

ARTIKEL PENELITIAN

Komplikasi Neurologis pada Karsinoma Nasofaring

Tiara Aninditha*, Anne Dina Soebroto, Eny Nurhayati

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

*Corresponding author: anindith@gmail.com

Disetujui 28 Agustus 2018

DOI: 10.23886/ejki.6.9813.

Abstrak

KNF menimbulkan masalah akibat invasi lokal yang melibatkan sistem saraf di sekitarnya nyeri radikuler akibat kompresi massa atau limfadenopati ke serabut saraf, dan metastasis jauh serta memicu hiperkoagulasi berupa gejala stroke-like syndrome. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui gambaran komplikasi neurologis pada KNF dan faktor-faktor yang berhubungan. Penelitian berupa studi observasional analitik secara potong lintang dengan mengambil data rekam medis pasien KNF yang dikonsulkan ke Poli Neurooftalmologi dan Divisi Neuroonkologi Departemen Neurologi RSUPN Cipto Mangunkusumo pada bulan Januari- Desember 2014. Analisis statistik menggunakan SPSS for windows versi 20. Terdapat 86 subjek dengan rerata usia $49,23 \pm 11,28$ tahun, mayoritas laki-laki (73,3%), ukuran tumor T3 dan T4 (68,6 %), jenis non-keratinized (WHO tipe II dan III, 96,5%).. Median awitan gejala KNF adalah 11,89 bulan dan awitan munculnya komplikasi neurologis 14,32 bulan. Semua subjek mengalami komplikasi neurologis akibat invasi lokal (100%), terutama berupa lesi saraf kranial V (26,1%). Terdapat hubungan antara ukuran tumor terhadap invasi lokal dan infiltrasi intrakranial ($p=0,032$ dan $p=0,02$). Disimpulkan komplikasi neurologis utama adalah lesi saraf kranial V akibat invasi lokal. Terdapat hubungan antara ukuran tumor dengan invasi lokal dan infiltrasi intrakranial.

Kata kunci: komplikasi neurologis; invasi lokal; infiltrasi intrakranial.

Neurological Complication in Nasopharyngeal Carcinoma**Abstract**

Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) frequently cause neurological complication such as local invasion, intracranial infiltration, radicular pain, metastatic spread to brain and spine, And stroke like syndrome due to hypercoagulation. This study was conducted to describe neurological complication in NPC and the factors that may influence. This was a cross sectional study used the data from medical records of patients were referred to neurology department for further assessment on neurological complication and staging purpose from January until December 2014. Statistical analysis was done with SPSS for windows version 20.0. From 86 samples, mean of age was 49.23 ± 11.28 years old, majority of men (73.3%), tumor size of T3 and T4 (68.6 %), and histopathologically non-keratinized (96.5%, Type II and III of WHO). Clinical onset of NPC were found in 11.89 months, and clinical onset of neurological complication were found in 14.32 months. Local invasion of NPC was noted in all samples (100%) with fifth cranial nerve involvement (26.1 %) of samples. The only factor that significantly influence neurological complication due to local invasion and intracranial infiltration was the size of tumor ($p=0.032$; $p=0.02$). It was concluded that the main neurological complications were cranial nerve lesions due to local invasion. There is a relationship between tumor size and local invasion and intracranial infiltration

Keywords: neurological complications; local invasion; intracranial infiltration.

Pendahuluan

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah salah satu keganasan kepala dan leher yang sering dijumpai khususnya di daerah Cina bagian selatan, Afrika Utara, dan Alaska.¹ Sebanyak 70% keganasan yang ditemui di area kepala dan leher adalah KNF.² Di Indonesia KNF memiliki prevalensi sekitar 6/100.000 populasi.³

Gambaran klinis KNF berhubungan dengan perluasan massa dan kelenjar getah bening (KGB) yang terlibat; terutama ke anterior, lateral, atau superior dan posterior. Oleh karena itu gejala tersering adalah epistaksis, hidung tersumbat, gangguan pendengaran, paresis N.III, IV, VI, dan XII ipsilateral. Sekitar 75% pasien mengalami pembesaran KGB, terutama di retrofaring.¹

Komplikasi saraf kranial pada KNF terbagi menjadi 2. Pada keterlibatan sinus kavernosus, dapat terjadi lesi nervus kranialis III, IV, V, atau VI.² Sementara itu, penyebaran pada area posterior di selubung karotid dapat menyebabkan lesi pada nervus IX, X, dan XI.² Lesi nervus kranialis ditemukan pada 9,4% pasien KNF.⁴ Penelitian terhadap gambaran MRI pada 101 pasien KNF diperoleh invasi basis kranii 83,2%. Komplikasi neurologis terjadi akibat massa tumor keluar lewat celah tempat keluar saraf kranial perifer (neural foramina) atau lewat celah lain di basis kranii. Selain itu, tumor dapat merusak struktur tulang hingga menembus rongga intrakranial atau orbita.² Erosi tulang dan neural foramina sering ditemukan pada KNF. Dari pemeriksaan MRI, terdapat 41% keterlibatan klivus, 38% keterlibatan os sfenoid, dan 19% keterlibatan os petrosus.⁵

KNF bersifat agresif sehingga dapat menyebabkan invasi lokal, intrakranial, dan metastasis ke otak (*true metastatic*).² Metastasis di tulang belakang pernah dilaporkan walau sangat jarang.⁶ Penekanan massa KNF dan KGB kesekitarnya dapat menimbulkan nyeri radikular. KNF memicu hiperkoagulasi yang dapat menyebabkan *stroke-like syndrome* berupa defisit neurologis mendadak; berbeda dengan perjalanan klinis KNF yang umumnya sub-akut atau kronik.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran komplikasi neurologis (keterlibatan saraf kranial pada invasi lokal dan infiltrasi intrakranial, *stroke-like syndrome*, metastasis intrakranial dan spinal, serta nyeri radikular) pada KNF dan faktor-faktor yang berhubungan (stadium, ukuran tumor, onset, dan derajat histopatologis).

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik secara potong lintang. Data diambil dari rekam medis dan arsip semua pasien KNF yang dikonsulkan ke Poli Neuro-oftalmologi dan Divisi Neuro-onkologi Departemen Neurologi RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Januari-Desember 2014. Subjek berusia >18 tahun yang didiagnosis sebagai KNF berdasarkan histopatologi. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik umum dan neurologis, serta CT scan nasofaring dengan kontras, dan imaging lain yang diperlukan. Pasien dengan keganasan di tempat lain masuk kriteria eksklusi. Analisis statistik menggunakan SPSS for windows version 20. signifikansi ditetapkan pada $p \leq 0,05$.

Penilaian derajat T dan stadium sesuai hasil pemeriksaan sejawat THT berdasarkan *Joint Union for International Cancer Control TNM Classification of Malignant Tumours and the American Joint Committee on Cancer Staging System*. Tumor yang menginfiltrasi basis kranii dinyatakan derajat T4.⁴ Derajat patologis dibagi tiga (klasifikasi WHO), yaitu tipe I (karsinoma sel skuamosa berkeratin), tipe II (karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin namun berdiferensiasi), dan tipe III (karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin, tidak berdiferensiasi).

Komplikasi neurologis ditetapkan berdasarkan defisit neurologis atau nyeri radikular akibat massa KNF atau pembesaran KGB. Dikatakan invasi lokal jika ada keterlibatan saraf kranial lokal (N.VII perifer, N.IX, N.X, atau N.XII perifer) dan infiltrasi intrakranial berdasarkan paresis N.III, IV, VI, atau lesi N.V akibat massa KNF. *Stroke-like syndrome* adalah defisit neurologis yang muncul tiba-tiba >24 jam akibat lesi vaskular intrakranial yang dibuktikan dengan imaging. Nyeri radikular berdasarkan nyeri menjalar akibat kompresi massa KNF/limfadenopati/metastasis spinal.

Hasil

Sebanyak 204 pasien KNF dikonsulkan karena terdapat gejala komplikasi neurologis saat rawat inap atau untuk *staging* di Poli Neuro-oftalmologi Departemen Neurologi RSCM. Sebanyak 118 dieksklusi karena data tidak lengkap, sehingga diperoleh 86 sampel yang dapat dianalisis. Rerata usia subjek $49,23 \pm 11,28$ tahun, mayoritas laki-laki (73,3%), ukuran tumor T3 dan T4 (68,6 %), jenis *non-keratinized* (WHO tipe II dan III, 96,5%), serta berada pada stadium III dan IV (96,5%). Median awitan gejala KNF adalah 12 bulan dan awitan munculnya komplikasi neurologis dalam waktu 14,32 bulan (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=86)

Karakteristik	Jumlah
Usia, tahun (rerata ± SD)	49,23 ± 11,28
18-40 tahun	17 (19,8)
>40 tahun	69 (80,2)
Jenis kelamin	
Laki-laki	63 (73,3)
Perempuan	23 (26,7)
Ukuran tumor	
T1 dan T2	27 (31,4)
T3 dan T4	59 (68,6)
Stadium	
I dan II	3 (3,5)
III dan IV	83 (96,5)
Derajat Patologis	
<i>Keratinized</i>	3 (3,5)
<i>Non-Keratinized</i>	83 (96,5)
Onset gejala KNF dalam bulan (median: min - maks)	11,89 (2-72)
Onset gejala komplikasi neurologis dalam bulan (median: min-maks)	14,32 (1-72)
Komplikasi Neurologis	
Invasi lokal	86 (100)
Infiltrasi Intrakranial	37 (43,0)
Metastasis spinal	1 (1,2)
Metastasis Intrakranial	1 (1,2)
Stroke like syndrome	1 (1,2)
Nyeri radikular	10 (11,6)
Keluhan utama	
Benjolan unilateral	29 (33,7)
Benjolan bilateral	4 (4,7)
Hidung tersumbat	12 (14,0)
Mimisan	5 (5,8)
Diplopia	5 (5,8)
Tinnitus	5 (5,8)
Masalah di telinga	4 (4,7)
Sefalgia	15 (17,4)
Lain-lain	7 (8,1)
Paresis Nervus Kranialis (n = 111)	
N. III	4 (3,6)
N. IV	2 (0,18)
N. V	29 (26,1)
N. VI	23 (20,72)
N. VII	9 (8,1)
N. IX-X	27 (24,32)
N. XII	17 (15,31)

Gejala KNF yang paling sering dikeluhkan (Tabel 2) adalah benjolan unilateral (33,7%), semua subjek mengalami komplikasi neurologis akibat invasi lokal (100%), terutama yang melibatkan saraf kranial V dan saraf kranial VI (26,1% dan 20,72%). Komplikasi neurologis akibat invasi lokal,

infiltrasi intrakranial, maupun nyeri radikular lebih banyak terjadi pada subjek berusia >40 tahun, laki-laki, ukuran tumor T3 dan T4, stadium III dan IV, dan jenis *non-keratinized*. Ukuran tumor mempunyai hubungan dengan invasi lokal dan infiltrasi intrakranial ($p=0,032$ dan $p=0,02$).

Tabel 2. Komplikasi Neurologis (n=86)

Variabel	Invasi lokal		p	Infiltrasi Intrakranial		p
	Ya	Tidak		Ya	Tidak	
Usia (tahun)						
18 – 40 tahun	6	11	0,542	7	10	0,864
> 40 tahun	30	39		30	39	
Jenis kelamin						
Laki-laki	25	38	0,501	27	36	0,959
Perempuan	11	12		10	13	
Ukuran Tumor						
T1 dan T2	15	12	0,032	5	22	0,020
T3 dan T4	46	13		32	27	
Stadium						
I dan II	3	0	0,352	1	2	0,605
III dan IV	58	25		36	47	
Derajat Patologis						
<i>Keratinized</i>	2	1	0,648	1	2	0,605
<i>Non-Keratinized</i>	59	24		36	47	

Diskusi

Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak subjek laki-laki dibandingkan perempuan dengan rerata usia 49,23 tahun, sesuai dengan hasil penelitian Adham dkk³ yaitu mayoritas pasien KNF adalah laki-laki (73,3%) berusia >40 tahun.

Pada variabel ukuran tumor, didapatkan 59% subjek dalam penelitian ini memiliki ukuran T3 dan T4. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pan dkk⁷ yang menunjukkan bahwa 64% subjek memiliki ukuran tumor T3 dan T4 sebanyak 64%. Subjek yang memiliki stadium III dan IV mencapai 96,5%. Hal ini sesuai dengan penelitian Pan dkk⁷ yang menunjukkan bahwa sebagian besar (77%) subjek memiliki stadium III dan IV.

Secara histopatologis, sebagian besar subjek memiliki derajat patologis WHO tipe III, yaitu karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin, tidak berdiferensiasi. Data tersebut sesuai dengan hasil penelitian Pan dkk⁷ di China yang menunjukkan bahwa 95% pasien memiliki histopatologi karsinoma tidak berkeratin dan tidak terdiferensiasi. Dari variabel onset gejala klinis, didapatkan nilai rerata munculnya gejala komplikasi neurologis setelah gejala KNF adalah 11,89 bulan dibandingkan 14,32 bulan.

Keluhan tersering yang dirasakan pasien adalah benjolan unilateral (33,7%), namun dari hasil anamnesis dan pemeriksaan neurologis, didapatkan komplikasi neurologis pada semua subjek, berupa gejala invasi lokal dan infiltrasi intrakranial, terutama lesi N.V (sensorik dan motorik). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Suryakusuma et al.⁸

Keganasan di daerah nasofaring sering menyebabkan gangguan atau komplikasi neurologis karena letaknya dekat basis kranii yang memiliki celah atau lubang tempat keluar saraf kranial.⁹ Lesi pada saraf kranial dapat menjadi penanda lokasi infiltrasi tumor. Lesi pada saraf kranial III, IV, dan VI menandakan infiltrasi di area os sphenoid dimana saraf-saraf kranial tersebut keluar. Keterlibatan saraf IX, X, XI menandakan infiltrasi ke area dinding lateral nasofaring dimana terdapat basis cranii. Keterlibatan nervus XII juga menandakan keterlibatan basis kranii.⁹ Komplikasi neurologis dapat menjadi penanda perjalanan tumor dan menentukan prognosis. Keterlibatan nervus kranialis merupakan penanda ukuran tumor T4 pada KNF. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Liang dkk¹⁰ pada 455 pasien KNF ukuran tumor yang semakin besar akan menurunkan kesintasan, menurunkan kemungkinan bebas metastasis, dan akan menaikkan risiko kemungkinan relaps. Pemberian radioterapi merupakan modalitas kuratif utama pada pasien dengan KNF stadium I dan II. Keterlibatan saraf kranial menandakan stadium IV pada KNF sehingga diperlukan penanganan yang lebih agresif menggunakan kemoterapi.⁴

Kesimpulan

Komplikasi neurologis yang paling banyak ditemukan pada KNF adalah keterlibatan saraf intrakranial. Lesi saraf intrakranial merupakan penanda ukuran tumor besar pada KNF.

Daftar Pustaka

1. Chua MLK WJ, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2016;387(10022):1012-24
2. Wesolowski JR, Mukherji SK. Pathology of the pharynx. Dalam : Som PM, Curtin HD. *Head and neck imaging*. 5th ed. USA : Elsevier; 2011
3. Adham MKA, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan IB, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer*. 2012;4(31):185-96.
4. Tan L, Loh T. Benign and malignant tumors of the nasopharynx. Dalam : Flint PW, Haughey BH, Lund V, Niparko JK, Robbins T, Thomas R, dkk. *Cummings otolaryngology*. USA : Elsevier; 2015.
5. Petersson BF, Bell D, El-Mofty SK, Gillison M, Lewis JS, Nadal A, dkk. Dalam : El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon : International Agency of Research on Cancer; 2017.
6. Person OKKJ, Belkacemi Y, Kuten A. Brain metastasis from nasopharyngeal carcinoma. Dalam: MAH, editor. *Brain metastases from primary tumors epidemiology, biology, and therapy*. London: Academic Press; 2015.p.205-10.
7. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, Chan LLK, O'Sullivan B, Lin SJ. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2016;122(4):546-58.
8. Suryakusuma L, Dewati E, Sekarutami SM, Prihartono J, Aninditha T. Perbaikan paresis saraf kranial III, IV, V, dan VI berdasarkan pemeriksaan neurologi klinis pada karsinoma nasofaring pascaterapi. *Neurona*. 2016. 33(4): 258-64.
9. Lee N, Riaz N, Ove R, Reyngold ML, Foote RL, Bonner JA. Nasopharyngeal carcinoma. Dalam : Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical radiation oncology*. 4th ed. USA : Elsevier; 2016.
10. Liang S, Teng J, Hu X, Yang X, Luo M, Fang X, dkk. Prognostic value of total tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2017;17:506.