timbul di sinus maksilaris dan ethmoid secara klinis berbeda dari angiofibroma nasofaring. Mereka berkembang pada usia yang sedikit lebih tua dan lebih sering terjadi pada wanita.<sup>1,2</sup>

### Patofisiologi

Pada mulanya, muncul hipotesa bahwa terjadinya ANJ mirip dengan hemangioma. Penelitian selanjutnya menganggap ANJ merupakan suatu malformasi vaskuler dan bukan suatu tumor. Selanjutnya, beberapa

literatur berpendapat bahwa ANJ merupakan tumor fibrovaskuler yang tumbuh dibawah pengaruh sirkulasi dan fluktuasi hormon seksual selama masa pubertas. Teori yang paling umum adalah teori angiogenik dan histogenetik.

Pendekatan teori angiogenik dilakukan dengan penelitian imunohistokimia (IHK) baik pada stroma maupun pembuluh darah. Beberapa monoklonal antibodi yang digunakan adalah *Transforming Growth Factor  $\beta$ -1* (TGF $\beta$ -1), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) 1 dan 2 (FLT-1 dan FLK-1) serta *Hypoxia Inducible Factor -1  $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ). Penelitian menunjukkan adanya peningkatan ekspresi bFGF, TGF $\beta$ -1 dan HIF-1  $\alpha$  baik pada stroma maupun pembuluh darah, sehingga muncul hipotesis bahwa faktor-faktor yang dilepaskan tersebut menstimulasi proliferasi fibroblast, pertumbuhan endotel dan vaskularisasi tumor oleh mekanisme autokrin.<sup>3</sup>

Dari banyak gen yang diteliti terkait dengan ANJ, *Glutathione S-transferase M1* (GSTM1) paling sering dikaitkan dengan penyebab tumor vaskular ini dan hilangnya ekspresi GSTM1 (*genotip null*) terkait dengan perkembangan ANJ.<sup>4</sup>

Oleh karena ANJ hanya terjadi pada laki-laki remaja, perubahan hormonal memainkan peran utama dalam pembentukan ANJ. Penelitian mengkonfirmasi bahwa ANJ seringkali mengekspresikan reseptor androgen, studi yang lebih baru menunjukkan bahwa sel-sel stroma ANJ mengekspresikan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR2), *Transforming Growth Factor beta 1* (TGFbeta1), dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF).<sup>1,5,6</sup>

Mutasi *exon 3  $\beta$ -catenin* dan onkogen c-KIT dan c-MYC juga ditemukan pada beberapa penelitian.  *$\beta$ -catenin* tersebar secara difus pada sel - sel stroma namun tidak pada sel – sel endotel. Produk  *$\beta$ -catenin* ditemukan pada sebagian besar komponen stroma ANJ, tetapi tidak dalam komponen vaskular.<sup>1,5,7,8</sup>

### Gambaran Klinis

Gambaran klinis tergantung dari letak tumor, perluasan dan waktu ketika tumor terdiagnosis. Penyebaran tumor terjadi melalui submukosa dan jaringan lunak di sekitar lesi.<sup>8,9</sup> Pada umumnya, pasien datang dengan keluhan hidung tersumbat dan epistaksis spontan yang masif. Pasien dengan massa yang besar dapat disertai dengan

proptosis, gangguan pendengaran konduktif, bengkak pada pipi, dan bahkan defisit pada nervus kranialis III-VI. Pemeriksaan klinis harus dengan menggunakan endoskopi untuk melihat regio nasal sampai nasofaring.<sup>2,7,8</sup> Tumor yang lebih besar lagi dapat menyebabkan pendorongan palatum molle sehingga menyebabkan pembengkakan pada antrum maksila dan meluas hingga fossa infratemporal.<sup>9,10,11</sup>

Penentuan stadium pada ANJ yang paling umum menggunakan sistem klasifikasi Chandler dan Radkowski yang dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

**Tabel 1.** Sistem klasifikasi ANJ Chandler

Stadium	Deskripsi
I	Terbatas pada nasofaring
II	Meluas ke rongga hidung dan atau sphenoid
III	Perluasan ke 1 atau beberapa hal berikut: antrum, ethmoid, <i>pterygomaxillary</i> dan fossa infratemporal, orbit, dan / atau pipi
IV	Meluas ke rongga tengkorak

Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 5

**Tabel 2.** Sistem klasifikasi ANJ Radkowski

Stadium	Deskripsi
IA	Terbatas pada area hidung dan nasofaring
IB	Perluasan pada 1 atau lebih sinus
IIA	Perluasan minimal ke <i>fossa pterigopalatina</i>
IIB	Perluasan ke <i>fossa pterigopalatine</i> dengan atau tanpa erosi orbital
IIC	Perluasan ke <i>fossa infratemporal</i>
IIIA	Erosi dasar tengkorak (fossa kranial bagian tengah atau pterygoid)
IIIB	Erosi dasar tengkorak dengan ekstensi intrakranial dengan atau tanpa keterlibatan sinus kavernosa

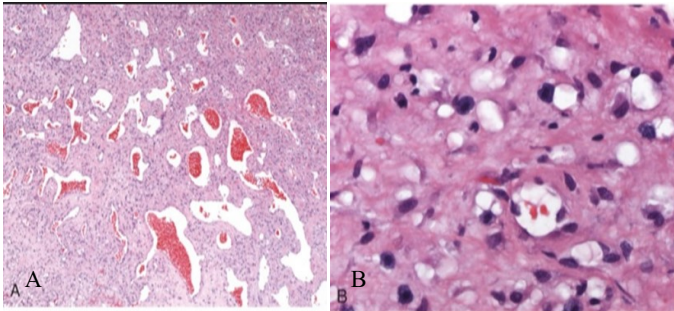
Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 5

### Gambaran Histopatologi

Secara makroskopik, gambaran angiofibroma sangat tergantung pada komponen penyusunnya, yaitu komponen pembuluh darah dan komponen jaringan fibrosa. Gambaran massa sangat bervariasi mulai dari putih pucat sampai merah dan terdapat lapisan pembuluh darah yang rapuh. Tumor jenis ini tidak berkapsul dan meluas melalui submukosa dan infiltrasi lokal. Pada spesimen yang besar, tumor biasanya berlobulasi dengan ketebalan yang bervariasi. Saluran vaskular ini kekurangan otot polos di sekitarnya dan persarafan pembuluh darah normal dan oleh karena itu cenderung berdarah deras ketika ada tindakan

pembedahan.<sup>8,12</sup>

Gambaran mikroskopik dari tumor ini bervariasi karena adanya komponen vaskuler diantara jaringan ikat padat. Dari mikroskop elektron disimpulkan bahwa sel stroma dapat berasal dari fibroblas dan miofibroblas yang sering dapat dilihat pada kelainan fibroprolifatif.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Gambaran histologi ANJ

(A) Pembesaran 50x pembuluh darah tipis dengan bentuk bervariasi dan stroma jaringan ikat fibrokollagen

(B) pembesaran 200x dengan bentuk sel mast bervariasi bulat ovoid

Sumber: rujukan no. 12

### Pemeriksaan Penunjang dan Tatalaksana

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain dengan Computed Tomography (CT) Scan dengan resolusi tinggi dan Magnetic Resonance Imaging (MRI).<sup>9,10,11</sup>

Identifikasi suplai darah pre-operasi merupakan hal penting untuk menentukan strategi pembedahan yang tepat. Meskipun *Magnetic Resonance Angiography* (MRA) dapat membantu dalam penilaian vaskular, angiografi tetap diperlukan untuk mendapatkan gambaran lengkap dari semua pembuluh darah.

Arteriografi mempunyai nilai diagnostik dan terapeutik, dengan melakukan embolisasi pada *feeding vessel tumor*. Kedua tindakan tersebut dapat dilakukan secara terpisah atau bersamaan.<sup>8,9</sup> Arteriografi sebelum pembedahan diindikasikan untuk menentukan luasnya lesi, jumlah vaskularisasi dan asal *feeding vessel*. Dalam menentukan batas tumor, penilaian perluasan intrakranial sangat penting karena operasi dapat menyebabkan bahaya lain.<sup>8,9,11</sup>

Biopsi massa merupakan suatu kontraindikasi karena adanya risiko perdarahan disamping karena diagnosis yang akurat sudah dapat ditegakkan dengan menggunakan modalitas radiologi. Saat ini peranan angiografi sebelum embolisasi untuk mengurangi

pasokan darah pada tumor sangat penting.<sup>11,13,14</sup>

Pada kasus ANJ, terapi yang dapat dilakukan meliputi pembedahan, radiasi, krioterapi, elektrokoagulasi, terapi hormonal, embolisasi, dan injeksi *sclerosing agent*. Saat ini banyak yang memberikan terapi embolisasi sebelum operasi dan radioterapi setelah operasi. Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Fonseca dkk. menunjukkan bahwa masih dapat dilakukan ekstirpasi tumor sampai stadium Fisch III tanpa dilakukan embolisasi praoperasi, mengingat para ahli radiologi intervensi tidak selalu tersedia di semua sentra pelayanan kesehatan.<sup>11,15</sup>

Pengobatan konservatif juga telah dicoba dengan memberikan estrogen analog yang terkenal pada tahun 1970-1980 tetapi terapi ini sekarang sudah banyak ditinggalkan. Goepfert pada tahun 1985 telah memberikan kemoterapi pada 5 pasien dengan 2 regimen yang berbeda. Regimen yang pertama yaitu kombinasi dari doxorubicin dan dacarbazine, sedang regimen kedua adalah vincristin, dactinomycin dan cyclophosphamid. Kelima pasien mengalami regresi besar tumor. Berdasarkan penelitian ini, didapatkan teori bahwa kemoterapi diberikan pada residu tumor di mana tidak ada indikasi untuk operasi maupun radioterapi. Penggunaan terapi radiasi masih diperdebatkan karena adanya risiko terjadinya keganasan sekunder. Beberapa penulis merekomendasikan terapi radiasi sebagai terapi adjuvan pada kasus tumor yang tidak dapat di operasi, terdapat residu tumor atau terdapat perluasan intrakranial yang luas.<sup>11,15,16</sup>

### Embolisasi

Embolisasi sebelum operasi direkomendasikan sebagai prosedur standar untuk mengurangi ukuran massa tumor dan bahaya perdarahan selama operasi, sehingga memungkinkan pengangkatan total massa tumor, mengurangi komplikasi dan meminimalkan residu tumor. Tujuannya adalah mengurangi suplai darah ke tumor, dan hal ini akan efisien jika agen emboli dapat masuk ke dalam pembuluh darah tumor, yang paling baik dicapai dengan partikel berukuran kecil seperti polivinil alkohol. Embolisasi sebelum radiasi eksterna perlu dipertimbangkan karena akan menyebabkan keadaan hipoksia tumor dan dapat menyebabkan radioresisten.<sup>9,14</sup>

## Pembedahan

Pengangkatan tumor tetap menjadi pilihan tatalaksana utama, dimana pendekatan dari insisi yang akan digunakan sangat ditentukan oleh stadium tumor. Biopsi pre-operasi jarang dilakukan karena sifat tumor yang mudah berdarah akibat tingginya vaskularisasi tumor. Pendekatan yang digunakan harus dapat memvisualisasi tumor secara keseluruhan untuk mempermudah proses operasi.<sup>11,15,16</sup>

## Radioterapi

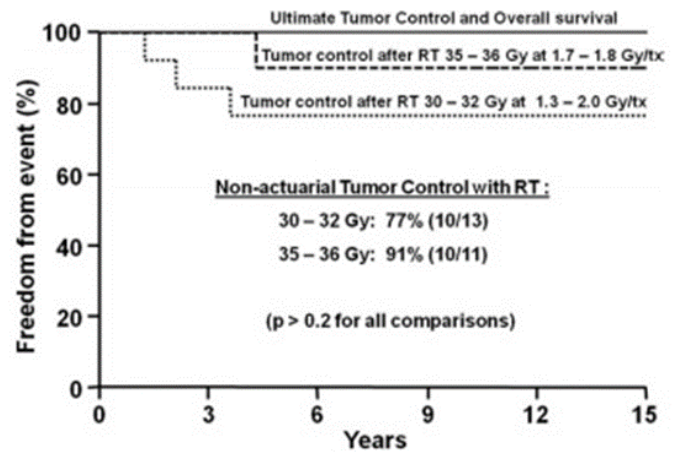
Pemberian radiasi eksterna pada ANJ umumnya diberikan pada tumor besar yang diperkirakan tidak dapat direseksi atau pada stadium lokal lanjut, misalnya tumor yang telah mencapai intrakranial dan melibatkan sinus kavernosus dan *chiasma opticus*.

Reddy dkk. melaporkan manfaat radiasi 30 Gy pada 10 pasien dengan perluasan tumor ke intrakranial. Didapatkan rata-rata kesintasan 2.5 tahun dengan 85% kontrol lokal. Studi yang dilakukan oleh Chakraborty dkk. terhadap 8 pasien yang diterapi dengan radioterapi konformal (tujuh IMRT, satu 3DCRT) melaporkan resolusi progresif dalam tujuh kasus setelah median follow-up 17 bulan. Penulis juga melaporkan kontrol lokal 87,5% dalam dua tahun dengan efek samping minimal pada organ sekitar.<sup>17</sup>

Sebuah studi yang dilakukan oleh Robert J.A. dkk. selama 30 tahun (1975 sampai dengan 2006) menggambarkan karakteristik dan hasil tatalaksana ANJ di Universitas Florida yang melibatkan 24 pasien. Dari studi ini didapatkan perbandingan dosis radiasi pada ANJ 30–32 Gy dengan kontrol lokal 77% (10/13 pasien) dan dosis radiasi 30–36 Gy dengan kontrol lokal 91% (10/11 pasien) lihat Gambar 2.<sup>18</sup>

Teknik radiasi terbaik untuk penanganan ANJ adalah IMRT. GTV (*Gross Tumor Volume*) meliputi tumor yang terlihat pada CT scan dan MRI. CTV (*Clinical Target Volume*) mencakup seluruh *fossa pterigopalatina* dan *fissura orbital inferior* pada sisi ipsilateral + 1,0 cm perluasan GTV. CTV tidak mencakup kelenjar getah bening regional, PTV (*Planning Target Volume*) adalah CTV + 1 mm. Struktur normal utama untuk kontur adalah lensa, retina, saraf optik, *chiasma opticum*, hipofisis, hipotalamus, koklea, batang otak, dan sumsum tulang belakang. Kemudian dosis struktur normal dievaluasi untuk *planning organ at risk volume* (PRV) di mana PRV adalah struktur normal ditambah 1

mm. Tujuan dosis PRV adalah "serendah mungkin". Angka kejadian metastasis atau keterlibatan kelenjar getah bening regional pada ANJ sangat jarang, oleh sebab itu radiasi pada ANJ hanya bersifat lokal saja.<sup>18,19</sup>



**Gambar 2.** Perbandingan kontrol lokal tumor berdasarkan dosis radiasi pada ANJ

Sumber: rujukan no. 18

## Daftar Pustaka

- Panda NK, Gupta G, Sharma S, Gupta A. Nasopharyngeal angiofibroma-changing trends in the management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 64(3):233-9.
- Garca MF, Yuca SA, Yuca K. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Eur J Gen Med.* 2010;7(4): 419-25.
- Robert S, Jürgen B, Ulf R, Yeduha R, Witold S, Wolf J; Immunohistochemical analysis of growth mechanisms in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:389–394. 2007.
- Mauricio P et al; Molecular Pathogenesis of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma in Brazilian Patients. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2013; 30:616–622.
- Angela B, Kristen O, Bradford A; Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2011;44(4):989-1004.
- Robert J. et al. Radiotherapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Practical Radiation Oncology.* 2011; 1: 271–278.
- Sutton D, Gregson RHS. Arteriography and interventional angiography. In: Sutton D. *Textbook of Radiology and Imaging.* 7th ed. Churchill Livingstone; 2008 : 1544-83.
- Naz N, Ahmed Z, Shaikh SM, Marfani MS. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma role of imaging in diagnosis, staging and recurrence. *Pakistan Journal of Surgery.* 2009; 25(3): 185-9.
- Roberson GH, Price AC, Davis JM, Gulati A. Therapeutic embolization of juvenile angiofibroma. *AJR.* 1979; 133: 657-63.
- Verma N, Kumar N, Azad R, Sharma N. Angiomatous polyp: a condition difficult to diagnose. *Otorhinolaryngology Clinics.* 2011; 3(2): 93-7.

11. Maniglia AJ, Mazzarella LA, Minkowitz S et al. Maxillary sinus angiofibroma treated with cryosurgery. *Arch Otolaryngol.* 1969; 89:111–116.
12. Spiros M et al. *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 17th ed. Elsevier; 2016. Chapter 160, Juvenile nasopharyngeal angiofibromas; p.1302-1309.
13. Chen WL, Huang Z, Li J, Chai Q, Zhang D. Percutaneous sclerotherapy of juvenile nasopharyngeal angiofibroma using fibrin glue combined with OK-432 and bleomycin. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2010; 74: 422-5.
14. Fonseca AD, Vinbaes E, Boaventura V, Andrade N, Dias L, Medeiros V et al. Surgical treatment of non-embolized patients with nasoangiofibroma. *Rev Braz Otorrinolaringol.* 2008; 74(4): 583-7.
15. Nicolai P, Schreiber A, Villaret AB. Juvenile Angiofibroma: Evolution of Management. *International Journal of Pediatrics.* 2012; 1:11-18.
16. Llorente JL, Lopez F, Suarez V, Costales M, Suarez C. Evolution in the treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2011;62(4): 279-86.
17. Malick S, Benson R, Bhasker R, Mohanti BK. Long-term treatment outcomes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with radiotherapy. *Acta Otorhinolaryngol Italy.* 2015; 35(2): 75–79.
18. Robert J et al. Radiotherapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Practical Radiation Oncology.* 2011; 1:271–278.
19. Santam C et al. Conformal radiotherapy in the treatment of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *International Journal of Radiation Oncology.* 2011; 80(5):1398-1404.