

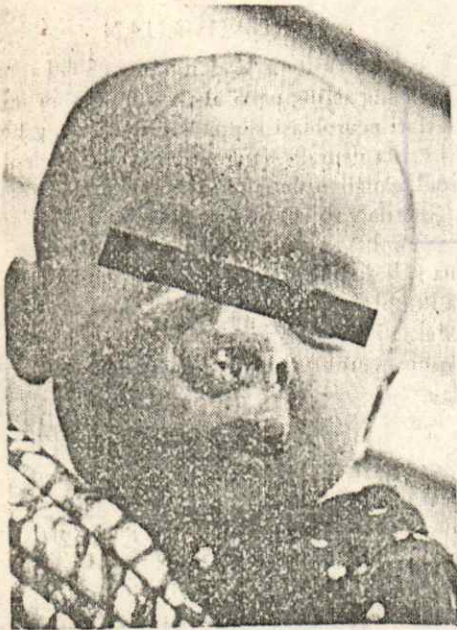
KKU

KIK

616.994.21

Sis

a



tinjauan pustaka

ASPEK RADIOTERAPI

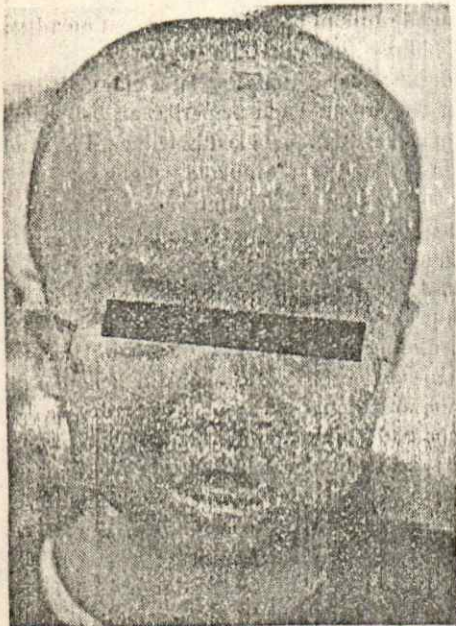
PADA

NEUROBLASTOMA OLFAKTORIK

oleh

Hendro Siswangono

H.R. Haryogya Sandi



Laboratorium / U.P.F. Radiologi

Seksi Radioterapi

F.K. Unair / R.S.U.D. Dr.Sutomo

Surabaya

1989

tinjauan pustaka

ASPEK RADIOTERAPI PADA NEUROBLASTOMA OLFAKTORIK

oleh :

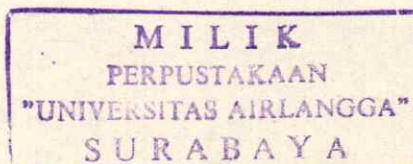
Hendro Siswanggono 1)
H.R. Haryogya Sandi 2)

1. PENDAHULUAN.

Neuroblastoma olfaktorik merupakan suatu tumor ganas pada rongga hidung yang termasuk amat jarang ditemukan. Tumor ini pertamakali dilaporkan oleh Berger dan Luc pada tahun 1924 yang dianggap berasal dari jaringan syaraf, yakni sel neuroepitelial nervus olfaktorius yang terdapat pada atap hidung - dan dinding lateral hidung. (7,11,13,16,17)

Beberapa penulis yang pernah melaporkan kasus ini memperoleh kesimpulan yang tidak selalu sama, kemungkinan hal ini oleh karena kasus yang jarang dan adanya kesulitan dalam diagnosa. Diagnosa ditegakkan berdasar pemeriksaan histopatologi dari sample yang diperoleh dari biopsi. Bila massa yang dibiopsi kecil dan tidak representatif serta hancur, secara histopatologik sering sulit dibedakan dengan tumor-tumor lain. Tumor ini sering dikelirukan dengan small cell sarcoma, karsinoma dan limfoma. Dengan mikroskop elektron diagnosa lebih mudah ditegakkan. (1,7,13,16)

Neuroblastoma olfaktorik disebut juga dengan nama olfactory neuroepitelial tumor, olfactory neurocytoma, olfactory epitelioma, estesioneuroblastoma estesioneuroepitelioma.



2. EPIDEMIOLOGI.

Tumor maligna dari cavum nasi amat jarang ditemukan, biasanya lesi disini berasal dari tempat lain yang berdekatan, misalnya dari sinus paranasalis atau dari nasopharynx. Di rumah sakit pengelola kanker yang aktif seperti MD Anderson Hospital selama 20 tahun hanya menemukan 1 kasus dari 40.000 keganasan. Tamada mengemukakan bahwa dari kepustakaan di Jepang selama 18 tahun hanya ditemukan 24 kasus. (3,5)

Purnaman S.Pandi dari bagian THT BSCM/FKUI selama 6 tahun (1970-1976) mendapatkan 3 kasus dari 102 kasus tumor ganas hidung dan sinus paranasalis. (14)

Neuroblastoma olfaktorik dapat mengenai segala usia, mulai dekade 1 sampai dekade 8 kehidupan dan yang tersering pada dekade 2 dan 3. Hampir 2/3 kasus berumur antara 10 - 40 tahun. (1,2,12)

Tumor ini oleh beberapa peneliti dikatakan banyak diderita oleh perempuan, tetapi Batsakis berpendapat sebaliknya, yang mengatakan bahwa tumor ini didominasi oleh laki-laki. Penulis lain melaporkan bahwa takada dominasi sex yang jelas. (8,16)

Di Bagian THT RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta, Sarosa dkk. mendapatkan 5 kasus neuroblastoma olfaktorik sejak Agustus 1984 - Pebruari 1985 yang semua penderitanya perempuan dan berumur antara 10 sampai 50 tahun. (16)

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

3. ANATOMI.

Rongga hidung merupakan suatu ruangan yang berbentuk serupa piramida dengan sisi-sisinya dibatasi oleh septum nasi, bagian yang terbuka dari anterior nares, dan bagian posterior yang berhubungan dengan nasopharynx melalui choane; pada bagian lateral berbatasan dengan sinus maxillaris dan superior dengan sinus sphenoidalis, cellulae ethmoidales dan sinus frontalis.

Ruangan dari tiap cavum nasi dibagi menjadi tiga meatus oleh tiga concha.

Concha bagian atas berasal dari os ethmoidalis dan bagian bawah berhubungan dengan maxilla superior dan tulang palatina.

Cavum nasi dapat pula dibagi secara imajiner oleh suatu irisan horisontal yang melalui concha nasalis media menjadi bagian atas atau olfaktorik dan bagian bawah atau respiratorik.

Bagian respiratorik diliputi oleh epitel kolumnar stratified dengan membrana basalis dan sel-sel goblet yang mensekresi mukus dan diantaranya terdapat sel-sel bersilia. Kelenjar seromusinus tersebar diantara tunica propria, terdapat pula adanya jaringan limfoid yang tidak banyak kecuali dalam choane. Pulau-pulau dari epitel olfaktorius tersebar luas diantaranya.

Kearah anterior lagi, cavum nasi bersambungan dengan vestibulum nasi yang diliputi oleh epitel skuamosa dengan kelenjar sebacea dan rambut-rambut but. (3,9,15)



Sistem limfatik dari cavum nasi pada bagian anterior berhubungan dengan sistem limfatik superficial dari kulit daerah hidung dan pipi.

Sedangkan bagian posterior, sistem limfatik ini berhubungan dengan tiga cabang utama, yaitu :

1. kelompok atas, mengalir di concha superior dan berhubungan ke kelenjar limfe retropharyngeal.
2. kelompok tengah, mengalir di concha bagian bawah dan meatus bawah dan lewat di bawah tuba eustachius dan berakhir pada medial jugular chain.
3. kelompok bawah mengalir di bagian dasar dan septum dan bergabung dengan limfatik dari tonsilla dan berakhir pada jugular chain. (3,9,15)

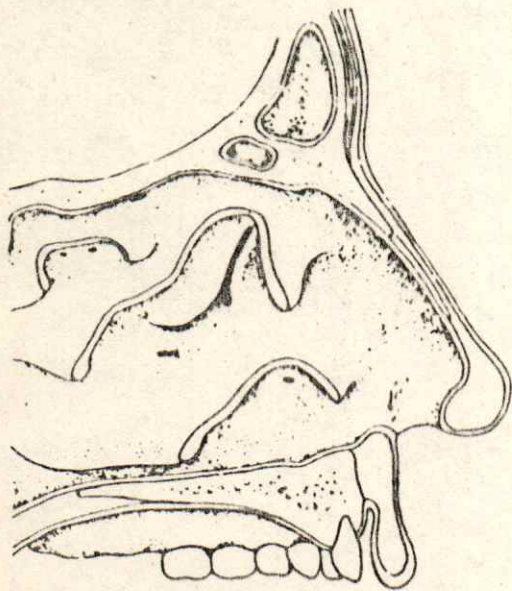


Fig. Lateral view of nasal cavity. Parts of turbinates have been removed to demonstrate openings that establish communication with maxillary sinus and frontal sinus..

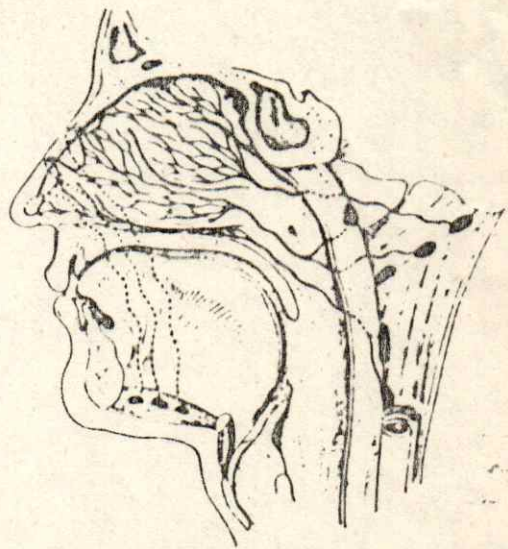


Fig. Lymphatics of nasal cavity. Anterior lymphatics lead to submaxillary lymph nodes. Posterior lymphatics are drained by retropharyngeal and anterior jugular nodes.

4. HISTOPATOLOGI.

Neuroblastoma olfaktorik adalah tumor neurogen yang diduga berasal dari esthesioneuroblast. Pertumbuhannya terutama mulai di area dimana terdapat mukosa olfaktorius, yaitu 1/3 atas septum, concha superior dan suprema serta lamina cribrosa.

Secara makroskopik tumor tampak sebagai massa lunak, berwarna kelabu agak merah muda menyerupai polip, tetapi konsistensinya lebih padat dan mudah berdarah pada saat biopsi. Tumor dapat pula berwarna kelabu agak keputihan bila tidak terlalu banyak vaskularisasinya.

Secara mikroskopik tumor terdiri dari sekumpulan neurocyte dan neuroblast yang mengelompok di bawah membrana mukosa. Biasanya yang menonjol adalah salah satu type sel saja. Stroma mengandung sel-sel kecil dengan inti bulat yang uniform. Dapat ditemukan bentuk pseudorosette atau rosette serta bahan fibrilar. (1,2,11,13,16)

Berdasar gambaran histopatologik, tumor ini dibagi jadi 3 kelompok :

1. Estesioneuroepitelioma, dimana terdapat rosette.
2. Estesioneuroblastoma, disini ditemui pseudorosete.
3. Estesioneurocytoma, disini tak ditemukan rosette maupun pseudorosette, tetapi terdapat fibril-fibril dan terdapat ruangan-ruangan.

Batsakis dan Baron menyatakan bahwa tipe histopatologis seperti diatas tidak menentukan perjalanan penyakit, sehingga pembagian tsb. hanya penting untuk keperluan ilmiah. (2,11,16)

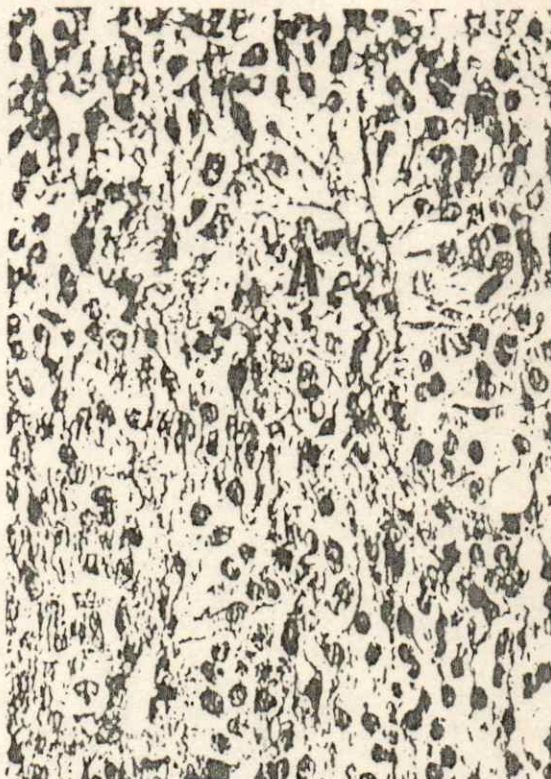
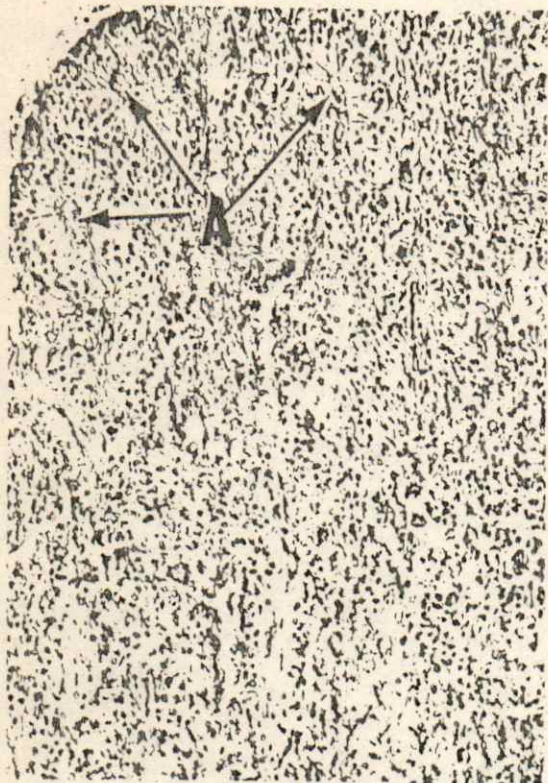


FIG. 1. The tumor cells are divided into poorly defined groups by delicate fibrovascular septa. Their arrangement about capillaries produces a pseudorosette pattern (arrows) (H & E, $\times 150$).

FIG. 2. Detail of the pseudorosette (A) of Fig. 1 and uniformity of the tumor cells are illustrated here (H & E, $\times 450$).

FIG. 310

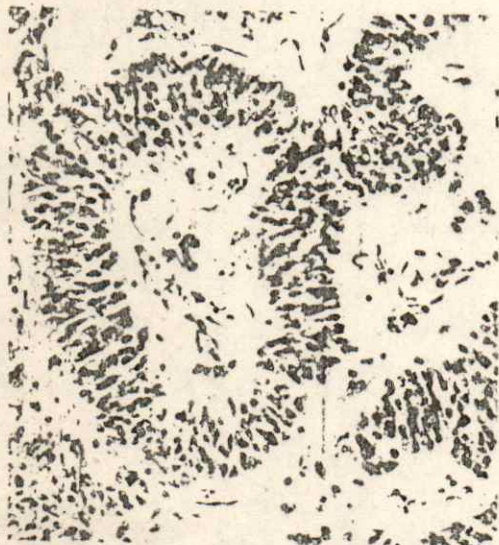


FIG. 311



FIG. 310. Olfactory neuroblastoma in an 18-year-old male. The tumour cells are arranged in convoluted cords with a palisading architecture around thin-walled blood-vessels. HE, $\times 120$.

FIG. 311. Same case, demonstrating argyrophilic tumour cell processes extending towards a blood-vessel. Bielschowsky silver impregnation for axons $\times 640$.

Tamada menyatakan bahwa yang terbanyak ditemukan adalah tipe estesioneuroepitelioma.

Pemeriksaan dengan mikroskop elektron akan tampak adanya granula neurosecretory yang merupakan ciri khas dari neuroblastoma olfaktorik. (1,13)

Ogura dan Baron menyatakan bahwa tumor ini sering dikelirukan dengan karsinoma anaplastik, melanoma maligna, plasmositoma, rhabdomiosarkoma, limfoma maligna, karsinoma kelenjar salivarius minor, khordoma dan meningioma. (1,12,13)

5. GAMBARAN KLINIK.

Gambaran klinik tidak spesifik, biasanya seperti keluhan pada tumor rongga hidung pada umumnya.

Bila tumor masih lokal, keluhannya hidung tersumbat, epistaxis, anosmia, keluar ingus dan nyeri kepala. Oleh karena tumornya mirip polip, tidak jarang dilakukan polipektomi atau reseksi submukosa karena keluhan tsb. Keluhan biasanya diderita berbulan-bulan sampai beberapa tahun. (1,3,7,11,12,14,16,17)

Bila tumor sudah mengadakan invasi lokal, keluhan nyeri kepala bertambah berat, terjadi diplopia dan proptosis sampai hilangnya visus. (7,16,17)

Pada pemeriksaan rhinoskopi terlihat massa seperti daging berwarna merah muda agak kelabu atau ke labu agak keputihan yang mirip sekali dengan polip tetapi lebih padat dan mudah berdarah. (7,16)

Tumor ini tumbuh lambat tetapi dapat mengadakan invasi dan destruksi ketulang dan otot-otot disekitarnya. Perluasannya dapat invasi lokal, ekstensi intracranial atau metastase sistemik. Perluasan tumor terutama ke sinus paranasalis, kadang-kadang juga keintracranial (11%), kelenjar limfe dan paru (20-30%), Perluasan kesumsum tulang amat jarang terjadi. (3,16)

6. GAMBARAN RADIOLOGIK.

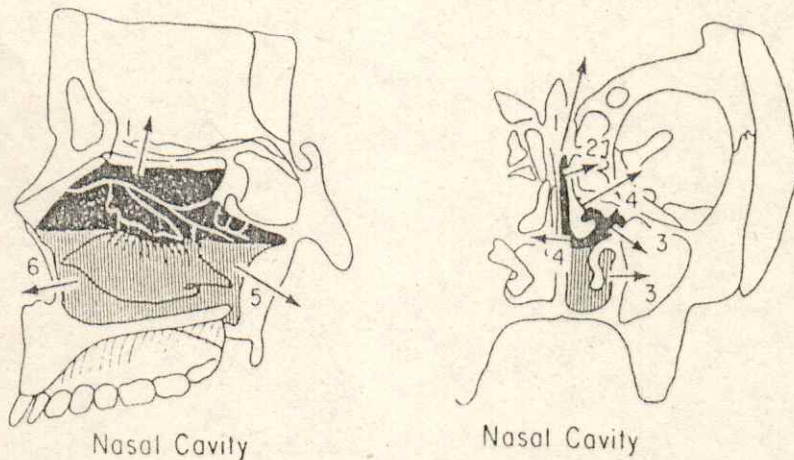
Dari gambaran radiologik tampak suatu massa jaringan lunak didaerah cavum nasi yang pada umumnya uni lateral dan kadang-kadang sampai pada sinus paranasalis; dapat pula ditemukan adanya kalsifikasi.

Mukosa sinus paranasalis dapat terlihat menebal dan kadang kala disertai destruksi tulang dinding orbita atau dinding nasoantral. (7,9,12,15,16,17)

Sinus paranasalis yang sering terkena adalah sinus ethmoidalis dan sinus maxillaris. (3,16)

Adanya destruksi tulang menunjukkan bahwa tumor tsb. *extensif*. (3,16)

Perluasan tumor kedalam intracranial akan tampak lebih jelas dengan pemeriksaan CT scan. (9,15)



Nasal Cavity Origin: 1. Into the anterior cranial fossa, ethmoid cells, orbit, antrum, and commonly posteriorly into the sphenoid sinus and along the base of the skull and roof of the nasopharynx. 2. Posteriorly to protrude through the posterior choana, superiorly into the upper nasal cavity and occasionally to the other side of the nose. (Adapted from Boone, et al.: *In Head and Neck, An Atlas of Tumor Radiology*, vol. 1. Edited by Fletcher and Jing. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1968, p. 239. By permission of The American College of Radiology.)

7. STAGING.

Menurut TNM classification of malignant tumours, UICC International union against cancer edisi 4 yang di revisi, tahun 1987, adalah sebagai berikut : (6)

T - Tumor primer.

Tx - tumor primer tak dapat ditentukan

T0 - tak ada tanda/bukti adanya tumor primer

T1 - tumor single 5 cm atau kurang dalam hal dimensi

T2 - tumor single dengan besar lebih dari 5 cm tapi tidak lebih dari 10 cm.

T3 - tumor single dengan besar lebih dari 10 cm.

T4 - tumor multisentrik yang terdapat bersamaan.

N - Kelenjar limfe regional.

Nx - tidak dapat ditentukan kelenjar limfe regional

N0 - tak terdapat metastasis kelenjar limfe regional

N1 - metastase kelenjar limfe regional.

M - Metastase jauh.

Clinical stage grouping (TNM, Clinical TNM) :

Stage I	:	T1 - NO	-	MO
Stage II	:	T2 - NO	-	MO
Stage III	:	T1 - N1	-	MO
		T2 - N1	-	MO
		T3 - any N	-	MO
Stage IVA	:	T1 - any N	-	M1
		T2 - any N	-	M1
		T3 - any N	-	M1
Stage IVB	:	T4 - any N	-	any M.



8. TERAPI.

Dalam hal terapi pada neuroblastoma olfaktorik ini masih belum ada persesuaian pendapat diantara para ahli, sehingga sering timbul dilema dalam menentukan terapi sesudah diagnosa ditegakkan. Ada yang menyatakan radiasi dulu sebelum operasi, atau sebaliknya. Ballantyne berpendapat pengobatan terbaik adalah dilakukan radiasi preoperasi dan operasi dikerjakan 4 minggu kemudian dengan pendekatan rinotomi lateral. (16) Sebagian besar penulis berpendapat bahwa pengobatan terbaik adalah operasi yang diikuti radiasi. (11,12)

8.1. Terapi radiasi.

Kadish pada tahun 1976 menyatakan bahwa tumor ini bersifat radiosensitif dan radiokurabel, sedangkan Baron berpendapat bahwa tumor ini adalah radiosensitif tetapi tidak radiokurabel. (7,16,17) Fletcher mengatakan bahwa tumor ini adalah radiorespon sif moderate. (5)

Terapi pilihan untuk tumor ini menurut Fletcher maupun Ackerman adalah secara radioterapi. (3,5)

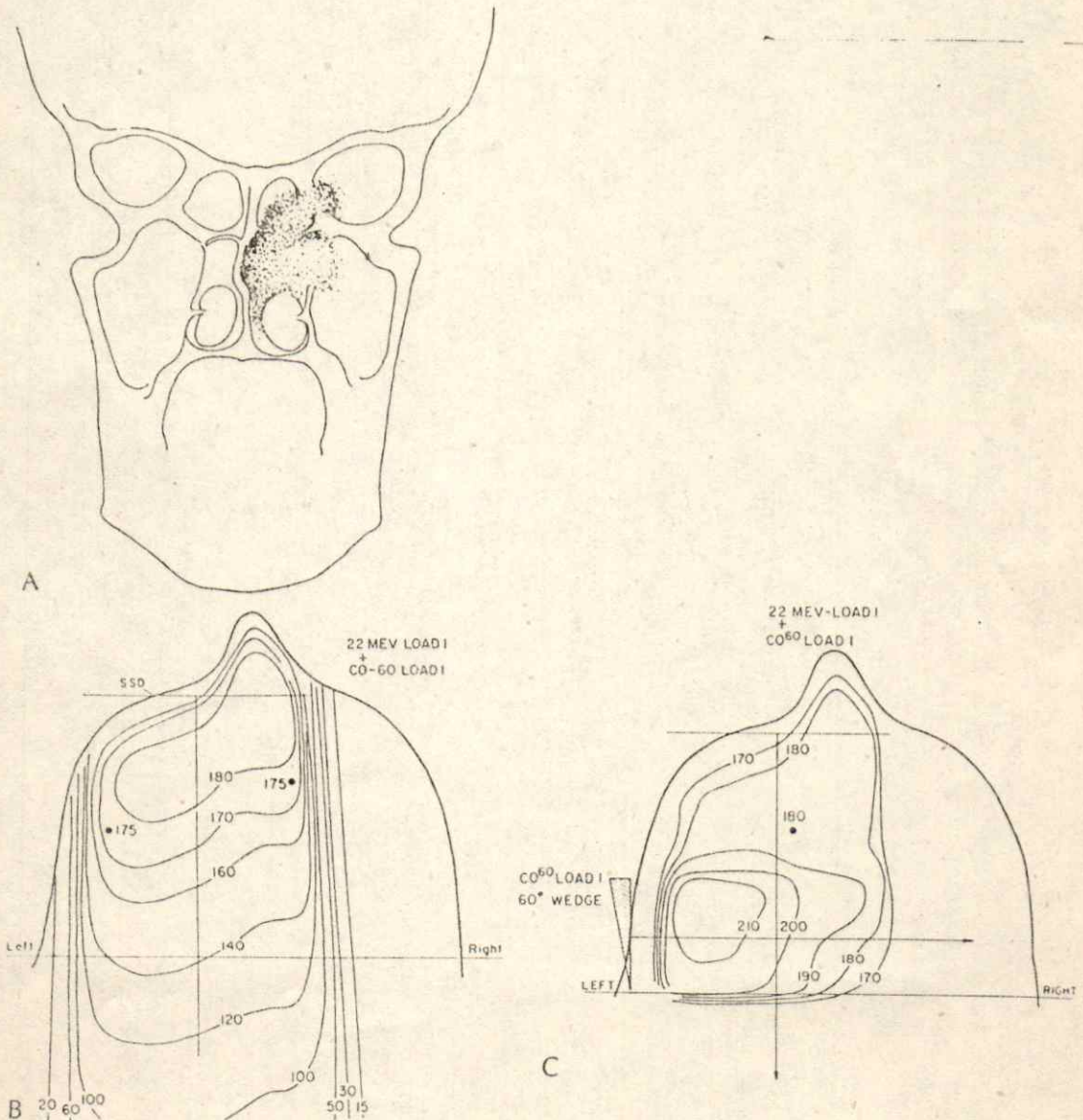
Sebelum dilakukan terapi radiasi, maka ditentukan lebih dulu keadaan tumornya, besar dan lokalisasinya yang tepat serta perluasan tumor kestruktur sekitar; untuk hal ini diperlukan pemeriksaan-pemeriksaan radiologik dari cavum nasi, sinus paranasalis, nasopharynx dan basis cranii, baik secara konvensional maupun dan terutama secara tomogram/ CT scan. (4,5,10,18)

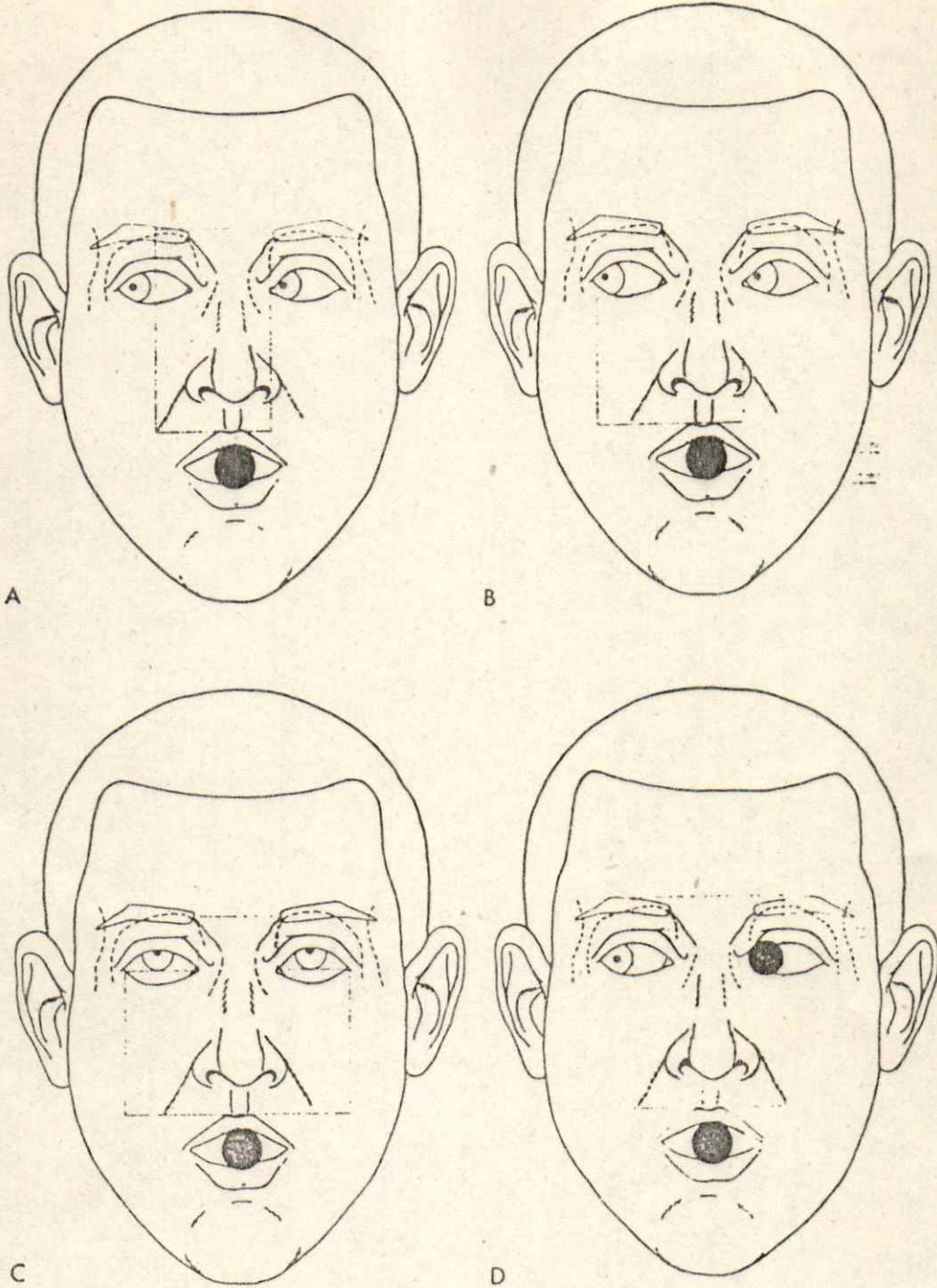
Terapi radiasi harus mencakup volume tumor di seluruh rongga hidung, basis cranii bagian superior dan palatum bagian inferior serta dinding medial dari sinus ethmoidalis pada sisi yang terkena. (5,10,18) Kedalaman volume meliputi pula dinding anterior dari nasopharynx. Kedalaman ini pada umumnya bervariasi antara 6 - 10 cm. dan rata-rata sebesar 8 cm. (5)

Perlu diingat bahwa prinsip radiasi adalah memberikan radiasi yang adekuat pada tumor dan melindungi bagian yang sehat; dalam hal ini yang penting untuk dilindungi adalah mata dan otak. (3,4,5,10,18).

Fletcher menganjurkan pemberian tumor dose total sebesar 6000 rad dengan pesawat Cobalt 60 atau pesawat linac 22 MeV, dalam 6 minggu dan kemudian diberikan booster sebanyak 500 - 1000 rad dengan area yang diper kecil. Arah penyinaran dari anterior dan dari lateral.

Jika sebelumnya sudah dilakukan reseksi pembedahan, maka diberikan radiasi pasca operasi dengan tumor dose sebesar 5000 - 6000 rad. (5)





Portals employed in the irradiation of tumors of the ethmoids and nasal cavity.

A. Coverage for unilateral ethmoid/nasal cavity involvement. B. Field for ethmoid/nasal cavity tumor with spread to the ipsilateral maxillary antrum. C. Portal for ethmoid-nasal cavity tumor with invasion of the maxillary antra bilaterally. D. Portal for bilateral ethmoid-nasal cavity tumor or with involvement of the sphenoid sinus. (Note left corneal eye block!) (From Shukovsky and Fletcher, *Radiology* 104:629, 1972.)

8.2. Terapi bedah.

Beberapa sarjana menyatakan bahwa tindakan bedah dapat dilakukan sebagai pilihan pertama pada tumor ini, terutama untuk tumor yang dini dan kemudian diikuti dengan radiasi. (2,7,11)

Pada pembedahan dianjurkan untuk melakukan reseksi fossa cribiformis pada semua kasus. Tindakan bedah dapat dikerjakan mulai dari eksisi sederhana dari tumornya dan elektrokauterisasi sampai dengan tindakan yang radikal, misalnya dengan maxillektomi dan rinotomi lateralis, dimana hal ini tergantung dari besar dan penyebaran tumornya. Jika terdapat metastase ke daerah leher dapat dilakukan diseksi dari leher. (2,7,13,16)

8.3. Chemoterapi.

Beberapa peneliti berpendapat bahwa Chemoterapi diberikan pada kasus-kasus yang lanjut, kasus-kasus dengan metastase dan bila terdapat kekambuhan; sedangkan untuk tumor primernya terapi utama adalah tetap radiasi. Di Jepang pernah dilakukan pengobatan kombinasi radiasi dan chemoterapi tetapi hasilnya kurang memuaskan. (11,16) Walter pada penelitiannya menyimpulkan bahwa pada kasus-kasus dengan metastasis, Chemoterapi memberi hasil yang cukup baik. (7,16)

Beberapa obat-obatan yang dipakai pada Chemoterapi adalah antara lain : kombinasi siklofosfamide dan vinkristin sulfat; kombinasi dacarbazine, siklofosfamide, adriamisin dan vinkristin. (7,11,16)

9. PROGNOZA.

Menurut Homzie dan Elkom yang mengumpulkan 173 kasus estesioneuroblastoma, prognosa penderita ini tergantung beberapa faktor. Faktor yang penting adalah ekstensi tumor kedalam otak, terlibatnya fossa cribiformis atau terkenanya basis cranii, invasi tumor kedalam orbita dan metastase ke kelenjar limfe-leher. (3,5)

Silva dkk. mendapatkan survival rate 10 tahun sebesar 67% dari 9 penderita neuroblastoma dengan rekurensi terjadi setelah 3 tahun.

Daly dkk. melaporkan 5 penderita hidup dengan baik tanpa keluhan selama 2 - 12 tahun sesudah mendapatkan penyinaran.

Bailey pada penyelidikannya melaporkan 5 years survival rate untuk kasus dengan pembedanan saja atau radiasi saja sebesar 45%; sedangkan bila dilakukan bedah diikuti radiasi mendapatkan angka 67%. (7,16)

10. RINGKASAN DAN KESIMPULAN .

Neuroblastoma olfaktorik merupakan tumor ganas rongga hidung yang berasal dari estesioneuroblast . Pada pemeriksaan klinik amat mirip dengan polip hidung dan gejalanya juga tidak spesifik.

Secara patologi anatomi terdapat 3 type, tetapi pembagian tsb. tak mempunyai banyak arti untuk keperluan terapi.

Gambaran radiologik tumor ini tidak khas dan pemeriksaan radiologik mempunyai peran yang penting untuk planning therapy.

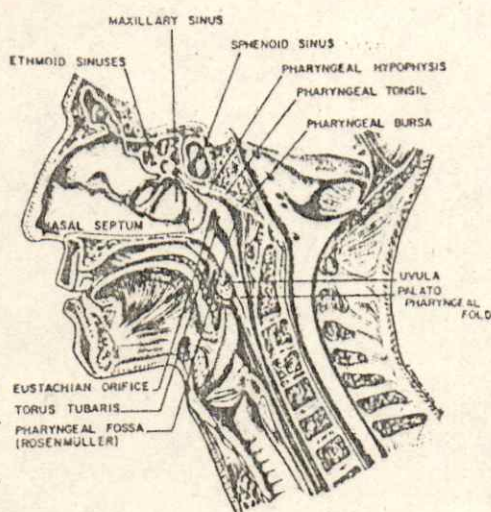
Terapi tumor ini meliputi pembedahan, radiasi dan Chemoterapi; dimana untuk ini belum ada persesuaian pendapat, tetapi Chemoterapi dianjurkan terutama untuk kasus lanjut dan kasus kekambuhan.

Radiasi diberikan dengan tumor dose total sebesar 6000 rads selama 6 minggu dengan pesawat linac 22-MeV atau Cobalt 60 yang kemudian ditambah booster sebanyak 500 - 1000 rads dengan area diperkecil. Lapangan penyinaran dari anterior dan lateral. Sedangkan pemberian radiasi pasca operasi adalah sebesar 5000 - 6000 rads.

☞☞☞ HSW ☞☞☞

Tinjauan pustaka ini dibawakan pada pertemuan ilmiah Lab./ UPF Radiologi FK Unair / RSUD Dr.Sutomo Surabaya pada tanggal **22 APR 1989**

- 1) Peserta PPDS I bidang Radiologi FK Unair / RSUD Dr.Sutomo Surabaya.
- 2) Pembimbing dan staf pengajar pada Lab./UPF Radiologi FK Unair / RSUD Dr.Sutomo Surabaya.



11. DAFTAR PUSTAKA.

1. Abrams PA et al, : Esthesioneuroblastoma masquerading as extramedullary plasmacytoma, Cancer 60:88-89,1987.
2. Bernardi B. : Localized neuroblastoma, surgical and pathological staging, Cancer 60:1066-1072.1987
3. del Regato et al: Ackerman and delRegatos cancer, 6ed CV Mosby Co, Toronto, 1985.
4. Djakaria, Moh. : Radioterapi pada beberapa jenis tumor leher dan kepala, dalam Tumor kepala dan leher, Himawan S.(ed). FKUI,1983.
5. Fletcher, et al, : Textbook of radiotherapy, 3rd ed, Lea Febiger Philadelphia, 1980
6. Hermanek et al. : TNM classification of malignant tumor, UICC 4th ed revised, Springer Verlag Berlin,1987.
7. Irwan, A : Neuroblastoma olfaktorik, Bag. THT Unsri,1986.
8. Kurniawan AR: Patologi tumor THT, dalam Tumor kepala dan leher, Himawan (ed), FKUI 1983.
9. Meschan et al. : Roentgen sign in diagnostic imaging, 2nd ed, vol3, WB Saunders Co, 1985.
10. Morrish R, et al. : Osteonecrosis in patient irradiated for head and neck carcinoma, Cancer 47:1980-1983,1981.
11. O'Conors et al. : Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation, Cancer 55:347-349,1985.
12. Oppedal BR. : Prognostic factors in neuroblastoma, Cancer 62 :772-780,1988.
13. Osamura et al. : Ultrastructure of the esthesioneuroblastoma, Cancer 38:173-178,1976.
14. Pandi PS. : Aspek klinik tumor ganas THT, dalam Tumor kepala dan leher, Himawan (ed), FKUI,1983.
15. Samuel E. : Clinical radiology of the ear nose and throat, 2nd ed, Lewis & Co London, 1978.
16. Sarosa dkk. : Olfaktori neuroblastoma, ORLI vol.16/2-1985
17. Suprihati dkk. : Neuroblastoma hidung, ORLI vol.16/2,1985
18. Wang : Treatment of carcinoma of the nasal vestibule by irradiation, Cancer 38:100-106,1976.