

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Nasofaring

2.1.1 Epidemiologi

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang berasal dari sel epitel mukosa nasofaring.¹ Insidensi KNF di dunia tergolong jarang yaitu kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk. Insiden di beberapa negara Afrika agak tinggi, sekitar 5-10 kasus per 100.000 penduduk, namun relatif sering ditemukan di Cina dan Asia Tenggara.¹⁵ Insidensi KNF tertinggi di dunia dijumpai di Provinsi Guangdong yang terletak di daratan Cina bagian Selatan dengan angka kurang lebih 20-40 kasus per 100.000 penduduk.²

Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi penderita KNF yang termasuk tinggi di luar Cina yaitu menduduki urutan keempat dari seluruh keganasan. Data yang dikumpulkan oleh bagian THT Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta terdapat 1121 kasus KNF dari 6000 pasien kanker sejak tahun 1995 sampai 2005. Distribusi jenis kelamin pada penderita KNF yaitu 789 laki-laki dan 332 wanita dengan rasio 2,4 : 1.² Kasus kanker kepala dan leher di RSUP Dr. Kariadi selama 5 tahun (2001-2005) di temukan sebanyak 448 kasus, dengan insidensi tertinggi adalah kanker nasofaring dengan 112 kasus.⁴ Umur penderita KNF bervariasi mulai dari 4 sampai 91 tahun. Insidensi KNF di Cina meningkat pada umur 50 sampai 60 tahun

sedangkan di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta didapatkan kisaran umur penderita KNF pada usia 40 sampai 49 tahun.²

2.1.2 Etiologi

Penyebab karsinoma nasofaring dikarenakan faktor lingkungan, genetik dan infeksi EBV. Makanan yang mengandung garam tinggi dan makanan yang diawetkan merupakan salah satu faktor risiko KNF. Pada makanan tersebut terdapat zat nitrosamin yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan peradangan kronis pada mukosa nasofaring. Penelitian menunjukkan bahwa mengkonsumsi ikan asin pada masa kanak-kanak dapat menyebabkan terjadinya lesi genetik dan meningkatkan risiko kanker nasofaring pada usia dini. Faktor lingkungan lain penyebab KNF juga dikaitkan dengan paparan saat bekerja seperti paparan serbuk kayu, asap dan bahan kimia yang telah diakui sebagai faktor risiko peradangan kronis di nasofaring.⁵ Paparan pekerjaan tersebut meningkatkan risiko karsinoma nasofaring 2 sampai 6 kali lipat. Paparan serbuk kayu dapat menstimulasi dan terjadinya inflamasi jalan nafas kronik, berkurangnya fungsi mukosiliar, dan perubahan sel epitel mengikuti tertumpuknya debu kayu di nasofaring sehingga memicu kejadian KNF. Selain itu paparan pelarut dan pengawet pada kayu, seperti klorofenol juga memicu terjadinya KNF pada pekerja.⁶

Virus Epstein-Barr adalah virus penyebab karsinoma nasofaring.³ Hubungan infeksi EBV dan KNF pertama kali ditunjukkan berdasarkan bukti serologis bahwa pasien KNF memiliki peningkatan titer

antibodi terhadap *viral capsid antigen* EBV dan peningkatan titer *early antigen*.⁵ Pengukuran peningkatan antibodi terhadap antigen kapsid virus, kini ditetapkan sebagai dasar skrining untuk yang berisiko tinggi menderita KNF.⁶

Data penelitian di Indonesia 100 persen dari anak-anak usia 5 tahun terinfeksi EBV. Infeksi primer biasanya terjadi pada masa anak-anak, muncul dengan gejala infeksi pernafasan atas atau peradangan ringan, bahkan muncul tanpa gejala.² Di Hongkong, 80% anak terinfeksi pada umur 6 tahun, hampir 100% mengalami serokonversi pada umur 10 tahun.⁶ Infeksi EBV dimulai pada epitel orofaring dari transmisi air liur.² Selama infeksi, limfosit B merupakan target utama EBV.⁶ Virus EBV merubah submukosa limfosit B dan menyebarkan infeksi ke bagian distal permukaan epitel nasofaring.² Infeksi EBV saja tidak bisa menyebabkan KNF, karena gen seseorang, cara tubuh menghadapi infeksi juga berkontribusi dalam perkembangan KNF.¹⁶

Penelitian Di Amerika Serikat menunjukkan merokok meningkatkan risiko KNF sebanyak 2 sampai 6 kali.⁶ Asap rokok mempunyai lebih dari 4000 bahan campuran dan dalam analisis kimia diketahui telah teridentifikasi sedikitnya 50 jenis karsinogen. Karsinogen yang telah teridentifikasi diantaranya adalah tar, nikotin, polycyclic aromatic hydrocarbons, (PAHs), nitrosamines, aromatic amines, aza-arenes, aldehydes, various organic compounds, inorganic compounds seperti hydrazine dan beberapa logam serta radikal bebas.¹⁷ Sekitar 60% karsinoma nasofaring tipe I berhubungan dengan merokok sedangkan risiko karsinoma nasofaring tipe II atau III tidak berhubungan dengan merokok.⁶

2.1.3 Gejala Klinis

Gejala awal dari KNF tidak disadari oleh pasien maupun dokter, sehingga dibutuhkan pemeriksaan yang lebih teliti. Dari data yang didapatkan, kebanyakan pasien mempunyai keluhan awal berupa gangguan salah satu telinga. Gejala itu muncul beberapa bulan sebelum di diagnosis. Gejala umum yang sering muncul adalah gangguan pada hidung. Dari penelitian yang dilakukan baik pasien maupun dokter akan memberikan perhatian lebih jika sudah ada gejala pembesaran kelenjar leher.²

Gejala yang timbul pada penderita KNF yang sering ditemukan yaitu:^{2,3,15}

1. Gejala Telinga

Gejala telinga yang terjadi adalah rasa kurang nyaman, nyeri, dan tinitus. Gejala tersebut terjadi karena tempat tumbuhnya tumor berada dekat dengan muara tuba Eustachius yaitu fossa Rosenmulleri sebagai predileksi lokasi tumor dan menginfiltrasi otot-otot pembuka tuba sehingga terjadi oklusi tuba.

2. Gejala Hidung

Gangguan yang sering terjadi di hidung adalah adanya hidung tersumbat terus menerus dan keluarnya darah dari hidung (epistaksis). Hidung tersumbat disebabkan karena tumor menyumbat lubang hidung posterior dan sering mengenai hanya sebelah saja. Sekitar 70% pasien mengalami gejala epistaksis. Sewaktu menghisap dengan kuat secret dari rongga hidung atau nasofaring, bagian dorsal palatum mole bergesekan dengan permukaan

tumor, sehingga pembuluh darah dipermukaan tumor robek dan menimbulkan epistaksis.

3. Gejala mata dan saraf

Terjadi gangguan pada saraf akibat nasofaring berhubungan dengan rongga tengkorak karena pada dasar kranium terdapat beberapa foramen yang dilewati saraf kranialis. Diplopia sering dialami penderita KNF karena penjalaran melalui foramen laserum akan mengenai saraf otak ke III, IV, VI dan dapat pula ke V. KNF yang makin parah dapat juga mengenai saraf otak yang lain seperti saraf IX, X, XI dan XII jika penjalaran melalui foramen jugulare sehingga menimbulkan gangguan berupa sindrom Jackson.

4. Pembesaran kelenjar leher

Gejala yang paling sering ditemukan dan gejala ini yang membawa pasien berobat datang ke dokter. Sekitar 40% pasien datang pertama dengan gejala pembesaran kelenjar limfe leher. Benjolan yang muncul merupakan metastasis ke kelenjar leher. Lokasi tipikal metastasisnya adalah kelenjar limfe leher kelompok profunda superior koli, tetapi karena kelompok kelenjar limfe tersebut permukaannya tertutup otot sternocleidomastoid, dan benjolan tidak nyeri, maka pada mulanya sulit diketahui.

5. Metastasis jauh

Lokasi metastasis paling sering ke tulang, paru dan hati. Metastasis tulang tersering ke pelvis, vertebra, iga dan keempat ekstremitas. Manifestasi metastasis tulang adalah nyeri kontinu dan nyeri tekan setempat, lokasinya tetap, tidak berubah-ubah dan secara bertahap memberat.

2.1.4 Histopatologi

Klasifikasi gambaran histopatologi yang direkomendasikan menurut WHO pada karsinoma nasofaring terdiri dari 3 kategori yaitu:¹⁸

- Karsinoma Sel Skuamosa Berkeratinisasi (*Keratinizing Squamous Cell Carcinoma*). Merupakan karsinoma invasif dengan gambaran diferensiasi skuamosa yang jelas dengan mikroskop cahaya. Tampak jembatan interseluler atau keratinisasi pada sebagian besar tumor. Tingkat diferensiasi dibagi menjadi diferensiasi baik, diferensiasi moderat dan diferensiasi buruk. Frekuensi angka karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi pada KNF bervariasi pada setiap daerah. Dari hasil penelitian di Cina kasus WHO 1 sebesar 1-2% dan di Jepang sebanyak 13-25%.
- Karsinoma Non-Keratinisasi (*Non-Keratinizing Carcinoma*). Tipe ini dibagi menjadi dua yaitu diferensiasi (*differentiated*) dan tidak diferensiasi (*undifferentiated*). Apabila dijumpai kedua subtipe dalam satu spesimen maka dapat diklasifikasikan sesuai dengan gambaran subtipe yang mendominasi, atau dapat disebut sebagai karsinoma non-keratinisasi dengan kedua subtipe. WHO tipe 2 tipe lebih sensitif dari pada WHO 1. Penelitian di Cina menunjukkan angka kasus WHO 2 sebanyak 95%.
- Karsinoma sel skuamosa basaloid (*Basaloid Squamous Cell Carcinoma*). Sel-sel basaloid berukuran kecil dengan inti

hiperkromatin, tidak dijumpai anak inti dan sitoplasma sedikit. Tumbuh dalam pola solid dengan konfigurasi lobular.

2.1.5 Stadium

Penetapan stadium sangat penting untuk mengevaluasi prognosis dari tumor ganas yang terjadi dan untuk menentukan langkah pengobatan yang akan diambil. Sistem TNM UICC (Union International Centre le Cancer) sering digunakan untuk menentukan stadium di seluruh dunia dan beberapa kali mengalami revisi.¹⁹ Penetapan stadium yang digunakan di Amerika Serikat adalah sistem TNM berdasarkan AJCC (The American Joint Committee on Cancer) yang juga mengalami beberapa revisi. Sistem TNM AJCC yang digunakan sekarang adalah AJCC edisi ke tujuh.²⁰

Stadium KNF berdasarkan AJCC edisi ke tujuh :²⁰

Stadium T (ukuran/luas tumor)

T0 : Tidak ada kanker dilokasi primer

T1 : Tumor terletak atau terbatas di daerah nasofaring

T2 : Tumor meluas ke jaringan lunak orofaring dan atau ke kavum nasi

T2a : Tanpa perluasan ke ruang parafaring

T2b : Dengan perluasan ke parafaring

T3 : Tumor menyebrang ke struktur tulang dan/atau sinus paranasal

T4 : Tumor menyebrang ke struktur tulang dan/atau melibatkan saraf

Kranial, hipofaring, fossa intratemporal atau orbita.

Limfonodi regional (N)

N0 : Tidak ada metastasis ke limfonodi regional

N1 : Metastasis unilateral dengan nodus ≤ 6 cm di atas fossa
supraklavikula

N2 : Metastasis bilateral dengan nodus ≤ 6 cm di atas fossa supraklavikula

N3 : Metastasis bilateral dengan nodus > 6 cm meluas sampai ke fossa
supraklavikula

Metastasis jauh (M)

M0 : Tidak ada metastasis jauh

M1 : Metastasis jauh

Tabel 1. Stadium Nasofaring²⁰

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

2.1 Terapi

2.2.1 Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi pada karsinoma nasofaring. Radioterapi adalah terapi standar pada stadium awal KNF yang menggunakan megavoltage dan diatur menggunakan komputer.³ Radioterapi menggunakan sinar X bertegangan tinggi untuk mengionisasi oksigen di jaringan sehingga oksigen bebas dari produksi radikal dan kematian tumor.²¹ Pemilihan radiasi sebagai terapi pada stadium awal KNF didasarkan karena secara histopatologis kebanyakan (75%-95%) KNF dari jenis karsinoma *undifferentiated* (WHO tipe 3) dan karsinoma non keratinisasi (WHO tipe 2)

yang sangat radiosensitif dan dikarenakan letak nasofaring yang berada didasar tengkorak sehingga pembedahan sangat sulit untuk dilakukan.⁷

Radioterapi KNF dapat diberikan dengan 2 cara yaitu radiasi eksternal (teleterapi) dan radiasi internal (brakiterapi). Perangkat radiasi brakiterapi ditempatkan didalam dan dekat dengan targetnya. Sedangkan perangkat radiasi teleterapi berada jauh dari target radiasi.²² Brakiterapi menggunakan dosis yang cukup tinggi yang diberikan pada daerah tumor primer nasofaring dan disekitar daerah perluasannya.⁷ Brakiterapi memiliki keuntungan yaitu tidak menimbulkan efek bagi sel-sel sehat yang berada disekitarnya, durasi pengobatan yang lebih pendek dan adanya distribusi dosis yang baik terhadap tumor.²³

Sinar X yang digunakan pada radioterapi pada KNF dipancarkan oleh pesawat Cobalt 60 atau menggunakan Linac (*Linear Accelerators*) 4-6MeV.²⁴ Penderita KNF stadium awal dengan ukuran tumor T1 dan T2 dosis radiasi diberikan sebesar 200-220cGy setiap fraksi, diberi 5 kali dalam seminggu sampai tercapainya dosis total selama 6 minggu. Dosis 7000-7500 cGy diberikan pada kasus KNF dengan tumor T3 dan T4. Bila tidak ada metastasis di kelenjar getah bening leher diberikan dosis sekitar 4000 - 5000 cGy dalam empat atau empat setengah minggu, sedangkan bila ada pembesaran kelenjar getah bening di leher diberikan radiasi yang dosisnya sama dengan tumor primernya (6000-7500 cGy).⁷

Radioterapi adalah terapi yang menggunakan sinar pengion. Sinar pengion dapat menimbulkan terjadinya perubahan struktur molekul biologis.

Perubahan biologis yang sering dihubungkan dengan efek radioterapi adalah DNA. Jika sinar pengion mengenai DNA sel kanker akan menimbulkan kematian bagi sel kanker dan menimbulkan efek bagi sel-sel sehat disekitarnya.²² Dari penelitian ditemukan bahwa terdapat perbedaan angka harapan hidup 5 tahun pada penderit KNF dengan berbagai stadium yang mendapatkan terapi radioterapi. Pada penderita KNF stadium I dan II ditemukan angka harapan hidup 5 tahun sebesar 93,3% dan 74,7%. Sedangkan pada stadium III dan IV ditemukan angka harapan hidup sebesar 16,5-32%. Dengan data tersebut jelas bahwa tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan meningkat tajam dengan mendeteksi dan mengobati kasus karsinoma nasofaring dengan radioterapi pada stadium awal.²⁴

2.2.2 Kemoterapi

2.2.2.1 Mekanisme Kerja

Kemoterapi adalah terapi dengan menggunakan obat sitostatika untuk membunuh sel kanker yang diberikan melalui oral atau intravena. Karsinoma nasofaring biasanya sangat sensitif terhadap kemoterapi.^{11,25} Penggunaan kemoterapi untuk tumor ganas digunakan untuk memberantas kanker sistemik dan meningkatkan penanganan secara lokoregional seperti halnya radioterapi dan pembedahan. Kemoterapi juga dapat digunakan untuk mengurangi resiko terjadinya metastasis jauh.²⁵

Keberhasilan kemoterapi tergantung dari beban tumor, kemampuan responsif tumor dalam menanggapi kemoterapi dan jumlah sel yang resisten

terhadap kemoterapi. Obat kemoterapi yang efektif harus menjadi racun bagi tumor dari pada jaringan normal. Obat kemoterapi dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori berdasarkan mekanisme kerja.^{15,25}

Tabel 2. Beberapa pilihan obat kemoterapi²⁵

Golongan sitostatika	Contoh sitostatika
<i>Alkylating agent</i>	<i>Nitrogenmustard, cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, nitroureas, cisplatin</i>
<i>Antimetabolites</i>	<i>Methotrexate, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside, hydroxyurea, gemcitabine</i>
<i>Natural product</i>	
<i>Vinca alkaloids</i>	<i>Vincristine, vinblastine, vinorelbine</i>
<i>Antibiotics</i>	<i>Doxorubicin, bleomycin, dactinomycin, mitomycin C, etoposide</i>
<i>Taxanes</i>	<i>Paclitaxel, docetaxel</i>
<i>Topoisomerase I</i>	<i>Irinotecan, topotecan inhibitor</i>
<i>Hormones</i>	<i>Tamoxifen, leuprolide</i>

Kelemahan kemoterapi adalah sering menimbulkan efek samping berupa rambut rontok, hemoglobin, trombosit, sel darah putih berkurang, tubuh lemah, merasa lelah, sesak napas, mual, muntah, nyeri pada perut dan diare. Efek samping itu muncul karena obat-obatan kemoterapi sangat kuat. Obat

kemoterapi tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel yang membelah dengan cepat, seperti sel rambut, sumsum tulang belakang, kulit, mulut dan tenggorokan serta saluran pencernaan.²⁶

2.2.2.2 Pola pemberian

Kemoterapi bisa diberikan secara tunggal atau bisa diberi bersamaan dengan bedah atau radioterapi. Ada tiga cara pemberian kemoterapi, (1) *neoadjuvant* yaitu kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan radioterapi atau pembedahan, (2) *adjuvant* yaitu kemoterapi yang diberikan setelah tindakan radioterapi dan pembedahan, dan (3) *concurrent* yaitu kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radiasi. Manfaat menggunakan kombinasi kemoterapi adalah dapat membunuh sel kanker secara maksimal, interaksi obat lebih luas terhadap sel tumor dan dapat mencegah terjadinya resistensi obat.²²

a. Kemoterapi *neoadjuvant*

Kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF digunakan untuk mengurangi besarnya tumor sebelum radioterapi. Keuntungan pemberian kemoterapi *neoadjuvant* adalah karena *vascular bed* tumor masih intak sehingga pencapaian obat menuju massa tumor masih optimal. Kerugian kemoterapi *neoadjuvant* adalah tumor dapat terus membesar bila tidak responsif terhadap kemoterapi tersebut, *status performance* menurun akibat timbulnya efek samping yang berat dan tertundanya jadwal radioterapi.⁷

b. Kemoterapi *concurrent*

Kemoterapi *concurrent* adalah pemberian kemoterapi secara bersamaan dengan radioterapi. Kemoradiasi ini dapat membunuh sel kanker yang sensitif terhadap kemoterapi dan mengubah sel kanker yang resisten menjadi lebih sensitif.⁷ Kemoradiasi *concurrent* memberikan efek aditif dan sinergis. Namun kemoradiasi ini dapat menimbulkan efek samping berupa mukositis, leukopeni dan infeksi berat. Kemoradiasi *concurrent* biasanya menggunakan kemoterapi tunggal dengan dosis rendah agar dapat mengurangi efek samping kemoradiasi.^{7,11}

c. Kemoterapi *adjuvant*

Kemoterapi *adjuvant* adalah kemoterapi yang diberikan setelah radioterapi atau setelah operasi radikal. Kemoterapi ini bertujuan untuk mengurangi metastasi jauh setelah radioterapi.¹¹ Dari penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al* dengan pemberian kemoterapi *adjuvant* berhasil meningkatkan angka harapan hidup (31,8%) dan mengurangi metastasis jauh setelah radioterapi pada penderita KNF yang diikuti atau tidak diikuti dengan kemoterapi *neoadjuvant* atau *concurrent*.²⁷

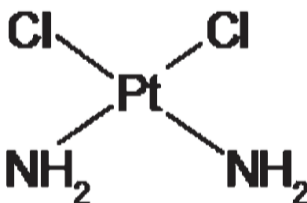
2.2.2.3 Obat-obat kemoterapi

Golongan platinum merupakan regimen yang sering digunakan terutama cisplatin. Kemoterapi kombinasi menggunakan golongan platinum

dianggap sebagai pengobatan standar untuk pasien dengan kasus berulang dan mengalami metastasis.²⁸

a. Cisplatin

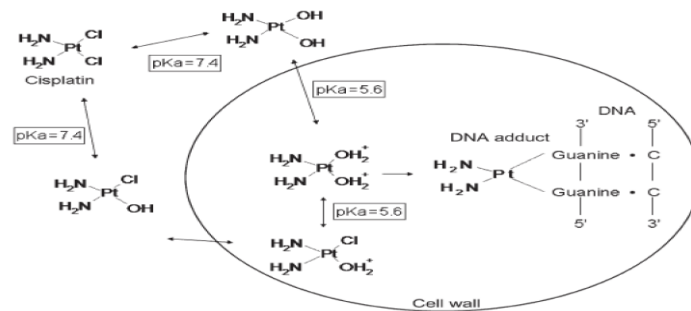
Cisplatin merupakan obat utama yang sering dipakai pada terapi kanker kepala dan leher. Cisplatin adalah molekul platinum (Pt) inorganik berbentuk segi empat yang terdiri dari atom inti Pt divalen (II) memiliki cis ligand yang terdiri dari dua atom klorin atau golongan amin.²⁹



Gambar 1. Struktur kimia cisplatin²⁹

Aktivitas cisplatin ditentukan oleh reaksi hidrolisis yaitu digantikannya *ligand ion chlorida* dengan senyawa air atau hidroksil. Komponen *platinum*, kedua ion klorida yang menempel pada platinum (Pt) akan digantikan oleh senyawa air kemudian terikat pada 2 sisi DNA pada reaksi hidrolisis, jika kedua senyawa hidroksil menempel pada kedua sisi rantai DNA yang sama maka disebut sebagai *DNA adduct*, jika menempel pada sisi rantai DNA yang berbeda disebut sebagai *DNA cross-link*. Cisplatin dapat menempel pada semua DNA tetapi memiliki kecenderungan menempel pada posisi *N-7 adenin* dan *guanin* karena tingginya *nucleophilicity* sisi N-7 rantai purin ini.

Bentuk *adduct* dan *cross-link* ini akan menghambat replikasi dan repair DNA pada sel mamalia.²⁹



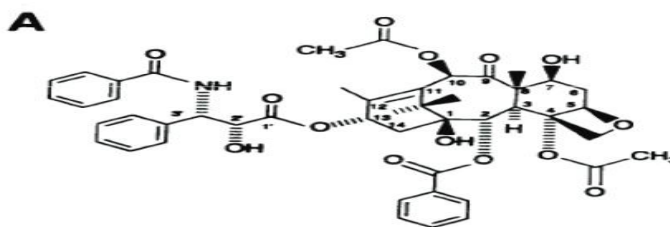
Gambar 2. Reaksi hidrolisis dan pembentukan ikatan Pt dengan N-7 guanin dikedua rantai DNA²⁹

Cisplatin diberikan selama 2-6 jam dengan dosis 60-120mg/m². Untuk dosis terapi tunggal berkisar 60-120 mg/m² yang diberikan setiap 3-4 minggu dengan repon parsial sekitar 15-30%. Efek samping cisplatin meliputi mual, muntah, neurotoksik perifer, ototoksik dan mielosupresi yang terjadi setelah diberi beberapa kali kemoterapi. Efek toksik pada renal merupakan efek yang terbesar, termasuk terjadinya azotemia ringan sampai sedang dan kebocoran elektrolit khususnya magnesium dan potassium. Karena efek toksik cisplatin, sekarang telah dikembangkan analog obat untuk mempertahankan efek antitumor dan efek toksik.²⁵

b. Paclitaxel

Paclitaxel adalah salah satu obat yang aktif terhadap kanker kepala dan leher. Paclitaxel merupakan golongan Taxan yang digunakan dalam kemoterapi kanker. Paclitaxel diisolasi dari kulit kayu pohon cemara *Yew*

*Pasifik, Taxus brevifol.*²⁵ Paclitaxel memiliki struktur kimia $C_{47}H_{51}NO_{14}$, memiliki berat molekul 853,9, bersifat lipofilik, tidak larut air dan larut pada suhu 216-217⁰.³⁰ Paclitaxel memiliki fungsi sebagai *mitotic spindle poison* dengan cara menstabilkan tubulin dan menghambat mikrotubulus. Kondisi ini terjadi karena tidak adanya microtubule-associated protein (MAPs) dan guanosine triphosphate (GTP).³¹



Gambar 3. Struktur kimia paclitaxel²⁴

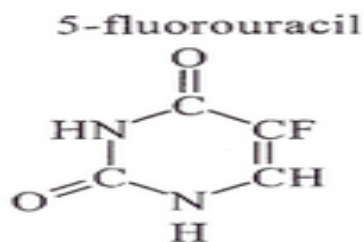
Farmakokinetik dari paclitaxel ditandai dengan proses bifasik yang berlangsung 20 menit dan 6 jam. Konsentrasi paclitaxel dalam plasma segera meningkat dan distribusikan ke jaringan serta dieleminasi. Proses distribusi ke jaringan berlangsung lebih efektif dengan dosis rendah (≤ 175 mg/m² selama kurang dari 3 jam) dibandingkan dosis tinggi (≥ 175 mg/m² selama kurang dari 3 jam). Pada manusia konsentrasi puncak plasma tercapai pada 3 sampai 96 jam.²²

Metabolisme paclitaxel terjadi di hepar melalui metabolisme oksidase oleh sitokrom P450 yang kemudian mengalami metabolisme di empedu. Sekitar 71% di ekskresi melalu feses setelah 5 hari dan ekskresi diginjal sekitar 14%.²²

Mielosupresi dan neutropeni merupakan efek samping dari paclitaxel. Onset neutropeni pada hari ke 8 sampai 10 dan pulih kembali setelah hari ke 15 sampai 21. Reaksi hipersensitivitas sering terjadi pada pemberian paclitaxel seperti dispnea, urtikaria, dan hipertensi. Reaksi tersebut muncul setelah 10 menit pemberian awal dan jarang terjadi setelah pemberian kedua. Biasanya reaksi akan hilang setelah diberikan terapi tambahan dengan antihistamin, cairan dan vasopresor. Pemberian dosis paclitaxel dibawah 200mg/m² pada 3 atau 24 jam setiap 3 minggu atau dibawah 100mg/m² setiap 1 minggu menimbulkan efek neurotoksik yang lebih ringan atau sedang. Efek samping yang lain yaitu cardiac toksik, gastrointestinal dan alopesia.²²

c. 5-Flourouracyl (5FU)

5FU adalah obat dari analog pyrimidine yang merupakan golongan Antimetabolit. 5FU bekerja pada fase S spesifik dan dapat diaktivasi melalui 2 jalur utama intraseluler yaitu (1) fosforilasi sekuensial dan penggabungan ke dalam RNA. (2) aktivasi terhadap 5-fluorodeoxyuridine monofosfat dengan memblok enzim timidilat sintase dan memblok konversi uridin menjadi senyawa timidin. Sel yang kehilangan timidin tidak mampu mensintesis DNA.²⁵ 5FU yang dikonversikan menjadi 5-flourouridine-5' –triphosphate (FUTP) yang kemudian digabungkan ke dalam sel RNA menimbulkan gangguan pada pengolahan RNA dan terjemahan mRNA.³¹



Gambar 4. Struktur kimia 5 FU ³²

Flourouracil biasanya diberikan melalui intravena dan mempunyai waktu paruh yang pendek yaitu sekitar 15 menit. Pemberian tidak diberikan melalui oral karena bioavailabilitas yang rendah akibat tingginya pemecahan enzim dihidropirimidin dehidrogenase dimukosa usus.³¹ Konsentrasi dan durasi obat 5-FU perlu diperhatikan. Konsentrasi tinggi obat secara umum yang berefek sitotoksik yaitu diatas 100 umol/L dengan durasi pemaparan kurang dari 6 jam dan konsentrasi 1-10 umol/L sampai lebih dari 72 jam. Volume distribusi berkisar 13-18 L/8-11 l/m²) setelah bolus IV dengan dosis 370-720 mg/m².³²

Efek samping yang sering terjadi adalah mielosupresi, mukositis, dermatitis, diare dan cardiac toksik. Pada penderita kanker kepala dan leher yang menggunakan obat tunggal secara bolus intravena memiliki tingkat respon kurang dari 13%.²⁵

2.3 Respon Terapi

Keberhasilan terapi KNF dapat dinilai dari respon klinis terapi. Respon klinis dapat dinilai minimal 4 minggu setelah menyelesaikan terapi

dengan dasar pengukuran kelenjar limfe leher dan tumor primer kepala leher. Pada tahun pertama pemantauan dilakukan setiap 1-3 bulan, tahun kedua setiap 2-6 bulan, tahun ketiga sampai lima setiap 4-8 bulan dan tahun kelima dan seterusnya setiap 12 bulan. Penilaian keberhasilan terapi KNF dapat diketahui berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, nasofaringoskopi dan radiologi.¹¹

Menurut WHO ada empat kriteria penilaian respon klinis yaitu (1) CR/*Complete Response* (massa menghilang 100%), (2) PR/*Parsial Response* (massa mengecil lebih dari 50%), (3) SD/*Stabil Disease* (pengecilan kurang dari 25% atau tetap) dan (4) PD/*Progresif Disease* (massa semakin besar >25% atau timbulnya lesi baru).¹²

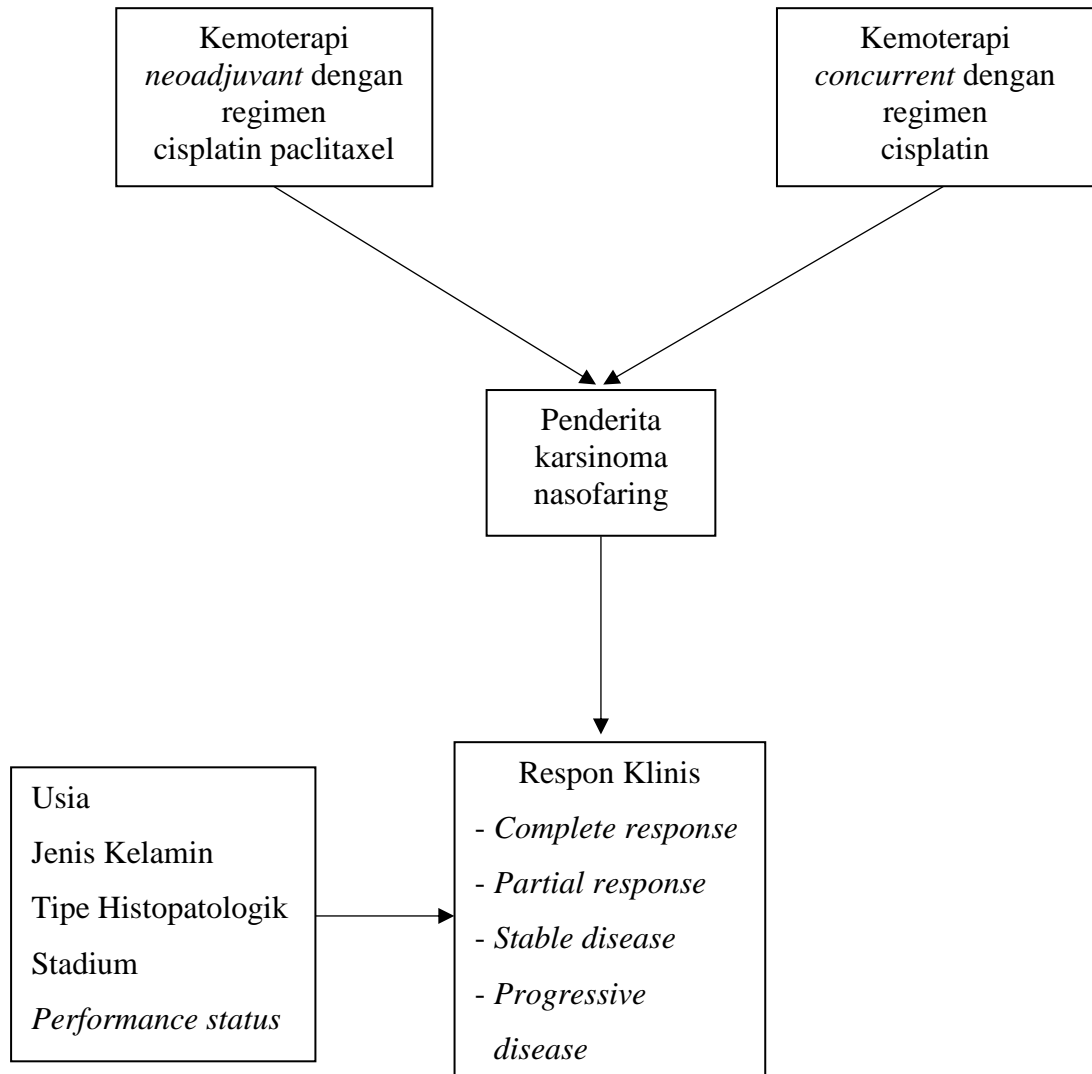
Marliyawati (2012) melakukan penelitian pada pasien yang diberi kemoterapi *neoadjuvant* dengan regimen platinum-based selama 3 siklus dengan pasien yang diberi regimen platinum-based selama lebih dari 3 siklus. Pada kelompok yang mendapat 3 siklus ditemukan respon positif pada kelenjar limfe leher sebesar 67,4% (CR 30,5% dan PR 36,9%) dan respon positif pada tumor primer nasofaring sebesar 50% (CR 11,9% dan PR 38,1%), sedangkan pada kelompok yang lebih dari 3 siklus ditemukan respon positif pada kelenjar limfe leher sebesar 78,4% (CR 56,8% dan PR 21,6%) dan respon positif pada tumor primer nasofaring sebesar 62,5% (CR 23,9% dan PR 38,6%).⁹

Mostafa *et al* melakukan penelitian pada pasien yang diberikan kemoterapi *neoadjuvant* yang diikuti dengan *concurrent* dengan pasien yang diberikan kemoterapi *concurrent* saja. Paclitaxel 175 mg/m² dan cisplatin 80 mg/m² diberikan pada kemoterapi *neoadjuvant* setiap 3 minggu selama 3

siklus. Sedangkan kemoterapi *concurrent* dengan cisplatin 20 mg/m² diberikan dalam 5 hari diulang setiap 3 minggu selama radioterapi. Setelah 3 siklus *neoadjuvant* diberikan, didapatkan hasil respon objektif berupa respon komplit sebesar 19% dan setelah kemoradiasi selesai didapatkan respon komplit sebesar 70%. Dari penelitian tersebut juga didapatkan tidak ada faktor-faktor yang mempengaruhi respon terapi jika dihubungkan dengan umur, jenis kelamin, *performance status*, histopatologi WHO dan stadium.³³

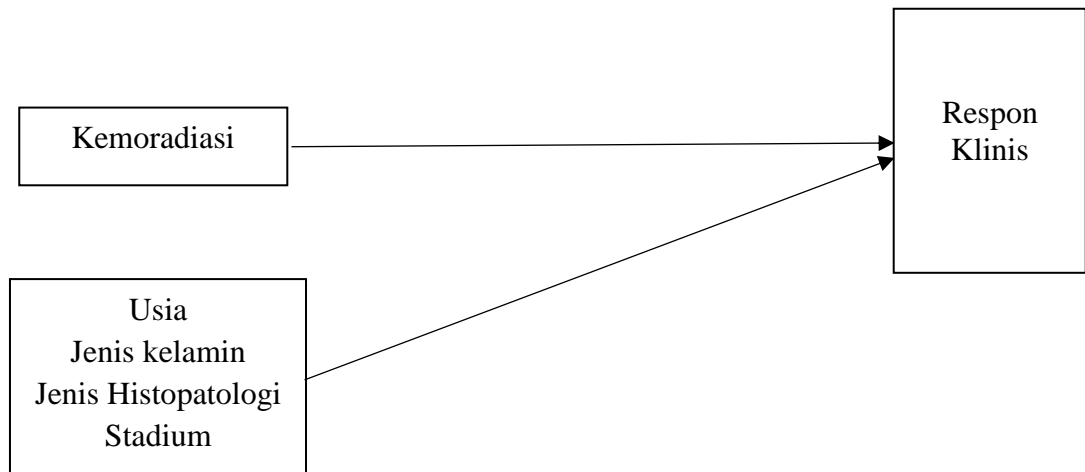
Xu *et al* melakukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang meningkatkan angka ketahanan hidup 5 tahun pada penderita karsinoma nasofaring. Penderita KNF diberi kemoterapi *neoadjuvant* cisplatin - 5FU 2 sampai 3 siklus yang dilanjutkan dengan radiasi dan hanya diberi radioterapi saja. Hasil yang didapatkan adalah jenis kelamin, usia, anemia, stadium (T,N,M), penundaan terapi dan kemoterapi mempengaruhi angka harapan hidup 5 tahun pada penderita yang diberi kemoterapi *neoadjuvant* diikuti dengan radioterapi dibandingkan dengan radioterapi saja.³⁴

2.4 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Respon klinis pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi cisplatin *concurrent* lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi *neoadjuvant*.