



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

Peran Radiasi Eksterna pada Tata Laksana Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma

Mirna Primasari, Sri Mutya Sekarutami

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima : Mei 2013
- Disetujui : Juni 2013

Alamat Korespondensi:
Dr. Mirna Primasari
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Jakarta
E mail:
mirnaprimasari.md@gmail.com

Radioterapi identik dengan terapi pada penyakit-penyakit keganasan, yang juga dapat digunakan untuk terapi pada penyakit non keganasan. Radiasi eksterna pada penyakit non keganasan cenderung diabaikan dan dilupakan karena masih banyak pilihan terapi lainnya, meskipun demikian ternyata perannya untuk beberapa penyakit non keganasan amatlah penting untuk kita ketahui. *Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma* (JNA) merupakan salah satu contoh kasus penyakit non keganasan yang membutuhkan terapi radiasi eksterna, baik sebagai tindakan yang bertujuan kuratif definitif maupun paliatif.

Kata kunci: Radiasi Eksterna, *Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma*

Radiotherapy is usually identical with therapy for malignancy, which is also useful for some non malignancy diseases. The radiation therapy for non malignancy tends to be overlooked and forgotten because there are so many other options other than radiation, despite that in some cases or conditions, radiation therapy has a key role that we have to know. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is one of the non malignancy cases which radiation therapy plays part in, whether for curative definitive intent or palliative.

Keywords: external beam radiotherapy, non malignancy, juvenile nasopharyngeal angiofibroma

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Terapi radiasi untuk penyakit non keganasan pertama kali dipelopori oleh Sokoloff pada tahun 1898 dan diterima penggunaannya di Eropa, meskipun belum diakui oleh Amerika dan dunia internasional. Tren terapi radiasi pada non keganasan muncul kembali dan telah diakui dapat menjadi modalitas terapi yang sangat efektif. Penggunaan radioterapi dapat dibenarkan untuk pertumbuhan invasif dan agresif dari tumor jinak seperti tumor desmoid, kehilangan fungsional dan faktor kosmetik seperti pada keloid dan orbitopati endokrin, atau yang mengancam nyawa seperti hemangioma hepar dan angiofibroma juvenilis. Banyak penyakit non keganasan memiliki dampak yang besar terhadap kualitas hidup pasien, terutama bila tidak ada lagi modalitas terapi yang dapat digunakan, gagal, atau menyebabkan lebih banyak efek samping. Radiasi eksterna secara umum bukan terapi lini pertama untuk terapi non keganasan, tetapi dapat diterima jika me-

ng ada pertimbangan atau rasionalisasi dari terapi tersebut.^{1,2}

Mempertimbangkan penggunaan radiasi eksterna sebagai terapi pada penyakit non keganasan bukanlah hal yang mudah. Faktor-faktor yang harus dipertimbangkan kurang lebih sama dengan terapi pada keganasan: tujuan terapi, indikasi, evaluasi untuk kemungkinan pilihan terapi lain, mempertimbangkan kerugian/risiko radiasi dengan keuntungan terapi, persetujuan interdisipliner untuk penggunaan terapi radiasi, serta pemberian terapi secara *lege artis* dan kontrol jangka panjang untuk penilaian hasil serta efek samping terapi.³

Tinjauan Pustaka

Istilah "*Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma*" pertama kali digunakan oleh Chaveau pada tahun 1906.^{4,5} *Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma* (JNA)

adalah lesi dengan vaskularisasi banyak, tidak berkapsul, serta berasal dari jaringan mesenkimal. Kompresi ke jaringan normal di sekitarnya menghasilkan pseudokapsul dari jaringan fibrosa. Sifat dari JNA adalah jinak dan secara histopatologis terdiri dari stroma jaringan penyanggung dan matriks pembuluh darah yang strukturnya berdilatasi. Komponen pembuluh darah pada JNA minim unsur muskular pada lapisannya sehingga cenderung rapuh dan mudah berdarah.⁵ Meskipun jinak dan tumbuh dengan lambat, tumor ini memiliki sifat yang agresif lokal serta dapat menyebabkan destruksi tulang luas, perdarahan intrakranial, deformitas wajah, epistaksis berat serta kebutaan.⁶

1. Insidens

Kejadian JNA kurang lebih 0,05% - 0,5% dari semua tumor kepala leher dan merupakan tumor yang sering terdapat di daerah nasofaring. Pada umumnya terjadi pada anak laki-laki usia remaja/ muda. Usia rata-rata diagnosis adalah pada usia 15 tahun.⁵⁻⁹

Insidensi umum JNA kurang lebih 1:150.000.¹² Kejadian dominan pada remaja laki-laki atau laki-laki dewasa muda usia 10-24 tahun.⁴ Beberapa kasus meskipun sangat jarang, terjadi pada laki-laki di atas usia 25 tahun dan pada beberapa remaja perempuan.¹⁰

2. Etiologi dan histopatogenesis

Etiologi dari JNA masih sulit dipahami. Penelitian membuktikan bahwa tidak ada hubungan antara virus Epstein-Barr dan Human Herpes-8 dengan kejadian JNA.¹¹ Selektivitas jenis kelamin dari JNA dan usia insidensi yang relatif muda memberi kesan keterlibatan hormon.¹² Kelainan hormon telah dilaporkan pada pasien dengan JNA, reseptor androgen dan estrogen ditemukan pada jaringan tumor, namun keterlibatan hormon tersebut masih kontroversial.¹² Penelitian-penelitian terbaru kini ditujukan untuk menganalisis perubahan genetik dan molekuler, tetapi etiologi dan patogenesisnya masih belum diketahui hingga kini.^{10,12}

Penelitian imunohistokimia baru-baru ini menunjukkan bahwa *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dengan *Hypoxia Inducible Factor* (HIF-1) sebagai komponen regulator transkripsi dan faktor proangiogenik terdapat di sel stroma JNA, mendukung teori bahwa pertumbuhan pembuluh darah dikendalikan oleh faktor pertumbuhan yang berasal dari unsur stromal.^{10,12}

Adanya mutasi b-catenin pada JNA dan ekspresi b-catenin nuklear pada nukleus dari sel stromal menimbulkan hipotesis bahwa komponen stromal adalah kunci dari elemen neoplastik pada JNA.

Analisis genetik JNA mengklarifikasi beberapa teori tentang abnormalitas genetik dan membuktikan adanya peran hormon androgen pada JNA. Kehilangan sebagian atau seluruh kromosom Y serta didapatkannya gen *Androgen Receptor* (AR) sehubungan dengan

penambahan jumlah kromosom X, sangat mendukung proses patofisiologis JNA yang berhubungan dengan androgen sementara b-catenin berfungsi sebagai protein koaktivator dari reseptor androgen. Teori tersebut ditambah dengan efek mutasi gen b-catenin yang meningkatkan ekspresi AR telah menjadi bagian penting dari penjelasan kejadian JNA pada laki-laki muda. Meskipun demikian, bagaimana JNA berawal, mekanisme sifat yang bifasik (komponen stromal dan vaskuler) – apakah hanya satu komponen saja yang berperan terhadap pertumbuhan sementara yang lain hanya *bystander* ataukah keduanya berproliferasi dan tumbuh bersama, serta insidensi pada laki-laki; hingga saat ini belum ada teori yang pasti.¹⁰

3. Gejala Klinis

Gejala utama tersering adalah obstruksi nasal, yaitu pada 90% dari pasien serta epistaksis spontan berulang sekitar 60%.^{4,5}

Gejala-gejala lain yang mungkin dapat timbul adalah keluar cairan dari hidung, nyeri, sinusitis, gangguan di telinga seperti otitis media dan gangguan pendengaran.⁴

Ketika terdapat ekstensi lokoregional ke dasar kranium, dapat terjadi deformitas wajah, proptosis, dan defisit nervus kranialis. Jafek, dkk.⁵ melaporkan kejadian proptosis mencapai 20% dan neuropati kranial pada 33% dari 15 pasien dengan JNA yang melibatkan fossa kranium media. Umumnya, gejala baru mulai muncul kurang lebih 6-7 bulan sampai dengan 1 tahun.^{4,6}

Pada pemeriksaan fisik, selain khas dari segi usia dan jenis kelamin, dapat juga ditemukan sekresi mukopurulen pada rongga hidung, massa berwarna kemerahan, licin dan berbentuk bulat di daerah nasofaring, palatum molle sering terdorong ke arah inferior.⁶

4. Diagnosis

Diagnosis secara klinis agak sulit dibedakan dengan tumor sinonasal lainnya, dan sering terabaikan. Diagnosis diferensial dari JNA antara lain: hemangioma, polip khaona, karsinoma nasofaring, polip angiomatosa, kista nasofaring, hemangioperisitoma, rhabdomyosarkoma, khordoma.

Pada kasus karsinoma limfoepitelial rongga hidung, dilaporkan menyerupai angiofibroma juvenilis baik dari gejala klinis maupun gambaran radiologis, sehingga hanya dapat dibedakan setelah dilakukan pemeriksaan patologi anatomi pasca tindakan pembedahan.¹³

Biopsi transnasal pada kecurigaan JNA tidak dianjurkan karena akan mencetuskan perdarahan dengan cepat. Pemeriksaan penunjang dengan CT dan MRI adalah pemeriksaan penunjang utama dalam menegakkan

diagnosis.⁶ CT lebih superior untuk mengevaluasi struktur tulang dari dasar tengkorak, termasuk melihat erosi tulang, lebih spesifik untuk kedalaman invasi pada tulang sfenoid sebagai prediktor utama dari rekurensi ataupun residu dari tindakan operatif.⁴

Diagnosis dengan CT pada potongan koronal akan menunjukkan adanya massa jaringan lunak pada rongga nasal posterior bersamaan dengan pembesaran foramen sfenopalatina dan erosi batas tulang posterior. Gambaran khas JNA disebut juga dengan tanda Holman-Miller, adalah melengkungnya dinding maksillaris posterior ke arah anterior sehubungan adanya massa di rongga pterygomaksillaris yang terlihat pada potongan aksial.⁶

Pemeriksaan MRI digunakan untuk evaluasi tambahan mengenai batas tumor dengan jaringan lunak sekitarnya serta mengevaluasi adanya ekstensi ke sinus kavemosus ataupun intrakranial.⁶

Rekurensi dan tumor residu paling baik dilihat dari MRI. Konfirmasi mengenai diagnosis JNA juga dapat dilakukan dengan angiografi, yang juga sekaligus dapat berfungsi sebagai terapi dengan metode embolisasi. Dengan pemeriksaan angiografi dapat terlihat suplai darah spesifik pada tumor.



Gambar 1. Tanda Holman-miller⁶

Cabang distal dari Arteri maksillaris interna, yang bercabang dari A.karotis eksterna, adalah pembuluh darah utama yang menyediakan suplai darah pada JNA.²²

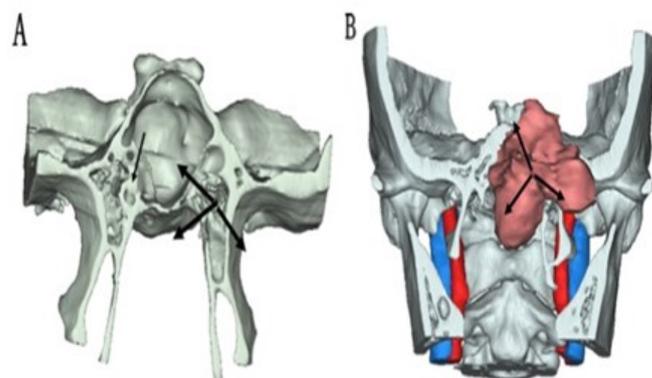
Pemeriksaan MRI digunakan untuk evaluasi tambahan mengenai batas tumor dengan jaringan lunak sekitarnya serta mengevaluasi adanya ekstensi ke sinus cavernosus ataupun intrakranial.⁶

Rekurensi dan tumor residu paling baik dilihat dari MRI. Konfirmasi mengenai diagnosis JNA juga dapat dilakukan dengan angiografi, yang juga sekaligus dapat berfungsi sebagai terapi dengan metode embolisasi. Dengan pemeriksaan angiografi dapat terlihat suplai darah spesifik pada tumor. Cabang distal dari Arteri maksillaris interna, yang bercabang dari arteri karotis eksterna, adalah pembuluh darah utama yang menye-

diakan suplai darah pada JNA.²² Tetapi, saat tumor bertambah besar, suplai juga didapatkan dari cabang-cabang A.karotis interna ipsilateral serta A.karotis eksterna kontralateral.⁴

JNA merupakan tumor jinak yang invasif, meskipun awalnya timbul perdebatan mengenai pola penyebaran dan lokasi timbulnya JNA. Awalnya JNA dianggap berasal dari nasofaring, tetapi dari teori dan penelitian ternyata JNA berasal dari kanalis pterygoid kemudian menyebar melalui foramen sfenopalatina, sinus sfenoid, dan fossa pterygopalatina, kemudian ke daerah-daerah lain yang berdekatan melalui ketiga jalur tersebut. Kanalis pterygoid menghubungkan foramen lacerum dengan fossa pterygopalatina.⁷

Pemahaman mengenai pola penyebaran ini penting terutama untuk terapi dan mencegah rekurensi. Untuk lebih jelasnya mengenai pola invasi dari JNA, dapat dilihat di gambar berikut (Gambar 2 dan 3).

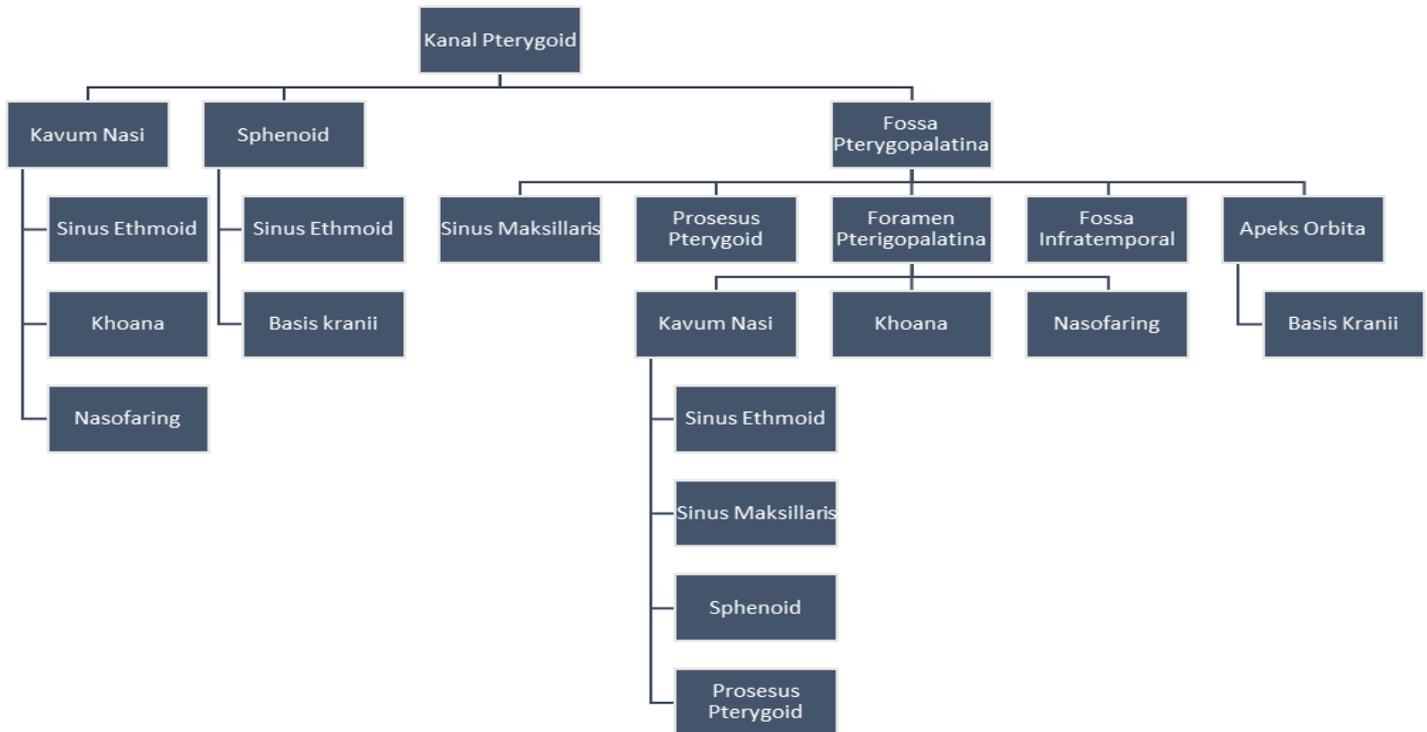


Gambar 2.A. Panah kecil adalah kanalis pterygoid normal B. Massa di kanalis pterygoid menyebar melalui 3 jalur utama, tampak pembesaran kanalis pterygoid.⁶

Beberapa sistem staging telah diusulkan, namun hingga saat ini belum ada satupun yang menjadi standar universal. JNA diklasifikasikan berdasar dari ekstensi tumor dan ekstensi intrakranial.⁷

Carillo dkk.,¹⁴ juga mengusulkan suatu sistem *staging* berdasarkan pola penyebaran dan ukuran. Sistem tersebut memprediksikan faktor prognostik dan rekurensi yang mungkin terjadi. Sistem *staging* yang sering digunakan adalah Andrews (modifikasi dari Fisch), Chandler, dan Radkowsi (modifikasi dari Session). Sistem Andrews dapat dilihat pada Tabel 1, sementara perbandingan berbagai *staging* dapat dilihat pada Tabel 2.

Onerci dkk.,¹⁵ mengusulkan *staging* dengan sistem yang diperbarui mengingat klasifikasi sebelumnya tidak memasukkan semua aspek dari ekstensi tumor, sebagai contoh fossa pterygomaksillaris merupakan daerah awal invasi JNA, sehingga dimasukkan ke Stadium I, yang mana pada klasifikasi Andrews adalah Stadium 2 dan pada Chandler menjadi Stadium 3.



Gambar 3. Jalur invasi dari JNA⁷

Staging baru yang diusulkan ini berdasarkan kepada pemahaman bahwa semua tumor stadium I dapat diangkat secara total dengan risiko rekurensi sangat rendah. Stadium II berhubungan rekurensi rendah ketika teknik operatif yang baik dilakukan. Stadium III memiliki risiko rekurensi lebih tinggi dan derajat ekstensi intrakranial harus ditentukan dengan tepat dan hati-hati. Stadium IV memerlukan pendekatan multimodalitas mengingat reseksi komplet tidak dimungkinkan.

Tabel 1. *Staging* Andrews (Modifikasi Fisch)⁴

Stadium	Deskripsi
I	Tumor terbatas di kavum nasi dan nasofaring
II	Ekstensi tumor ke fossa pterygopalatina, maksilla, sphenoid, atau sinus ethmoid.
IIIA	Ekstensi pada orbit atau fissa infraetmporal
IIIB	Stadium IIIA , dengan keterlibatam pergerakan kecil ekstradural.
IVA	Intrakranial ekstradural besar atau ekstensi ekstradular
IVB	Ekstensi ke sinus cavernosum, hipofisis, chiasma optikum.

Tabel 2. Perbandingan *staging* JNA¹⁵

Stadium	Chandler, dkk. (1984)	Sessions, dkk. (1981)	Radkowski, dkk. (1996)	Revisi
I	A	Terbatas di rongga nasofaring	Terbatas pada hidung atau rongga nasofaring	Hidung, rongga nasofaring, sinus ethmoid-sfenoid, atau ekstensi minimal ke PMF
	B		Meluas ke salah satu atau lebih sinus	
II	A	Tumor meluas ke kavum nasi atau sinus sphenoid	Ekstensi minimal ke PMF sampai okupasi penuh PMF	Sinus maksilla, okupasi penuh dari PMF, perluasan ke fossa kranii anterior, dan perluasan terbatas pada fossa infratemporal
	B		Dengan atau tanpa erosi tulang orbita	
	C		ITF dengan atau tanpa pipi	
III	A	Tumor meluas ke antrum, sinus ethmoid, PMF, ITF, orbita, dan atau pipi	Ekstensi intrakranial	Perluasan ke dalam basis pterygoid atau sphenoid wing, ekstensi lateral signifikan ke fossa infratemporal atau ke lamina pterygoid atau orbita, obliterasi sinus kavernosus
	B		Erosi basis kranii, intrakranial ekstensif, dengan/tanpa sinus kavernosus	
IV	Tumor intrakranial			Ekstensi intrakranial diantara kelenjar hipofisis dan a.karotis interna, lokalisasi tumor, fossa cerebri media, atau ekstensi luas intrakranial

(Keterangan: PMF= Fossa Pterygomaksillaris , ITF= Fossa Infra Temporal)

Okupasi total dari fossa pterygomaksillaris menjadi Stadium II, karena daerah tersebut masih dapat diakses dengan mudah. Pada keadaan dimana terdapat invasi tulang, dimasukkan ke dalam Stadium III. Tingkat kejadian invasi intrakranial kurang lebih sekitar 10-20% dan lebih sering terjadi pada usia yang lebih muda.^{10,15}

5. Tata Laksana

Tata laksana pada JNA memerlukan pendekatan yang berbeda pada tiap stadiumnya, tergantung kepada lokasi, ekstensi dan besar tumor. Bahkan JNA dapat mengalami regresi spontan tanpa terapi apapun ketika pasien telah melewati usia remaja. Regresi spontan ini telah didokumentasikan pada beberapa kasus.⁴

a. Embolisasi

Embolisasi preoperatif pada JNA terbukti menurunkan perdarahan serta membantu visualisasi yang lebih baik saat dilakukan pengangkatan tumor. Li dkk pada penelitian menemukan bahwa jumlah perdarahan dan transfusi darah pada pasien berkurang 50% pada tindakan embolisasi preoperatif.^{4,5} Pada umumnya, embolisasi dilakukan terlebih dahulu sebelum tindakan operatif, kurang lebih 24-48 jam sebelumnya.⁴ Beberapa mengusulkan 24-72 jam pre-operatif.

Tindakan embolisasi ini tidak dapat dilakukan pada semua tindakan pre-operatif karena selain keuntungan yang disebutkan di atas, juga terdapat beberapa kerugian seperti bukti bahwa embolisasi dapat mengakibatkan defisit neurologis, stroke, kebutaan, bahkan dapat mengaburkan batas-batas tumor sehingga dapat menyebabkan reseksi inkomplit dan rekurensi di kemudian hari.⁴ Komplikasi yang tidak diharapkan tersebut mencapai 20% dari semua tindakan embolisasi.⁵

Untuk mengurangi perdarahan juga dapat dilakukan dengan anestesi umum hipotensif, koblasi radiofrekuensi. Selain untuk mengurangi perdarahan, embolisasi juga dapat digunakan sebagai tindakan terapeutik.⁵

b. Tindakan Operatif

Pengangkatan tumor merupakan modalitas terapi utama pada JNA stadium awal. Pembedahan dapat dilakukan secara terbuka ataupun endoskopik maupun kombinasi keduanya dengan teknik pendekatan operasi yang berbeda-beda tergantung dari lokasi dan ekstensi tumor.

Pendekatan secara endoskopik pada Stadium I dan II (*Staging* Andrews) pada beberapa pasien menghasilkan waktu rawat di rumah sakit yang lebih singkat, yaitu antara 33 jam-54 jam pasca operasi sementara pada pendekatan terbuka dapat mencapai 5 hari.⁴

c. Radioterapi

Pemberian radioterapi pada kasus JNA, secara garis besar terbagi menjadi:⁵

- Radioterapi ajuvan pasca operasi dengan residu tumor
Pada tumor yang besar sehingga tidak memungkinkan untuk reseksi komplit (residu tumor).
- Radioterapi Definitif
Pada kasus dimana tidak dapat dilakukan tindakan pembedahan.
- Radioterapi *Emergency*
Radioterapi emergency pada keadaan perdarahan tumor yang mengancam jiwa.
- Radioterapi Paliatif

Mekanisme radiasi pada JNA masih belum diketahui secara jelas. Secara sederhana dapat dijelaskan bahwa JNA yang merupakan massa dengan vaskularisasi tinggi serta sebagian besar terdiri dari kapiler-kapiler hiperplastik, dengan proliferasi endotelial adalah kunci utama dimana efek radiasi berperan sehingga menghasilkan obliterasi vaskuler dan kemudian regresi massa.¹⁶

Penelitian pada JNA stadium lanjut dengan terapi radiasi definitif menunjukkan hasil yang baik, yaitu kontrol lokal antara 85%-91%. Reddy dkk.,⁴ memberikan dosis 30-36 Gy pada 15 pasien dengan stadium III-IV (klasifikasi Chandler) dengan kontrol lokal sebesar 85%, 2 pasien dengan pertumbuhan yang tidak berhenti memerlukan terapi pembedahan dan pada beberapa kasus regresi dapat terjadi 2 tahun atau lebih. Lee dkk.,⁴ memberikan dosis 30-40 Gy dengan hasil 85% stabil dan mengalami regresi sementara 15% tidak berespons dan memerlukan terapi lainnya. Brian dkk.,⁶ dan Cummings dkk.,⁶ memberikan dosis radiasi primer rata-rata 30-35 Gy (dalam 15 fraksi selama 3 minggu) dengan kontrol lokal sebesar 80%.

Pendapat lain menyatakan bahwa dosis radiasi eksterna pada residu tumor adalah 25-50 Gy dengan dosis rata-rata 40 Gy dan median 37,5 Gy, diberikan dengan dosis per fraksi 2 Gy/hari. *Stereotactic Radiosurgery* (SRS) dapat dilakukan pada reseksi inkomplit dengan catatan besar residu tidak melebihi diameter 3 cm dan tidak dekat dengan jalur optik. Dosis yang diterima oleh margin tumor antara 14-16 Gy, yaitu 50% dari kurva isodosis.⁵

Meskipun jarang, radiasi dapat menyebabkan efek lanjut, seperti keganasan sekunder pada daerah kepala leher.^{4,6,17} Keganasan sekunder yang sering dilaporkan adalah karsinoma tiroid dan sarkoma.⁶

Reddy dkk.,⁴ mendapatkan 1 pasien yang mengalami karsinoma sel basal. Transformasi tumor menjadi ganas dengan peningkatan dosis radiasi juga sangat jarang. Dari penelitian Reddy dkk.,⁴ hanya 1 dari 15 pasien

yang menderita karsinoma sel basal 14 tahun pasca radiasi eksterna, atau sebanyak 6%.¹⁷ Komplikasi lain yang mungkin timbul dari radiasi adalah panhipopituitarisme, retardasi pertumbuhan, katarak, keratopati radiasi, nekrosis lobus temporal, sindrom akibat gangguan pada sistem saraf pusat.^{4-6,17}

Teknik radiasi Konformal 3 Dimensi (3D-CRT) atau *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), mungkin dapat menghasilkan tingkat kontrol lokal setara dengan morbiditas yang lebih rendah.^{4,8} Teknik IMRT telah dilakukan untuk tatalaksana JNA ekstensif dan rekuren, dan dilaporkan memberikan hasil yang baik.¹⁶

Pada teknik 3D-CRT dan IMRT yang dilakukan di India, digunakan cakupan PTV 4-5 mm dengan kurva isodosis 95%. Dosis yang diterima tumor adalah 30-46 Gy, dengan margin tumor sebesar 20 Gy. Efek akut dilaporkan masih dalam batas aman, tidak ada yang mencapai RTOG 3 atau 4. Sementara untuk efek lambat dilaporkan 1 orang pasien dengan rhinitis persisten. Satu pasien meninggal sebulan setelah menyelesaikan radiasi karena epistaksis masif.⁹

IMRT mampu memberikan limitasi dosis pada nervus optikus, chiasma optikum, *brainstem*, otak, *medulla spinalis*, lensa, retina, mandibula dan parotis. Dosis total yang diterima tumor adalah sebesar 34-45 Gy. Tumor mengecil dalam waktu 15 dan 40 bulan. Efek akut dilaporkan masih dalam batas aman, tidak ada yang mencapai RTOG 3 atau 4. Sementara untuk efek lambat dilaporkan 1 orang dengan rhinitis persisten. Satu pasien meninggal sebulan setelah menyelesaikan radiasi karena epistaksis masif.⁹

Dengan IMRT dapat diberikan dosis yang lebih besar dari 45 Gy dengan toksisitas minimal dibandingkan pada radiasi konvensional yang tidak memungkinkan untuk dosis tinggi sehubungan dengan morbiditas tinggi akibat banyaknya dosis yang diterima jaringan normal.⁹

Sebuah studi di Jepang terhadap pasien JNA yang menolak tindakan operatif, dilakukan tindakan radiasi menggunakan *cyberknife* dengan total dosis maksimum yang diterima sebesar 4.512 cGy dalam 3 kali terapi. Hasil yang didapat cukup memuaskan, dengan nekrosis tumor 3 bulan setelah terapi dan hampir sepenuhnya hilang setelah 7 bulan. Pada penelitian yang dilakukan Cummings dan Reddy seperti disebutkan sebelumnya, juga didapatkan hasil yang memuaskan, dengan tingkat

kurabilitas 85% pada terapi definitif sampai dengan 100% pada radiasi ajuvan pasca operasi/ tumor residu dan respons komplet dicapai dalam waktu 1-39 bulan (median 13 bulan).^{10,18}

Meskipun secara teori disebutkan mengenai banyaknya komplikasi berat yang timbul setelah radiasi, tetapi dari hasil penelitian yang sudah dilakukan tidak didapatkan hal yang serupa seperti teori tersebut. Komplikasi yang justru sering terjadi adalah inflamasi serta keringnya lapisan mukosa, xerostomia dan caries dentis sebagai akibat dari xerostomia.¹⁰

Efek lanjut cukup besar (32%) dilaporkan terdapat pada sebuah studi yang dilakukan di Florida dari tahun 1975-2003.⁵

6. Follow up

Follow up jangka panjang perlu dilakukan karena adanya kemungkinan rekurensi dan efek lanjut dari radiasi. Angka rekurensi murni pasca reseksi total adalah 50% yang terjadi dalam kurun waktu Antara 2-4 tahun atau rata-rata 37 bulan pasca operasi.⁵

Kebanyakan rekurensi pasca operasi muncul dalam waktu 12 bulan pertama dan *follow up* rutin dalam waktu tersebut amatlah penting karena masih dapat dilakukan operasi revisi dengan morbiditas minimal. Pasien yang menjalani penelitian terutama berada pada Stadium II dan III klasifikasi Chandler, dengan beberapa stadium IV.¹⁹

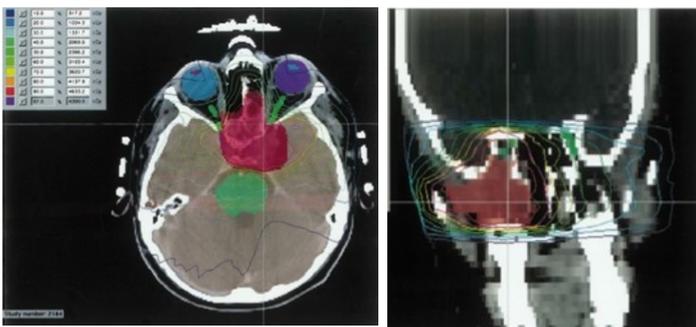
Laki-laki usia remaja merupakan ciri utama JNA yang lebih ekstensif. Gejala yang timbul juga khas. Keluhan awal dari pasien adalah hidung sering tersumbat, dengan keluarnya ingus bercampur darah serta epistaksis berulang. Gejala yang dirasakan pasien sekitar bulan Juni-Juli 2012 berupa kelopak mata yang jatuh ke bawah melibatkan fossa kranial dan infratemporal, tingkat rekurensi setelah operasi dapat mencapai 55%. Tingkat rekurensi tercatat rendah, yaitu 15%, di Austria dikarenakan deteksi dini dari JNA, dan rata-rata pasien memiliki lesi yang tidak ekstensif.²⁰

Penelitian retrospektif di UCLA dari tahun 1960-2000 menunjukkan rekurensi terjadi pada 4 dari 27 pasien yang diterapi dengan menggunakan teknik konvensional dan 3D. Seratus persen rekurensi dan efek lanjut terjadi pada teknik konvensional.²¹

Pada penelitian di Jepang dengan *cyberknife*, *follow up* selama 2 tahun menunjukkan hasil yang memuaskan, yaitu tidak ditemukan rekurensi maupun efek lanjut yang berbahaya.¹²

Ilustrasi Kasus

Seorang pasien laki-laki usia 17 tahun dengan keluhan kehilangan penciuman terutama sisi kiri, perdarahan berulang dari hidung. Kelopak mata kiri yang



Gambar 4. Treatment planning IMRT

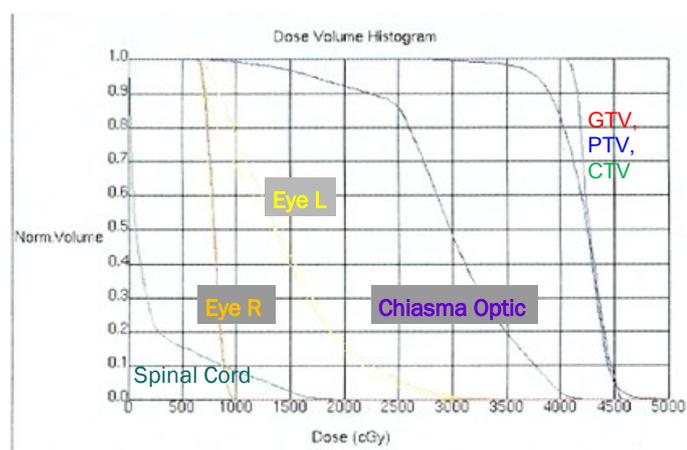
Tabel 3. Hasil radiasi dari pasien dengan radiasi primer.²¹

Periode Waktu	Jumlah Pasien	Perluasan Penyakit	Dosis Radiasi	Teknik Radiasi	Jumlah Rekuensi	Komplikasi
1960-1985	14	14- perluasan intrakranial	3 -5,5 Gy	Co-60 atau Akselerator Linier	2	1-panhipopituitarisme
1986-1998	10	6-Fossa Pterygomaksilaris dengan ekstensi intrakranial 1- fossa pterygomaksilaris dan orbita tanpa perluasan intrakranial 3-Fossa pterygomaksilaris tanpa perluasan ke orbita tanpa dan intracranial, dengan asupan pembuluh darah dari a.karotis interna	36-40 Gy	Co-60 atau Akselerator Linier (2 tidak diketahui)	2	1-hambatan pertumbuhan
1999-2002	3	3-perluasan intrakranial	36-40 Gy	CT-Konformal	0	Tidak ada

terasa berat dan susah dibuka. Penglihatan kiri menjadi buram. Rhinoskopi posterior dan nasoendoskopi memperlihatkan massa nasofaring kemerahan berbenjol yang rapuh mudah berdarah.

Konfirmasi dengan CT scan memperlihatkan massa sinonasal dengan kesan malignan yang meluas hingga sinus maksilaris, ethmoidalis, dan sfenoidalis mengisi rongga nasofaring kanan kiri, mendestruksi dinding medial sinus maksilaris dan menginfiltrasi parasella. Patologi anatomi mengkonfirmasi diagnosis *Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma* T4bN0Mx

Pasien menjalani ekstripsi massa dengan perdarahan masif intraoperatif, sehingga tindakan dihentikan dan dilakukan pemasangan tampon dan perawatan ICU. Pasien menjalani radiasi eksterna hemostasis 3DCRT 20 x 2 Gy, setelah evaluasi perdarahan berhenti dilanjutkan dosis kuratif ajuvan sampai dengan 50 Gy. Kurva cakupan isodosis dapat dilihat di Gambar 5 dan *treatment planning* di Gambar 6.



Gambar 5. Kurva cakupan isodosis. (GTV: Gross Tumor Volume, PTV: Planning Target Volume, CTV: Clinical Target Volume)

Dua minggu pasca radiasi eksterna, keluhan perdarahan sudah tidak ada lagi, keluhan nyeri kepala maupun gangguan penglihatan tidak ada.

Diskusi

Keluhan sakit kepala dan gangguan penglihatan menimbulkan kecurigaan adanya keterlibatan sinus cavernosus, fissura superior orbita, dan invasi intrakranial.

Diagnosis kerja yang ditegakkan dari rhinoskopi dan nasoendoskopi serta CT scan adalah suspek JNA DD/ karsinoma nasofaring. Pada CT scan lebih cenderung/ mencurigai ke arah *malignancy* pada sinonasal.

Pasien menjalani tindakan operatif pada hari Senin, 10 September 2012, dengan metode pendekatan secara terbuka. Pada tindakan tersebut didapatkan perdarahan masif sehingga tindakan dihentikan kemudian ditampon Balloq dan tampon anterior. Pasien kemudian dikonsulkan ke radioterapi hari Jumat, 14 September 2012 untuk dilakukan tindakan radiasi eksterna cito hemostasis sebelum rencana pelepasan tampon hari Senin, 17 September 2012. Pasien juga dikonsulkan ke radiologi untuk dilakukan tindakan intervensi embolisasi.

Evaluasi dari radioterapi saat itu adalah tidak memungkinkan untuk dilakukan tindakan radiasi hemostasis hanya dengan 1 kali radiasi saja, karena dosis yang diberikan akan menjadi sangat besar dan tidak efektif serta banyak *organ at risk*/ jaringan sehat yang berpotensi menerima dosis radiasi besar dengan tingkat morbiditas tinggi. Selain itu melihat ekstensi tumor ke intrakranial, akan ada kemungkinan untuk dilakukan radiasi ajuvan setelahnya. Radiasi eksterna cito hemostasis tidak diberikan pada saat itu karena pertimbangan-pertimbangan tersebut.

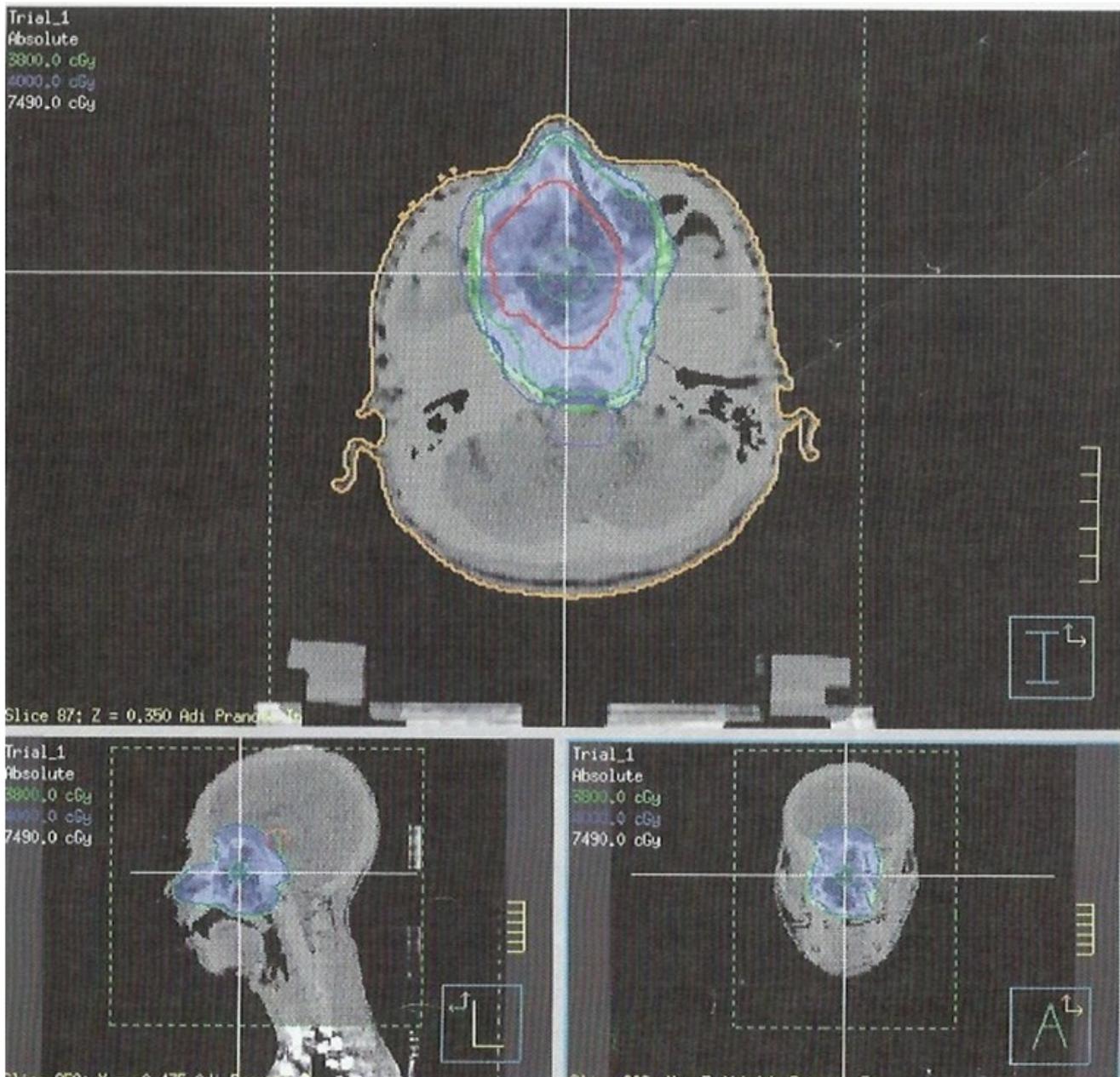
Pada hari Senin, 17 September 2012 dilakukan pelepasan tampon dan perdarahan masih banyak sehingga pasien ditampon kembali dan dikonsulkan ulang ke radioterapi.

Dari hasil evaluasi, pasien kemudian direncanakan untuk menerima radiasi ajuvan cito pasca operasi mengingat adanya ekstensi intrakranial yang tidak memungkinkan untuk tindakan reseksi komplet. Dosis yang direncanakan adalah 40 Gy kemudian dievaluasi, dengan teknik 3D konformal untuk sparing jaringan normal.

Secara tatalaksana, tindakan pada JNA dengan lokasi atau posisi yang *inoperable* adalah indikasi radiasi definitif,²³ sementara pada tumor-tumor yang masih

dapat dilakukan tindakan pembedahan, maka pilihan terapi adalah melakukan tindakan operatif semaksimal mungkin dan residu tumor diterapi dengan radiasi eksternal.²⁴ Untuk komplikasi perdarahan masif yang terjadi, dapat disarankan untuk embolisasi preoperatif sebelumnya. Saat ini pasien sedang menjalani terapi radiasi dengan efek akut yang dapat ditoleransi.

Dosis dan teknik radiasi yang diberikan sesuai dengan dosis dan teknik terbaik dari hasil penelitian. Besar dosis tidak menjadi faktor penentu rekurensi. Dengan teknik yang lebih konformal, dosis yang lebih besar dapat diberikan dengan morbiditas minimal pada jaringan sehat sekitarnya.



Gambar 6. Treatment planning

Kontrol rutin berkala terutama dalam 1 tahun pertama untuk mencegah timbulnya rekurensi dan memantau efek samping lanjut yang mungkin dapat terjadi. Meskipun rekurensi besar dan efek samping lanjut pasca radiasi yang terjadi terutama adalah pada teknik konvensional, tetapi kontrol rutin berkala untuk pemantauan tetap harus dilakukan berkolaborasi dengan bagian THT.

Kesimpulan

Diagnosis JNA memerlukan bantuan pemeriksaan penunjang terutama CT, MRI ataupun angiografi

karena secara klinis sulit dibedakan dengan tumor/ keganasan di daerah sinonasal atau nasofaring lainnya. Pada tatalaksana JNA, terapi utama adalah terapi pembedahan terutama pada stadium awal dimana reseksi total masih dapat dilakukan. Pada tumor dengan lokasi sulit dijangkau oleh tindakan pembedahan, ekstensi intrakranial ataupun residu, radiasi eksterna memegang peranan penting dimana tingkat kurabilitasnya cukup tinggi yaitu 85-100% dengan efek samping lanjut yang masih dapat ditoleransi serta rekurensi minimal.²³

Daftar Pustaka

1. Brady, L.W. Heilmann, H.P. Molls, Michael. Nieder, Carsten. Radiotherapy for Non Malignant Disorders. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
2. Seegenschmiedt, Heinrich, M. In: Radiotherapy for Non Malignant Disorders, editors: Brady, L.W. Heilmann, H.P. Molls, Michael. Nieder, Carsten. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
3. Seegenschmiedt, Heinrich, M. Schäfer, Ulrich. Clinical Principles. In: Radiotherapy for Non Malignant Disorders, editors: Brady, L.W. Heilmann, H.P. Molls, Michael. Nieder, Carsten. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
4. Blount A, Riley K, Woodworth BA. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Otolaryngol Clin N Am* 2011; 44:989-1004
5. Roche PH, Paris J, Regis J, Moulin G, Zanaret M, Thomassin JM, et al. Management of invasive juvenile nasopharyngeal angiofibromas: the role of multimodality approach. *Neurosurgery*. Oct 2007; 61(4):768-77
6. Garça MF, Yuca SA, Yuca K. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. Review Article: *Eur J Gen Med*. 2010; 7(4):419-25
7. Liu ZF, Wang DH, Sun XC, Wang JJ, Hu L, Li H, et al. The site of origin and expansive routes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA). *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2011 (75):1088-92
8. Chakraborty S, Ghoshal S, Patil VM, Oinam AS, Sharma SC. Conformal Radiotherapy in The Treatment of Advanced Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma With Intracranial Extension: An Institutional Experience. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(5):1398-404
9. Kuppersmith RB, Teh BS, Donovan DT, Mai WY, Chiu JK, Woo SY, et al. The use of intensity modulated radiotherapy for the treatment of extensive and recurrent juvenile angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000; 52:261-68
10. Coutinho-Camillo CM, Brentani MM, Nagal MA. Genetic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Head & Neck*. 2008;30(3): 390-400.
11. Carlos R, Thompson LDR, Netto AC, Pimenta LGGS, Correia-Silva JdF, Gomes CC, Gomez RS. Epstein-Barr Virus and Human Herpes Virus-8 are not associated with juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck Pathol*. 2008;2(3): 145-9.
12. Deguchi K, Fukuiwa T, Saito K, Kurono Y. Application of cyberknife for the treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a case report. *Auris, Nasus, Larynx*. 2002; 29:395-400
13. Kim YH, Kim BJ, Jang TY. Lymphoepithelial carcinoma of the nasal cavity mimicking juvenile angiofibroma. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39(5): 519-22
14. Carillo JF, Maldonado F, Albores O, Ramirez-Ortega MC, Onate-Ocana LF. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Clinical factors associated with recurrence, and proposal of a staging system. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;98:75-80.
15. Onerci M, Ogretmenoglu O, Yucel T. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a revised staging system. *Rhinology*. 2006; 44:39-45.

16. Park CK, Kim DG, Paek SH, Chung HT, Jung HW. Recurrent Juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with gamma knife surgery. *J Korean Med Sci.* 2006; 21: 773-7.
17. Marshall AH, Bradley PJ. Management dilemmas in the treatment and follow-up of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68:273-8.
18. McAfee, William J, Morris, Christopher G, Amdur, Robert J, et al. Definitive radiotherapy for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29(2):168-70.
19. Hassan S, Abdullah J, Abdullah B, Jihan S, Jaafar H, Abdullah S. Appraisal of clinical profile and management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma in Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2007; 14(1): 18-22.
20. Scholtz AW, Appenroth E, Kammen-Jolly K, Scholtz LU, Thumfart WF. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: management and therapy. *Laryngoscope.* 2001;111:681-7.
21. Lee JT, Chen P, Safa A, Juillard G, Calcaterra TC. The role of radiation in the treatment of advanced juvenile angiofibroma. *Laryngoscope.* 2002; 112: 1213-1220.
22. Nicolai P, Schreiber A, Vilaret AB. Review Article Juvenile Angiofibroma: Evolution of management. *Int J Pediatr.* 2011: 2012:412-545
23. Mattei TA, Nogueira GF, Ramina R. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma with intracranial extension. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145(3):498-504.