

**TERAPI FOTO DINAMIK PADA PENDERITA
KARSINOMA NASOFARING rT4N0M0
PASCA KEMORADIASI
(Laporan Kasus)**

Ira Rahma, A.C. Romdhoni

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah jenis kanker epitelium skuamosa yang berasal dari permukaan dinding lateral nasofaring. Karsinoma nasofaring merupakan penyakit yang banyak mendapatkan perhatian di bidang THT-KL karena angka kematiannya masih sangat tinggi diantara kanker kepala-leher lainnya. Mayoritas pasien KNF terdiagnosis pada stadium lanjut. Angka insidensi KNF sekitar 80.000 kasus per tahun, keganasan ini paling banyak terjadi di Asia terutama Asia Tenggara dan China Selatan. Angka prevalensi di Indonesia dilaporkan KNF sekitar 6,2 kasus per 100.000 penduduk per tahun.^{1,2}

Pengobatan terbaik KNF adalah radioterapi, karena sel tumor ini bersifat radiosensitif. Pada stadium lanjut terapi yang diberikan berupa radioterapi atau kombinasi dengan kemoterapi. Terapi ini dilaporkan dapat memperbaiki kemampuan hidup pasien.^{3,4} Pengobatan penderita KNF yang mengalami kekambuhan lokal dan respon yang tidak sempurna adalah dengan radioterapi tambahan atau kemoterapi ulang. Penderita KNF dengan tumor

persisten maupun rekuren lokal terbatas di nasofaring tanpa metastasis jauh dapat diberikan terapi fotodinamik (PDT).⁵

Terapi fotodinamik (PDT) merupakan terobosan baru dalam pengobatan KNF. Pengobatan ini telah dilakukan sejak tahun 1980 pada tumor jinak maupun ganas yang superfisial. Terapi fotodinamik adalah interaksi antara aktifitas sinar laser, oksigen molekuler dan agen sensitiser. Fotosensitiser menyebabkan energi sinar laser diabsorpsi oleh jaringan yang berakibat jaringan menjadi nekrosis.⁶ Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk melaporkan penderita KNF rT4N0M0 pasca kemoradiasi yang diberikan terapi fotodinamik (PDT).

LAPORAN KASUS

Seorang penderita laki-laki Tn.G umur 36 tahun datang ke POSA THT-KL tanggal 08 Januari 2013 rujukan dari dokter spesialis THT-KL. Pasien sudah menjalani kemoterapi dan radiasi. Kemoterapi yang diberikan cisplatin dan paclitaxel sebanyak 6 kali dimulai dari tanggal 03-03-2011 sampai 07-04-

2011 dan sedangkan radioterapi sebanyak 35 kali dimulai tanggal 10-03-2011 sampai 25-05-2011. Saat dating masih didapatkan keluhan hidung buntu, ingus campur darah, riwayat mimisan 2 kali, tidak banyak dan dapat berhenti sendir, didapatkan telinga mendenging, grebek-grebek, pendengaran normal dan tidak ada keluar cairan dari telinga. Penderita mengeluh sakit kepala dan pandangan ganda. Penderita dilakukan biopsi setelah 1,5 tahun pemberian radioterapi (26-11-2012) dengan hasil biopsi nasofaring sisi kiri masih didapatkan sel ganas.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita baik, kesadaran komposmentis. Pemeriksaan telinga kanan dan kiri liang telinga tidak ada kelainan dan membran timpani intak. Pemeriksaan hidung cavum nasi kanan dan kiri lapang, tidak tampak massa, fenomena palatum mole negatif. Pemeriksaan tenggorok tonsil T1/T1, faring tidak hiperemis, tidak ditemukan palatum bombans, reflek muntah normal dan tidak ditemukan deviasi lidah. Pemeriksaan kepala dan leher tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan pada mata kiri masih didapatkan adanya paresis N.III, N. IV dan N.VI (gambar



Gambar 1. Tn. G dengan KNF rT4N0M0

Pemeriksaan laboratorium, EKG, foto torak dan USG abdomen tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan *computerized tomography* (CT) scan kepala dan leher dengan dan tanpa kontras didapatkan massa di nasofaring kanan dan kiri dengan obliterasi rosenmuller dan prevertebrata *space*, tidak tampak perluasan ke sinus paranasal maupun ke intrakranial. *Mild mucosa thickening* sinus sfenoidal kiri (gambar 2).



Gambar 2. CT scan Tn.G sebelum pemberian PDT

Berdasarkan data-data diatas penderita didiagnosis sebagai karsinoma nasofaring rT4N0M0. Penderita direncanakan untuk diberikan PDT. Pada tanggal 12 Februari 2013 penderita masuk rumah sakit untuk persiapan PDT. Penderita diberikan Temoporfin (Foscan 4mg/ml) dengan dosis 0,15 mg/kgBB yang disuntikkan intra vena secara perlahan selama 15 menit (gambar 3).



Gambar 3a. Penderita saat penyuntikan Foscan



Gambar 3b. Penderita menggunakan pelindungi tubuh

Selanjutnya penderita dirawat dalam ruangan gelap tanpa cahaya dan menggunakan pelindung tubuh. Setelah empat hari (96 jam) penyuntikan *Temoporfin* dilakukan iluminasi dengan suatu alat khusus yaitu dengan pemberian sinar laser ke daerah nasofaring kanan dan kiri menggunakan aplikator khusus dengan waktu 200 detik dan panjang gelombang sinar 652 nm. Dosis sinar laser yang diberikan adalah 20 J/cm^2 , dengan dosis iradiasi 100mW/cm^2 (gambar 4).

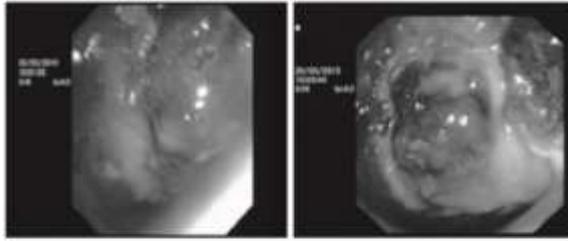


Gambar 4a. Alat iluminasi



Gambar 4b. Penderita dipasang aplikator nasofaring
4c. Penderita saat diberikan laser (warna merah)

Pasca pemberian PDT penderita mengeluhkan adanya nyeri pada tenggorok, telinga dan sekitar leher, sehingga diberikan analgetik. Pada hari ke 3 tanggal 19 Februari 2013 pasca pemberian PDT penderita dipulangkan dengan edukasi agar menghindari cahaya secara bertahap selama 3 bulan. Satu bulan pasca PDT tanggal 20 Maret 2013 pasien kontrol dengan keluhan nyeri kadang-kadang, masih didapatkan telinga mendengung dan rasa mengganjal saat menelan. Pada pemeriksaan *Fiber Optic Laryngoscope* (FOL) hasilnya didapatkan krusta dan sekret yang mengental di daerah nasofaring (gambar 5). Sehingga disarankan untuk memberikan cairan cuci hidung dan penderita tetap melindungi tubuh dari paparan cahaya secara bertahap.



Gambar 5. Pemeriksaan FOL 20 Maret 2013

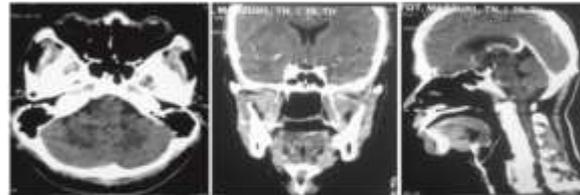
Pada tanggal 10 Juni 2013 (empat bulan pasca PDT), penderita kontrol tidak ada keluhan dan dilakukan pemeriksaan FOL dengan hasil didapatkannasofaring mukosa tidak rata / licin (Gambar 6a), dan evaluasi biopsi nasofaringno.PA T.4351/13 didapatkan hasil biopsi dengan tidak ditemukan keganasan. Pada pemeriksaan tanggal 09 Oktober 2013 (8 bulan pasca PDT) dilakukan pemeriksaan FOL ulang untuk mngevaluasi nasofaring didapatkan mukosa licin, tuba *Eustachius* kiri menyempit (gambar 6b). Dilakukan pula biopsi nasofaring dengan no.PA T.6511/13 hasilnya juga tidak ditemukan keganasan. Pasien tidak ada keluhan dan dapat beraktifitas atau bekerja tanpa hambatan.



Gambar 6 a. Pemeriksaan FOL (10/06/2013),
b. Pemeriksaan FOL (09/10/2013)

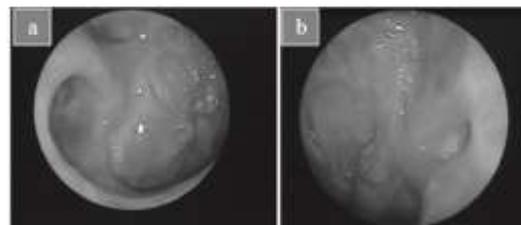
Pada tanggal 19 Mei 2014 (15 bulan pasca pemberian PDT) dilakukan

pemeriksaan *computerized tomography* (CT) scan kepala dan leher dengan dan tanpa kontras didapatkan hasil adanya *enhancing* asimetris *density* pada nasofaring kanan menyokong gambaran KNF stadium T1N0M0 sesuai AJCC ed 10 tahun 2010 (gambar 7).



Gambar 7. Pemeriksaan CT Scan Tn.G pasca pemberian PDT (19/05/2014)

Pada tanggal 16 Juni 2014 (1tahun 4 bulan pasca pemberian PDT) dilakukan pemeriksaan nasoendoskopi hasilnya didapatkan mukosa licin, tampak sikatrik di daerah nasofaring kanan, muara tuba *Eustachius* kanan lapang dan kiri tampak menyempit (gambar 8). Penderita dilakukan biopsi evaluasi dengan hasil biopsi nasofaring dengan no.PA T.4043/14 tidak ditemukan keganasan.Penderita saat itu masih dalam kondisi baik dan tidak ada keluhan tetapi masih didapatkan mata kiri yang strabismus. Pasien tetap dipantau dan kontrol 6 bulan lagi bila tidak ada keluhan.



Gambar 8. Pemeriksaan NE tanggal 16 Juni 2014
8a. Nasofaring kanan , 8b. Nasofaring kiri

PEMBAHASAN

Pengobatan utama KNF pada stadium awal adalah radioterapi, hasilnya cukup baik dengan respon lengkap sekitar 80% -100%. Pada KNF stadium lanjut adalah radioterapi dikombinasi dengan kemoterapi, dilakukan baik sebelum, sesudah ataupun bersamaan dengan radioterapi. Respon tumor terhadap radiasi umumnya meningkat bila dikombinasi dengan kemoterapi seperti Cisplatin, 5-Fluorouracil, Hydroxyurea, dan Mytomicin C. Respon tumor terhadap kemoterapi kombinasi (*multiple agents*) lebih tinggi daripada kemoterapi tunggal (*single agent*). Indikasi pemberian kemoterapi pada KNF antara lain stadium lanjut lokoregional, disertai atau dicurigai adanya metastasis jauh, tumor persisten dan rekuren.⁷

Saat ini pengobatan KNF yang mengalami kekambuhan lokal dan respon yang tidak sempurna adalah dengan radioterapi tambahan atau kemoterapi berulang. Pada pasien dengan keganasan lokoregional, meskipun kontrol lokal pada awal radioterapi baik, namun angka metastasis jauh dan kegagalan lokal masih cukup tinggi. Pada penelitian terjadi rekurensi KNF termanifestasi dalam 2 tahun setelah pengobatan pertama sekitar 76% dan 11% terjadi pada tahun ketiga.⁸ Kekambuhan dan respon yang kurang sempurna pasca terapi masih cukup tinggi sekitar 18% - 45% yang merupakan salah satu problem utama pada pengobatan KNF. Penderita KNF dengan tumor persisten

atau rekuren tanpa metastasis jauh tidak dapat diberikan tambahan terapi radiasi maupun kemoterapi dikarenakan efek toksisitasnya yang tinggi. Pada kasus KNF ini penderita mengalami residual atau rekuren lokal terbatas di nasofaring sehingga salah satu pilihan terapi pada penderita ini adalah terapi fotodinamik (PDT).

1. Terapi fotodinamik

(*Photodynamic therapy / PDT*)

Terapi fotodinamik merupakan pengobatan yang tidak invasif dan teknik yang menjanjikan untuk terapi penyakit keganasan, karena dapat dilakukan berulang kali pada lokasi yang sama. PDT dapat diberikan sebelum atau sesudah kemoterapi, radioterapi atau pembedahan, tanpa mengurangi efek terapi lain atau terapi PDT sendiri. Kelebihan teknik ini antara lain morbiditas yang lebih rendah dan secara fungsional maupun kosmetik hasilnya lebih baik. PDT memfasilitasi penghancuran tumor dengan kombinasi tiga unsur penting yaitu fotosensitizer, oksigen dan sinar laser dengan panjang gelombang tertentu. PDT dilaporkan mendapatkan respon lengkap yang sama atau lebih baik dibandingkn terapi standar.^{5,9}

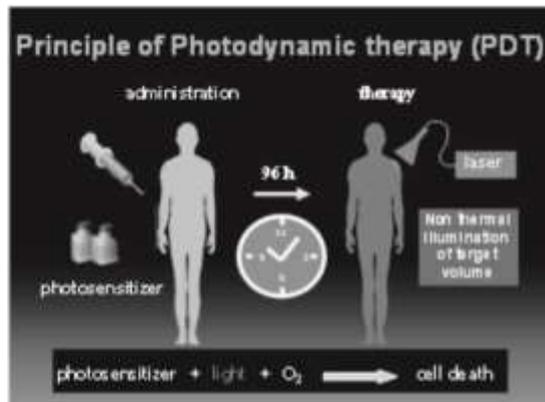
2. Prinsip Kerja PDT

Terapi fotodinamik merupakan salah satu terapi untuk KNF residu atau rekuren lokal yang efek sampingnya dapat ditoleransi. Komponen dari terapi ini adalah kombinasi dari sinar laser gelombang panjang, oksigen dan

fotosensitizer yang dapat merusak sel kanker. Prinsip kerja PDT adalah fotosensitizer akan tereksitasi dengan menyerap energi dari sinar, terjadi rangkaian reaksi fisika dan kimia yang mengubah bentuk energi, mengaktivasi oksigen di jaringan, dan menghasilkan oksigen yang reaktif. PDT merupakan interaksi antara aktifitas sinar laser, oksigen molekuler dan agen sensitiser. Fotosensitizer menyebabkan energi sinar laser diabsorpsi oleh jaringan yang berakibat jaringan menjadi nekrosis.¹⁰

Mekanisme kerja PDT dalam merusak tumor secara garis besar melalui prinsip aktifitas sitotoksik, kerusakan mikrovaskuler dan inaktivasi sistem imun untuk menyerang sel-sel kanker.¹⁰ Aktifitasitotoksik terjadi pada saat fotosensitizer terserap dalam tubuh dan diaktivasi oleh sinar, zat tersebut berinteraksi dengan molekul oksigen dalam sel menghasilkan produk sitotoksik. Efek sitotoksik terjadi karena oksigen yang reaktif, maka dapat mengalami degenerasi dan destruksi sel tumor. PDT juga berperan pada pengendalian tumor melalui efeknya terhadap vaskularisasi tumor yaitu yang menyebabkan terjadinya hipoksia dan anoksia sebagai akibat terbentuknya *thromboxane* yang berperan pada terbentuknya trombus. Dikatakan pula bahwa PDT dapat memperkuat apoptosis dengan melalui induksi pengeluaran *Cytochrome C* dari mitokondria ke sitoplasma. Prinsip PDT juga menginduksi respon imun dan imunitas anti tumor spesifik sudah

banyak diteliti pada hewan coba. Terbukti proses anti tumor imun spesifik dan pertahanan dari sistem imun tubuh mungkin memegang peranan penting terhadap sitotoksitas sekunder, kontrol jangka panjang tumor dan respon imun komplisit tumor terhadap PDT.^{6,9}

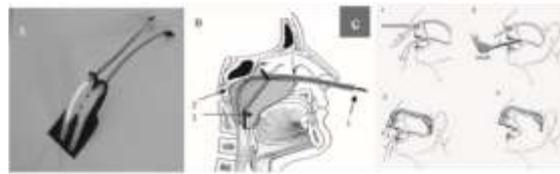


Gambar 8. Prinsip kerja PDT⁹

Fotosensitizer yang digunakan harus mempunyai persyaratan yaitu selektif terhadap sel tumor, *clearance time* cepat, non toksik tapi mempunyai efek sitotoksik yang kuat, larut dalam darah, dapat melewati *lipid cell membrane*, dapat diaktivasi oleh sinar dengan gelombang panjang yang sesuai dan tidak mempunyai efek samping.¹¹Keunggulan PDT salah satunya adalah dapat diarahkan ke daerah mukosa atau serosa sehingga toksisitas ke jaringan normal dapat dikurangi, dapat diatur kedalamannya dengan kedalaman tumor < 1 cm dan ukuran tumor < 3 cm. Kedalaman efek yang diharapkan untuk membunuh sel tergantung pada fotosensitizer yang digunakan.⁹ Obat ini tidak menimbulkan efek pada organ atau jaringan normal. Apabila sinar laser diarahkan pada

jaringan atau organ target yang mengandung obat fotosensitizer tersebut maka jaringan akan mengalami kerusakan. Pemberian fotosensitizer pada PDT dapat secara intra vena, peroral atau topikal. Pemberian topikal biasanya digunakan untuk terapi kanker kulit. Ada dua generasi fotosensitizer yaitu generasi pertama golongan Photophrin dan generasi kedua golongan Temoporfrin.⁹

Pada kasus ini penderita menggunakan fotosensitizer generasi kedua yaitu golongan *Temoporfrin* dengan nama dagang Foscan. Generasi kedua ini mempunyai daya penetrasi lebih dalam yaitu 1 cm, efek sitotoksik lebih kuat, selektifitas pada tumor lebih baik dan efek fotosensitifitas di kulit selama 2 minggu.¹² Foscan mengandung zat aktif Temoporfrin 4mg/ml. Dosis pada orang dewasa 0,15mg/kgBB diberikan pelan-pelan secara intravena selama 6 menit. Pada saat penyuntikan harus hati-hati agar tidak terjadi ekstrasvasi disekitar penyuntikan, apabila ini terjadi area tersebut harus dilindungi dari sinar selama 3 bulan. Empat hari (96 jam) atau tidak lebih dari 110 jam setelah penyuntikan diberikan sinar laser dengan panjang gelombang sinar 625nm, dosis sinar 20 J/cm² dengan dosis iradiasi 100 mW/cm² selama 200 detik. Menggunakan alat yang dirancang khusus yaitu aplikator nasofaring dan dibagian dalam pipa silikon dapat menampung dua *diffusers* cahaya linier untuk pengiriman cahaya ke target tumor (gambar 9).¹³



Gambar. 9a. Alat aplikator nasofaring,
9b. Skema iluminasi¹³
9c. Cara insersi aplikator ke nasofaring



Gambar 9d. Pemberian PDT¹³

Efek samping pemberian PDT sama dengan terapi lainnya, bervariasi pada setiap individu. Apabila timbul rasa nyeri atau bengkak maka dapat diberikan obat-obat simptomatik. Hal ini tergantung pada luas area tumor, tipe fotosensitizer, waktu antara pemberian obat dan sinar serta sensitivitas kulit penderita sendiri. Pada kasus ini penderita mengalami nyeri dan rasa tidak nyaman di tenggorok. Sesuai dengan literatur pemberian PDT menimbulkan nyeri (15 %) dan rasa terbakar (3%) di area tumor. Derajat nyeri tergantung pada lokasi tumor dan fotosensitizer yang digunakan. Analgetik yang diberikan seperti aspirin, parasetamol atau morfin bila diperlukan. Beberapa efek samping lain

adalah peningkatan sensitifitas mata dan kulit, bengkak, trismus, disfagia, mual muntah dan toksisitas.¹⁰

3. Evaluasi Pasca Pemberian PDT Tn.G

Penderita pada kasus ini menjalani kontrol 4 bulan dan 8 bulan pasca pemberian PDT tidak ada keluhan dan evaluasi biopsi nasofaring tidak ditemukan keganasan. Pemeriksaan CT scan 16 bulan pasca pemberian PDT, terjadi perbaikan dan lokal residual di nasofaring berkurang. Penelitian di Thailand pada 41 penderita prekanker dan karsinoma nasofaring dan rongga mulut stadium T1-T2, didapatkan respon komplit pada 91,67% dengan tumor primer T1 dan rekuren. Angka rekurensi 27,27% setelah evaluasi 28,3 bulan.¹⁰ Sun (1992) telah menerbitkan kasus terbesar dengan 137 pasien KNF dilakukan PDT menghasilkan 123 pasien responnya baik sekitar 89,78%.¹⁴

Penelitian tentang angka harapan bebas kekambuhan serta harapan hidup 5 tahun pada KNF pasca pemberian PDT yang mengalami kekambuhan sangat jarang. Hariwiyanto (2010) pada penelitian membandingkan angka harapan hidup 5 tahun penderita KNF yang mengalami respon sempurna adalah 60 % dan parsial respon sekitar 21 %.^{7,14} Penggunaan PDT untuk terapi KNF masih terbatas di Yogyakarta dan Jakarta. Satu kasus yang sama di Yogyakarta telah dilaporkan penderita KNF pasca PDT sejak tahun 2007 sampai 2012, tumor tidak berkembang selama 5 tahun pasca PDT dan penderita

dengan kondisi yang baik.³ Pada kasus ini penderita menunjukkan respon jangka panjang yang baik dengan pemberian PDT untuk KNF rT4N0M0 residual dan tumor tidak tumbuh selama 1 tahun 4 bulan, tetapi penderita masih terlihat strabismus pada mata kiri. Hal ini merupakan gejala neurologis yang disebabkan gejala sisa, karena sebelumnya terjadi infiltrasi tumor ke intrakranial yang menyebabkan kelumpuhan N.VI yang mengakibatkan kelumpuhan otot rektus bulbi sehingga timbul mata juling (strabismus). Pada penderita ini masih harus dievaluasi lebih lanjut. Pasien saat terakhir kontrol masih dalam kondisi baik dengan Kornofsky skor kinerja 100%.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus karsinoma nasofaring rT4N0M0 pasca kemoradiasi yang diberikan terapi fotodinamik (PDT). Pemberian PDT dapat memperbaiki keadaan klinis pasien, mengecilkan tumor dan meningkatkan kualitas hidup. Terapi fotodinamik dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pengobatan KNF yang mengalami kekambuhan atau respon tidak sempurna pada tumor lokal yang terbatas di nasofaring pasca pemberian terapi standar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondowirdjo S, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chinese journal of cancer. Chinese journal of cancer; 2012; 31: 185-96.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, Global Cancer Statistics, 2002, CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
3. Indrasari SR, Timmermans AJ, Wildeman MA, Karakullukcu MB, Herdini C, Hariwiyanto B, *et al.* Remarkable response to photodynamic therapy in residual T4N0M0 nasopharyngeal carcinoma: A case report. Elsevier. 2012; 9:319-20
4. Erkal HS, Serin M, Cakmak A, 2001, Nasopharyngeal carcinomas: Analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome. J radiotherapy and oncology. 2001; 161:247-56.
5. Wildeman MAM, Nyst HI, Karakullukcu B, Tan IB. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer. Head and neck oncology 2009; 1(40): 1-6.
6. Shibata CH, Collusi CV, Oleinik NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy: new concept in medical treatment. Brazilian journal of medical and biological research 2000; 33:869-80.
7. Kentjono WA. Perkembangan terkini penatalaksanaan karsinoma nasofaring. Indonesian society of oncology, Annual scientific meeting; 28-29 September 2012; Inna grand Bali beach 2012. p. 1-24.
8. Senan S, Levendan PC. Brachytherapy for recurrent head and neck cancer. Hematology/oncology clinics of north America 1999; 13(3): 531-42.
9. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in treatment of cancer. The lancet oncology 2000; 1:212-19.
10. Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer. Current oncology report. 2002; 4:87-96.
11. Triesschijn M, Bass Paul. Photodynamic therapy in oncology. The Oncologist. 2006; 11: 1034-44.
12. Anonymus. Photodynamic therapy. Curr probl cancer 2002; 26:61-108.
13. Nyst HJ, Wildeman MA, Indrasari SR, Karakullukcu B, Veen RLP, Adham M, *etal.* Temoporfin mediated photodynamic therapy in patient with local persisten and recurrent nasopharyngeal carcinoma after curative radiotherapy: a fesiability study. Photodiagnosis and photodynamic therapy 2012; 9:274-81.
14. Harwiyanto B. The five years overall survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in Sardjito Hospital Yogyakarta. In: Farhat, Asnir RA, Harahap MPH, Sofyan F, Devi S, eds. Kumpulan naskah ilmiah KONAS XVI PERHATI-KL Medan 2013. Medan: Penerbit FK USU; 2013. p. 96-9.