

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Definisi**

Neoplasma atau biasa disebut tumor merupakan massa abnormal dari sel-sel yang mengalami proliferasi. Sel-sel neoplasma berasal dari sel yang sebelumnya adalah sel-sel normal, namun mengalami perubahan neoplastik, mereka mengalami derajat otonomi tertentu yaitu sel neoplastik tumbuh dengan kecepatan yang tidak terkoordinasi dengan kebutuhan host dan fungsi yang tidak bergantung pada pengawasan homeostasis sebagian besar sel tubuh lainnya (Price dkk, 2002).

Neoplasma terbagi menjadi 2 yaitu neoplasma benigna dan neoplasma maligna. Istilah neoplasma benigna mengacu pada sel-sel neoplastik yang tidak menginvasi jaringan sekitar dan tidak bermetastasis. Sedangkan neoplasma maligna mengacu pada sel-sel neoplastik yang tumbuh dengan menginvasi jaringan sekitar dan mempunyai kemampuan bermetastasis (Tambayong, 1999). Neoplasma ganas juga sering disebut suatu kanker.

Tumor kepala dan leher termasuk tumor mulut, hidung, sinus, faring, laring, kelenjar liur, kelenjar tiroid. Letak tumor Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher (THT-KL) yang tersembunyi dan gejala yang tidak khas menyebabkan sulitnya diagnosa dini (Hutauruk et al, 2013).

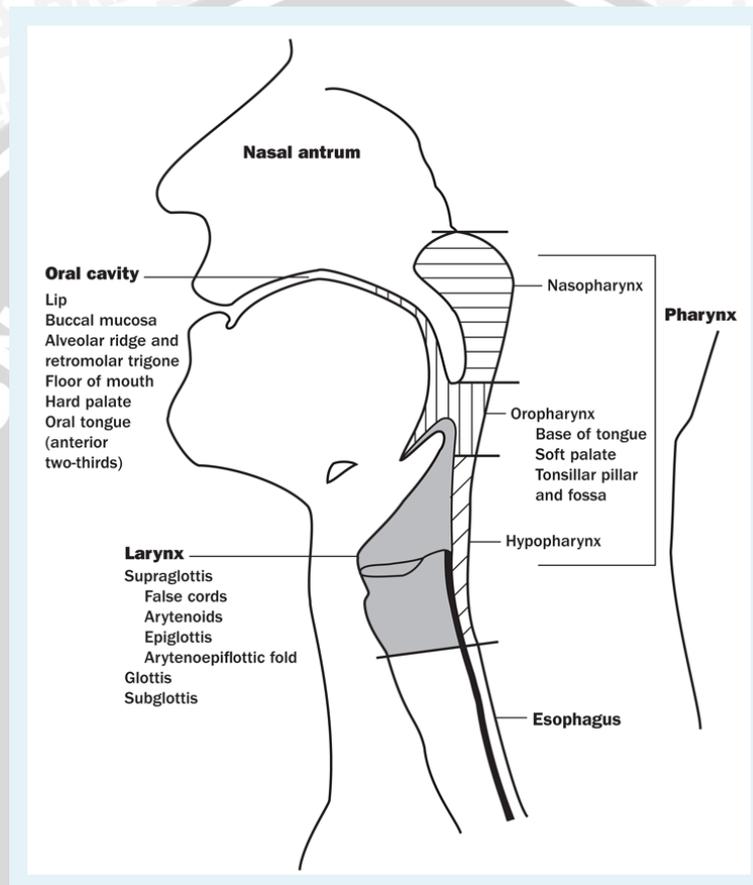
2.2 Epidemiologi Tumor Kepala dan Leher

Jenis Kelamin. Tumor kepala dan leher lebih sering terjadi pada pria, 66%-95% dari kasus terjadi pada pria. Insiden berdasarkan jenis kelamin bervariasi berdasarkan lokasi anatomi. Rasio pria dan perempuan saat ini 3:1 untuk kanker rongga mulut dan faring. Insiden tumor kepala dan leher meningkat dengan bertambah usia, terutama setelah memasuki umur 50 tahun. Meskipun sebagian besar tumor kepala dan leher pada pasien berusia antara 50 sampai 70 tahun, namun tumor kepala leher dapat timbul pada usia yang lebih muda. Bahkan, prognosis pada pasien yang lebih muda lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien yang lebih tua, hal ini dikarenakan keterlambatan diagnosis dari pasien yang lebih muda (Ridge et al, 2007).

Ras. Secara keseluruhan, tidak ada dominasi rasial kanker kepala dan leher di Amerika Serikat. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, kejadian tampaknya telah menurun antara laki-laki kulit putih dan hitam. Pada orang kulit hitam, kanker kepala dan leher yang berhubungan dengan kelangsungan hidup yang lebih rendah. Kelangsungan hidup selama 5 tahun pada kulit putih adalah 56%, sedangkan 34% pada kulit hitam (Ridge et al, 2007).

Geografi. Ada variasi yang luas dalam insiden tumor kepala dan leher antar wilayah geografis yang berbeda. Risiko kanker laring, misalnya, adalah 2-6 kali lebih tinggi di Bombay, India, daripada di Skandinavia. Di Amerika Serikat, insiden tinggi antara laki-laki perkotaan dianggap mencerminkan eksposur tembakau dan alkohol. Di antara perempuan pedesaan, ada peningkatan risiko kanker mulut terkait dengan penggunaan tembakau tanpa asap (tembakau) (Ridge et al, 2007). China Selatan, Afrika Utara, dan daerah Hemisphere Utara merupakan daerah endemik kanker nasofaring. Dikarenakan daerah ini para

penduduknya mengkonsumsi daging asin dan ikan asin dalam jumlah yang banyak. Kanker nasofaring di wilayah geografis tersebut juga telah dikaitkan dengan infeksi virus Epstein-Barr (EBV) (Ridge et al, 2007).



Gambar 2.1 Distribusi kanker kepala dan leher, rongga mulut 44%, laring 31%, dan faring 25% (Ridge et al, 2007)

2.3 Tanda dan Gejala Tumor Kepala dan Leher

Ada beberapa tanda dan gejala pada pasien dengan kanker kepala dan leher. Namun, tidak semua pasien kanker kepala dan leher menunjukkan gejala-gejala tersebut, atau gejala-gejala ini dapat disebabkan oleh kondisi medis yang bukan kanker (Dubner, 2013).

- Gejala yang paling umum, bengkak atau sakit yang tidak sembuh-sembuh

- Erythroplakia atau leukoplakia
- Benjolan atau massa di daerah kepala atau leher, dengan atau tanpa rasa sakit
- Sakit tenggorokan yang persisten
- Bau mulut
- Suara serak atau perubahan suara
- Sumbatan hidung atau hidung tersumbat terus-menerus
- Mimisan dan / atau nasal discharge yang tidak biasa
- Kesulitan bernapas
- Diplopia
- Mati rasa atau kelemahan dari bagian tubuh di daerah kepala dan leher
- Nyeri atau kesulitan mengunyah, menelan, atau memindahkan rahang atau lidah
- Telinga dan / atau rahang nyeri
- Darah dalam air liur atau dahak, lendir yang dikeluarkan di mulut dari saluran pernapasan
- Melonggarnya gigi
- Gigi palsu yang tidak lagi cocok
- Penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan
- Kelelahan

2.4 Etiologi Dan Faktor Resiko

Soepardi et al (2010) menyatakan, penyebab tumor pada regio kepala dan leher belum diketahui secara pasti, kemungkinan dikarenakan beberapa faktor yang menyebabkan munculnya tumor tersebut, seperti:

1. Perokok berat dan peminum alkohol mempunyai resiko timbulnya karsinoma sel skuamosa pada ronggga mulut, faring, dan laring.
2. Sinar matahari sangat mempengaruhi terjadinya kanker tiroid dan kelenjar liur.
3. Pekerja yang bekerja di pabrik nikel dan krom sangat mungkin menderita kanker hidung dan paranasal.
4. Penggunaan tembakau dan alkohol yang berlebihan berperan penting dalam terjadinya kanker yang berasal dari mukosa saluran pencernaan dan saluran napas bagian atas.
5. Fithrony (2012) mengatakan bahwa defisiensi vitamin A, beta karoten, dan vitamin C, *Human Papiloma Virus*, dan disposisi genetik juga memiliki peran dalam terjadinya kanker. Kebersihan mulut yang buruk dapat diduga sebagai penyebab karsinoma sel skuamosa. *Virus Epstein Barr* juga dihubungkan sebagai penyebab karsinoma nasofaring (Fithrony, 2012)

2.5 Klasifikasi Tumor

Tumor pada kepala dan leher dapat dibagi menjadi 2, yaitu tumor jinak dan tumor ganas (Soepardi et al, 2010). Berdasarkan lokasi anatomiknya maka, tumor kepala dan leher dibagi menjadi:

1. Tumor pada rongga mulut
2. Tumor pada saluran aerodigestive atas
3. Tumor pada kelenjar saliva, tiroid

1. Tumor pada rongga mulut

Tumor rongga mulut, merupakan tumor yang dimulai di rongga mulut.

Rongga mulut meliputi bibir, lidah, mukosa pipi, palatum, dasar mulut, gigniva (Hasibuan, 2004). Tumor rongga mulut terbagi ke dalam 3 kategori:

- a. Pertumbuhan jinak atau non-kanker yang tidak menyerang jaringan lain dan tidak menyebar ke bagian lain dari tubuh (benign tumor).
- b. Pertumbuhan tidak berbahaya yang nantinya bisa berkembang menjadi kanker. Ini dikenal sebagai kondisi pra kanker (pre-cancerous condition).
- c. Tumor yang dapat tumbuh menjadi jaringan sekitarnya dan menyebar ke bagian lain dari tubuh (malignant tumor).

Tabel 2.1 Klasifikasi pada tumor rongga mulut (American Cancer Society, 2015)

Benign Tumor	Pre-cancerous Condition	Malignant Tumor
Fibroma	Erythroplakia	Squaous cell carcinoma
Granular cell tumor	Leukoplakia	Verrucous carcinoma
Keratoacanthoma		Minor salivary gland ca
Leiomyoma		Lymphoma Hodgkins
Eosinophilic granuloma		Lymphoma Non Hodgkins
Osteochondroma		
Lipoma		
Schwannoma		
Neurofibroma		
Papilloma		
Condyloma accuminata		
Verruciform xanthoma		
Pyogenic granuloma		
Rhabdomyoma		
Odontogenic tumor		

Karsinoma Sel Skuamosa. *Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)* adalah kanker ganas rongga mulut yang berasal dari epitel, secara klinis terlihat sebagai plak keratosis, ulserasi, tepi lesi yang indurasi dan kemerahan.

Secara histopatologis, OSCC dibagi menjadi 3, yaitu *Well differentiated*, *Moderate differentiated*, dan *Poorly differentiated*. OSCC dapat terjadi di

seluruh bagian rongga mulut, seperti lidah, gingiva, bibir, bukal, palatum molle, parotis, dan orofaring. Data epidemiologi menunjukkan bahwa 90% dari kasus kanker rongga mulut di dunia adalah jenis *Squamous Cell Carcinoma* dan setiap tahunnya lebih dari 300.000 kasus baru dijumpai. Di Indonesia, prevalensi kasus OSCC berkisar antara 3-20% dari semua kasus kanker, dengan angka kematian antara 2,4% - 3,57% dan 76,3% penderita datang pada stadium lanjut. Di Jawa Timur, dari catatan medis RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 1983-1992, tercatat 118 kasus OSCC (3,3%) di antara 3557 penderita tumor kepala dan leher yang berkunjung di Poli Bedah Kepala dan Leher RSUD Dr. Soetomo Surabaya (Sunartha, 2012).

Tonsil dan pangkal lidah mengandung jaringan limfoid yang berfungsi sebagai jaringan system imun, dimana kanker yang disebut limfoma dapat terjadi. Limfoma merupakan neoplasma ganas yang berasal dari sistem limfatik. Limfoma dibedakan menjadi Limfoma Non Hodgkin dan Limfoma Hodgkin. Limfoma juga dapat dibedakan berdasarkan lokasinya, di dalam atau di luar nodus limfe dan status keganasannya. Umumnya limfoma yang berkembang dari sel blas lebih ganas dari pada limfoma yang berkembang dari limfosit (Riede, 2004).

2. Tumor pada saluran aerodigestive atas.

Tumor saluran napas atas lebih sering terjadi pada orang di atas usia 45 tahun. Pria lebih sering 2 - 4 kali lebih sering terjadi daripada wanita. Sebagian besar kanker ini terkait dengan penggunaan tembakau. Alkohol meningkatkan risiko, terutama ketika digunakan berat dan terus-menerus. Semakin banyak kasus kanker tenggorokan pada pria terkait dengan infeksi HPV.

- a) Tumor hidung dan paranasal. Merupakan tumor kedua terbanyak setelah tumor nasofaring. Etiologi tumor ini belum diketahui secara pasti. Diagnosis sering terlambat karena tanda gejala yang tidak khas, serta mirip gejala inflamasi hidung lainnya, seperti rasa tersumbat dan epistaksis. Berbagai pajanan bahan-bahan industri dihubungkan dengan terjadinya tumor ini (Soepardi dkk, 2010).
- b) Angiofibroma Nasofaring. Tumor jinak nasofaring yang cenderung menimbulkan perdarahan yang sulit dihentikan dan terjadi pada laki-laki prepubertas dan remaja. Umumnya terdapat pada rentang usia 7 - 21 tahun dengan insidens terbanyak antara usia 14 - 18 tahun dan jarang pada usia diatas 25 tahun. Tumor ini merupakan tumor jinak nasofaring terbanyak dan 0,05% dari seluruh tumor kepala dan leher. Etiologi tumor ini masih belum jelas, berbagai jenis teori banyak diajukan. Diantaranya teori jaringan asal dan faktor ketidakseimbangan hormonal. Secara histopatologi tumor ini termasuk jinak tetapi secara klinis ganas karena bersifat ekspansif dan mempunyai kemampuan mendestruksi tulang. Tumor yang kaya pembuluh darah ini memperoleh aliran darah dari arteri faringialis asenden atau arteri maksilaris interna. Angiofibroma kaya dengan jaringan fibrosa yang timbul dari atap nasofaring atau bagian dalam dari fossa pterigoid. Setelah mengisi nasofaring, tumor ini meluas ke dalam sinus paranasal, rahang atas, pipi dan orbita serta dapat meluas ke intra kranial setelah mengerosi dasar tengkorak (Lee,1999; Tewfik, 2014; Soepardi et al, 2010).
- c) Papiloma Sinonasal. Tumor jinak yang berasal dari mukosa sinonasal dan terdiri dari epitel skuamosa atau kolumnar. Etiologinya masih belum

diketahui, namun HPV tipe 6 dan HPV tipe 11 dapat ditemukan di dalam lesi (Kumar, 2005).

- d) Plasmasitoma Terisolasi. Tumor yang timbul di struktur limfoid disekitar hidung dan sinus. Tumor dapat menonjol ke dalam rongga-rongga ini sebagai pertumbuhan polipoid, memiliki garis tengah bervariasi dari 1 cm sampai beberapa sentimeter, dan biasanya ditutupi oleh mukosa yang utuh (Kumar, 2005).
- e) Papiloma Skuamosa Laring. Merupakan tumor jinak laring yang paling banyak dijumpai. Penyakit ini disebabkan oleh infeksi Human Papilloma Virus (HPV). Papilloma tampak sebagai kutil yang berbentuk soliter atau multipel pada pita suara, tetapi dapat juga terletak di supraglotis dan kadang-kadang di infraglotis. Penyakit ini paling sering dijumpai pada anak-anak di bawah usia 12 tahun yaitu juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JORRP) dan bisa dijumpai pada usia 20-40 tahun yaitu adult-onset respiratory papillomatosis (AORRP) (Haryuna. 2004).
- f) Neuroblastoma Olfaktorius. Tumor yang sangat ganas dan jarang terjadi. Tumor ini paling sering tumbuh di sebelah superior dan lateral hidung dari sel neuroendokrin yang tersebar di mukosa olfaktorius (Kumar, 2005).
- g) Karsinoma Nasofaring. Tumor ganas regio kepala dan leher yang terbanyak ditemukan di Indonesia. Penyebab karsinoma nasofaring sudah dapat dipastikan adalah virus Epstein-Barr, tetapi virus ini bukan satu-satunya faktor, karena banyak faktor lain yang sangat mempengaruhi timbulnya tumor ini, seperti letak geografis, rasial, jenis

kelamin, genetik, pekerjaan, lingkungan, kebiasaan hidup, dan sosial ekonomi. Kaitan antara virus Epstein-Barr dan konsumsi ikan asin dikatakan sebagai penyebab utama timbulnya penyakit ini. Virus tersebut dapat masuk ke dalam tubuh dan tetap tinggal disana tanpa menyebabkan suatu kelainan dalam jangka waktu yang lama. Untuk mengaktifkan virus ini dibutuhkan suatu mediator. Kebiasaan untuk mengkonsumsi ikan asin secara terus menerus mulai dari masa kanak-kanak, merupakan mediator utama yang dapat mengaktifkan virus ini sehingga menimbulkan karsinoma nasofaring. Mediator di bawah ini dianggap berpengaruh untuk timbulnya karsinoma nasofaring yaitu :

1. Ikan asin, makanan yang diawetkan dan nitrosamin
2. Keadaan sosio-ekonomi yang rendah, lingkungan dan kebiasaan hidup
3. Sering kontak dengan zat-zat yang dianggap karsinogen, seperti :
 - benzopyrenen
 - benzoanthracene
 - gas kimia
 - asap industri
 - asap kayu
 - beberapa ekstrak tumbuhan
4. Ras dan keturunan
5. Radang kronis daerah nasofaring

Klasifikasi gambaran histopatologi yang direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebelum tahun 1991, dibagi atas 3 tipe, yaitu :

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi (*Keratinizing Squamous Cell Carcinoma*). Tipe ini dapat dibagi lagi menjadi diferensiasi baik, sedang, dan buruk.
2. Karsinoma non-keratinisasi (*Non-keratinizing Carcinoma*). Pada tipe ini dijumpai adanya diferensiasi, tetapi tidak ada diferensiasi sel skuamosa tanpa jembatan intersel. Pada umumnya batas sel cukup jelas.
3. Karsinoma tidak berdiferensiasi (*Undifferentiated Carcinoma*). Pada tipe ini sel tumor secara individu memperlihatkan inti yang vesikuler, berbentuk oval atau bulat dengan nukleoli yang jelas. Pada umumnya batas sel tidak terlihat dengan jelas.

Tipe tanpa diferensiasi dan tanpa keratinisasi mempunyai sifat yang sama, yaitu bersifat radiosensitif. Sedangkan, jenis dengan keratinisasi tidak begitu radiosensitif. Klasifikasi gambaran dari histopatologi terbaru yang telah direkomendasikan oleh WHO pada tahun 1991, hanya dibagi atas 2 tipe, yaitu :

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi (*Keratinizing Squamous Cell Carcinoma*)
2. Karsinoma non-keratinisasi (*Non-keratinizing Carcinoma*)

Tipe ini dapat dibagi lagi menjadi berdiferensiasi dan tak berdiferensiasi (Soepardi et al, 2010; Ballenger, 1996; Iskandar, 1989; Wajdi, 1998).

h) Karsinoma Laring. Tumor ganas yang terdapat di laring, namun etiologi karsinoma laring masih belum jelas. Diketahui bahwa perokok dan peminum alkohol merupakan kelompok orang-orang yang memiliki resiko tinggi terhadap karsinoma laring. Sekitar 95% morfologi karsinoma laring adalah tumor sel skuamosa tipikal. Tumor biasanya tumbuh tepat di pita suara meskipun kadang-kadang juga terbentuk di atas atau di bawah pita suara, epiglottis atau lipatan ariepiglotik, atau sinus piriformis (Kumar, 2005).

3. Tumor pada kelenjar saliva, tiroid

a) Adenoma Pleomorfik. Tumor jinak yang berasal dari campuran sel duktus epitel dan mioepitel, dan karenanya memperlihatkan differensiasi epitel dan mesenkim. Sebagian besar adenoma pleomorfik bermanifestasi sebagai massa bulat berbatas tegas yang ukuran terbesarnya jarang melebihi 6 cm. Diagnosis dan manajemen adenoma pleomorfik sulit karena angka kejadian sangat rendah (1% dari tumor kepala dan leher). Sekitar 80% tumor kelenjar ludah ditemukan di kelenjar parotis, 10% sampai 15% di kelenjar submandibular dan 5 sampai 10% dalam kelenjar ludah minor (Nagarkar, 2004).

b) Tumor Warthin. Neoplasma jinak kelenjar liur tersering kedua. Tumor ini muncul hampir selalu di kelenjar parotis dan dijumpai jauh lebih sering pada pria daripada wanita, biasanya pada usia 50 – 70 tahun. Tumor warthin membentuk massa bulat sampai oval, berkapsul, bergaris tengah 2 sampai 5 cm, dan pada kebanyakan

kasus muncul di kelenjar parotis superfisial sehingga mudah diraba (Kumar, 2005).

c) Karsinoma Mukoepidermoid. Umumnya melibatkan kelenjar ludah mayor, yaitu kelenjar ludah parotis. Sebagian kecil dapat timbul dari kelenjar ludah minor, dan yang paling sering melibatkan kelenjar ludah minor di palatum (Syafriadi, 2008). Tumor ini merupakan jenis terbanyak dari keganasan kelenjar saliva yang diakibatkan oleh radiasi. Insiden kejadian paling tinggi didapat pada usia antara decade 30-40. Sekitar 75% pasien mempunyai gejala pembengkakan yang asimtomatis, 13% dengan rasa sakit, dan sebagian kecil lainnya dengan paralisis nervus fasialis. Tumor ini berasal dari sel epithelial interlobar dan intralobar duktus saliva. Tumor ini tidak berkapsul, dan metastasis kelenjar limfe ditemukan sebanyak 30 - 40%. Penentuan derajat keganasan berdasarkan histopatologi terdiri atas derajat rendah, menengah, dan tinggi (Adam *et al*, 1997; Lee, 2003).

d) Karsinoma Tiroid. Klasifikasi karsinoma tiroid berkembang dari sel epitel dan dari derivate sel C.

1. Dari sel epitelial

- Karsinoma folikuler

Dari seluruh keganasan tiroid, 10% merupakan karsinoma jenis folikuler. Karsinoma folikuler biasanya banyak terjadi pada usia 40 - 60 tahun, dan lebih banyak pada wanita dibandingkan pria. Karsinoma folikuler cenderung kurang agresif pada orang dengan usia di bawah 40 tahun

dibandingkan usia di atas 40 tahun karena respon radioaktif cenderung lebih baik pada usia yang lebih muda.

Karsinoma tiroid folikuler cenderung menginvasi vena dan arteri dari kelenjar tiroid dan juga organ jauh, seperti paru-paru, tulang, otak, hati, dan kulit. Hanya sekitar 15% dari karsinoma folikuler yang menyebar ke limfonodi, hal ini bertolakbelakang dengan karsinoma papilifer (Rosenthal, 2009).

- Karsinoma papilifer

Karsinoma papilifer adalah jenis keganasan tiroid yang paling sering ditemukan (75 - 85%), yang timbul pada akhir masa kanak-kanak atau awal kehidupan dewasa. Karsinoma papiliferum merupakan karsinoma tiroid yang berkaitan dengan riwayat terpapar radiasi pengion. Tumor ini tumbuh lambat, penyebaran melalui kelenjar limfe dan mempunyai prognosis yang lebih baik diantara jenis karsinoma tiroid lainnya. Faktor yang mempengaruhi prognosis baik adalah usia dibawah 40 tahun, wanita dan jenis histologik dominan papilifer. Sifat biologik daripada tumor jenis papilifer ini yakni tumor atau lesi primer yang kecil bahkan mungkin tidak teraba tetapi metastasis ke kelenjar getah bening dengan massa atau tumor yang besar atau nyata. Lesi ini sering tampil sebagai nodul tiroid soliter dan biasanya diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan sitologi biopsi jarum halus. Seseorang

dengan karsinoma papilifer memiliki angka ketahanan hidup 10 tahun mencapai 95% (Prasetyo, 2012).

- Karsinoma anaplastik

Karsinoma anaplastik merupakan jenis karsinoma tiroid yang jarang ditemukan, yaitu kurang dari 5% dari seluruh keganasan tiroid. Karsinoma anaplastik memiliki kecenderungan untuk tumbuh secara cepat, sehingga diperlukan terapi sedini mungkin (Martin, 2006).

2. Dari derivat sel C

- Karsinoma medulare

Karsinoma medulare merupakan jenis yang jarang dijumpai. Karsinoma jenis ini berkembang dari sel parafolikuler (sel C), dimana tidak dapat memproduksi hormon atau menangkap iodine, sehingga radioaktif iodine tidak dapat digunakan sebagai terapi untuk karsinoma medulare. Pembedahan adalah terapi utama untuk karsinoma medulare (Grangier, 2008). Angka kematian karsinoma tiroid rendah, hanya 0,21% dan 0,3% untuk pasien perempuan dan laki-laki. (Utama, 2012)

2.6 Derajat Keganasan

Pemeriksaan derajat keganasan suatu tumor dapat diketahui dengan cara pemeriksaan jaringan secara mikroskopis, untuk mengetahui tumor tersebut *low grade* atau *high grade*. Informasi derajat keganasan tumor sangat penting karena dapat melihat prognosis dan perjalanan penyakit serta untuk menentukan terapi apa yang dapat dilakukan (Sriwibowo, 2005).

2.7 Stadium Klinik

Klasifikasi tumor ganas leher dan kepala yang digunakan di seluruh dunia menggunakan sistem TNM. Sistem TNM ini ditujukan untuk mengetahui perluasan tumor secara anatomi dengan pengertian:

T: perluasan dari tumor primer

N: status terdapatnya kelenjar limfe regional

M: ada atau tidak adanya metastasis jauh

Tabel 2.2 Klasifikasi klinis TNM (Soepardi et al, 2010)

T (tumor primer)	
TX	Tumor primer tidak dapat ditemukan
T0	Tidak ada tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1, T2, T3, T4	Besarnya tumor primer
N (kelenjar limfa regional)	
NX	Tidak dapat ditemukan kelenjar limfa regional
N0	Tidak ada metastasis kelenjar limfa regional
N1, N2, N3	Besarnya kelenjar limfa regional
M (metastasis jauh)	
MX	Tidak ditemukan metastasis jauh
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Tabel 2.3 Klasifikasi pembesaran kelenjar limfa regional (Soepardi et al, 2010)

NX	Kelenjar limfa regional tidak ditemukan
N0	Tidak ada metastasis kelenjar limfa regional
N1	Metastasis pada satu sisi, tunggal, ukuran 3 cm atau kurang
N2	Metastasis pada satu sisi, tunggal, ukuran lebih dari 3 cm, kurang dari 6 cm atau multiple, pada satu sisi dan tidak lebih dari 6 cm atau bilateral/kontralateral juga tidak lebih dari 6 cm
N2a	Metastasis pada satu sisi, tunggal, lebih dari 3 cm dan tidak lebih dari 6 cm
N2b	Metastasis pada satu sisi, multiple tidak lebih dari 6 cm
N2c	Metastasis bilateral/kontralateral, tidak lebih dari 6 cm
N3	Metastasis, ukuran lebih dari 6 cm

Tabel 2.4 Stadium tumor kepala dan leher (UICC&AJCC) kecuali tumor kelenjar liur dan tiroid (Soepardi et al, 2010)

Stadium 1	T1 N0 M0
Stadium 2	T2 N0 M0
Stadium 3	T3 N0 M0
	T1 atau T2 atau T3 N1 M0
Stadium 4	T4 N0 atau N1 M0
	Tiap T N2 atau N3 M0
	Tiap T tiap N M1A

2.8 Diagnosa Tumor

Diagnosis tumor adalah usaha untuk mengidentifikasi jenis tumor yang diderita. Menegakkan diagnosis suatu tumor adalah sangat penting walaupun tidak mudah. Pemeriksaan harus dilakukan sebelum memberikan terapi atau penatalaksanaan. Hal ini dilakukan atas dasar azas manfaat dan memudahkan cara kerja di klinik serta efisiensi tenaga dan biaya (Sukardja, 2000).

Menurut Sudiono (2008), pendekatan pemeriksaan tumor ganas dapat dilakukan dengan beberapa cara berikut:

1. Pemeriksaan Klinis

Pemeriksaan klinis disini adalah pemeriksaan rutin yang biasa dilakukan dengan cara anamnesis dan pemeriksaan fisis, yaitu : inspeksi, palpasi, perkusi, auskultasi, dan lain-lain. Pemeriksaan ini sangat penting karena hasil pemeriksaan klinis yang dilakukan secara teliti, menyeluruh, dan sebaik-baiknya dapat ditegakkan diagnosi klinis yang baik. Pada pemeriksaan klinis juga mempunyai peranan penting untuk membedakan apakah tumor itu jinak atau ganas.

Tabel 2.5 Karakteristik Tumor Kepala dan Leher (Soepardi et al, 2010)

Beberapa Karakteristik Tumor Jinak dan Ganas		
Karakteristik	Tumor Jinak	Tumor Ganas
Batas tumor	Jelas	Tidak jelas
Kapsul	Jelas	Tidak jelas / pseudokapsul
Kecepatan tumbuh	Umumnya lambat	Umumnya cepat
Infiltrasi	Tidak ada	Ada, bahkan merupakan ciri khas
Nekrosis / ulserasi	Sangat jarang	Sering
Struktur jaringan	Khas menunjukkan asal jaringan	Tidak khas, sering sulit menentukan asal jaringan
Nukleus / plasma	Normal	Naik
Metastase	Tidak ada	Sering
Residif	Jarang	Sering
Efek sistemik	Jarang, kecuali tumor endokrin	Sering

2. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium rutin untuk menunjang diagnosis tumor ganas tidak banyak artinya, tetapi penting dilakukan untuk mengetahui keadaan pasien tentang penyulit kanker atau penyakit sekunder dan juga untuk persiapan terapi yang akan dilakukan baik itu bedah maupun tindakan medik. Beberapa pemeriksaan yang perlu dilakukan antara lain: darah lengkap, urin lengkap, tes fungsi hati, dan lain-lain.

3. Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) adalah pemeriksaan morfologi tumor, meliputi pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis. Bahan untuk pemeriksaan PA dapat diperoleh dari biopsi kanker maupun dari spesimen operasi. Ada beberapa cara biopsi yang sering dilakukan, yaitu:

- a) Biopsi insisi, yaitu mengambil sebagian kecil jaringan tumor ganas dengan menggunakan pisau bedah.

- b) Biopsi eksisi, yaitu mengambil seluruh jaringan tumor. Untuk tumor jinak, tindakan ini juga sebagai terapi.
- c) Biopsi aspirasi dengan jarum (*Fine Needle Aspiration Biopsy*), yaitu mengambil sebagian kecil jaringan tumor ganas dengan cara disedot menggunakan jarum yang ditusukkan ke dalam jaringan tumor.

4. Pemeriksaan Imunohistokimia

Pemeriksaan imunohistokimia berperan dalam diagnostik kanker dengan pengamatan biologi molekuler. Pemeriksaan ini menggunakan antibodi untuk mendeteksi keberadaan, overekspresi, maupun lokalisasi protein spesifik. Pemeriksaan imunohistokimia mampu melokalisir protein dalam sel dari suatu jaringan melalui prinsip pengikatan menggunakan antibodi spesifik terhadap antigen yang berada dalam jaringan biologis. Pemeriksaan imunohistokimia mampu mendeteksi kelainan genetik karena ekspresi protein mempunyai korelasi dengan susunan gen.

5. Pemeriksaan Mutasi Gen

Pemeriksaan mutasi gen dapat dilakukan dengan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*). PCR merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mengamplifikasi sejumlah kopi region spesifik dari DNA (*deoxyribonucleic acid*) menggunakan suatu enzim yang dinamakan DNA polymerase yang akan mengamplifikasi fraksi genom dalam rangka menghasilkan replikasi DNA yang merupakan salinan seluruh genom secara tepat dan cukup adekuat untuk diperiksa. PCR terbukti merupakan suatu metode cepat dan tepat untuk mendeteksi semua cara mutasi yang berkaitan dengan penyakit genetik mulai dari insersi, delesi, maupun mutasi.

2.9 Biopsi

Biopsi adalah usaha untuk mendapatkan sebagian atau seluruh massa tumor yang dipakai untuk menegakkan diagnosis, terapi definitif dari tumor umumnya belum dapat dilakukan sebelum adanya hasil biopsi. Namun seringkali biopsi dianggap sebagai hal yang mudah sehingga kurang hati-hati atau membiarkan orang yang kurang berkompeten mengejakannya sehingga menyebabkan kesalahan dalam diagnosis dan terapi (Sriwibowo, 2005).

2.10 Macam Teknik Biopsi

2.10.1 Biopsi Terbuka

Keuntungan dari biopsi terbuka adalah dengan tindakan tersebut ahli bedah dapat mengambil jaringan dalam jumlah yang cukup untuk keperluan diagnostik, jaringan yang cukup banyak ini juga menolong bagi ahli patologi yang belum berpengalaman untuk membuat diagnosis yang akurat (Norahmawati, 2009).

Namun kesalahan penentuan biopsi atau teknik biopsi akan membawa resiko lebih besar pada biopsi tersebut. Komplikasi-komplikasi seperti hematoma, lepasnya sel tumor, infeksi yang lebih sering terjadi pada biopsi terbuka, selain itu biopsi terbuka harus dilakukan di kamar operasi seringkali memerlukan perawatan dalam rumah sakit dan memerlukan biaya yang lebih besar (Norahmawati, 2009).

2.10.2 Biopsi Tertutup

Biopsi tertutup dapat dilakukan dengan tehnik CNB (Core Needle Biopsy) dan FNAB (Fine Needle Biopsy). Saat ini FNAB lebih disukai karena mudah dilakukan, tidak menimbulkan banyak komplikasi dan dapat dilakukan pada

pasien rawat inap maupun rawat jalan. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) adalah suatu prosedur yang cepat, sensitif, dan tidak mahal untuk mendiagnosa tumor *palpable*. Untuk tumor yang mungkin *unpalpable* atau berada di dalam rongga tubuh, biopsy aspirasi jarum halus dapat dilakukan dengan bantuan gambaran radiologi (Naqvi, 2013; Norahmawati, 2009).

2.10.3 Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)

Pada hampir semua tumor dapat dilakukan biopsy aspirasi, baik yang letaknya superfisial *palpable* ataupun tumor yang terletak di dalam rongga tubuh *unpalpable* dengan indikasi :

Preoperatif biopsy aspirasi pada tumor sangkaan *maligna operable*. Tujuannya adalah untuk diagnosis dan menentukan pola tindakan bedah selanjutnya.

1. *Maligna inoperable*. Biopsi aspirasi merupakan diagnosis konfirmatif.
2. Diagnosis konfirmatif tumor "rekuren" dan metastasis.
3. Membedakan tumor kistik, *solid* dan peradangan.
4. Mengambil spesimen untuk kultur dan penelitian. (Tambunan, 2008).

Keuntungannya FNAB merupakan pemeriksaan yang paling sederhana, mudah dan cepat serta dapat dipercaya untuk menegakkan diagnosis tumor. Dapat dikerjakan pada siapa saja, laki-laki atau perempuan, orang tua, anak-anak, bahkan pada bayi. FNAB dapat dilakukan pada tumor yang terletak di permukaan tubuh yang dapat dilihat atau diraba seperti tumor kulit, payudara, kelenjar gondok, kelenjar getah bening. Untuk tumor-tumor organ tubuh yang lebih dalam, juga dapat dilakukan FNAB dan diperiksa secara histopatologi, namun biasanya dibutuhkan bantuan dokter ahli radiologi untuk membimbing dengan USG, misalnya pada tumor paru, tumor hati, tumor ginjal, tumor pancreas, dsb. FNAB dapat dikerjakan pada pasien rawat jalan dengan

morbiditas yang minimal, sehingga tidak perlu dilakukan perawatan inap. Disamping itu, FNAB juga dapat membedakan tumor jinak atau ganas. Kerugiannya FNAB memiliki keterbatasan yang diantaranya jangkauan sitologi. FNAB sangat terbatas, luas invasi tumor tidak dapat ditentukan, dapat terjadi negatif palsu, subtype kanker tidak selalu dapat diidentifikasi, harus ada kerja sama klinis dengan patologis, dan akurasinya lebih rendah dibandingkan dengan biopsy (Jamie,2003; Orell, 2006).

2.10.3.1 Kontraindikasi Pemeriksaan FNAB

Menurut Jhonson (2012), tidak terdapat kontraindikasi absolut terhadap pemeriksaan FNAB pada tumor kepala dan leher. Namun penelitian lain mengatakan ada beberapa kontraindikasi umum pada pemeriksaan FNAB adalah:

- a). Diatesis Hemorrhagic
- b). Pasien tidak kooperatif
- c). Infeksi kulit di daerah aspirasi jarum halus (Zapanta, 2013)

2.10.3.2 Teknik Biopsi Aspirasi Jarum Halus (FNAB)

Teknik FNAB mencakup kegiatan mulai dari pendekatan pasien, mempersiapkan peralatan, mengambil aspirat tumor dan membuat sediaan.

1. Persiapan alat

Alat yang digunakan terdiri dari tabung suntik plastik ukuran 10 ml, jarum halus, gagang pemegang tabung suntik, kaca objek dan desinfektan alkohol atau betadin.

2. Pendekatan pasien

Dengan ramah pasien di anamnesis singkat. Wawancara singkat ini dibuat sedemikian rupa, sehingga pasien tidak takut atau stress dan bersedia menjalani biopsi aspirasi.

3. Pengambilan aspirat tumor

Tumor dipegang lembut, kemudian jarum diinsersi segera ke dalam tumor. Piston di dalam tabung suntik, ditarik ke arah proksimal, tekanan di dalam tabung menjadi akan menjadi negatif, jarum manuver mundur-maju. Dengan cara demikian sejumlah sel massa tumor masuk ke dalam lumen jarum suntik. Piston dalam tabung dikembalikan pada posisi semula dengan cara melepaskan pegangan. Aspirat dikeluarkan dan dibuat sediaan hapus, dikeringkan di udara dan dikirimkan ke laboratorium pusat pemeriksaan kanker (Tambunan, 2008).

2.11 Uji Diagnostik

Uji diagnostik merupakan teknik untuk menilai keakuratan modalitas diagnostik baru dibandingkan dengan modalitas diagnostik standar, yang disebut baku emas. Baku emas (*gold standart*) merupakan standar untuk pembuktian ada atau tidaknya penyakit pada pasien, dan merupakan sarana diagnostik terbaik yang ada dalam hal ini baku emasnya adalah pemeriksaan histopatologi.

Uji diagnostik dilakukan untuk menegakkan diagnosis penyakit. Untuk keperluan ini, uji diagnostik harus sensitif (kemungkinan negatif palsu kecil), sehingga apabila didapatkan hasil yang normal dapat dipergunakan untuk menyingkirkan adanya penyakit. Selain itu uji diagnostik juga harus spesifik (kemungkinan hasil positif palsu kecil), sehingga apabila hasilnya abnormal dapat digunakan untuk menentukan adanya penyakit (Pusponegoro, 2002). Hasil yang diperoleh dari uji

diagnostik adalah sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan negatif (Pusponegoro, 2002).

1. Sensitifitas dan spesifitas : Penilaian suatu uji diagnostik memberi kemungkinan hasil positif sejati, positif palsu, negatif sejati, negatif palsu. Bila uji diagnostik telah dilakukan, maka dapat diperoleh sensitivitas yang memperlihatkan kemampuan alat diagnostik untuk mendeteksi penyakit, dan spesifitas yang menunjukkan kemampuan alat diagnostik untuk menentukan bahwa subyek tidak sakit.
2. Nilai prediksi (*Predictive value*) : Nilai prediksi suatu uji diagnostik terdiri dari 2 jenis, yakni nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif. Nilai prediksi positif adalah probabilitas seseorang menderita penyakit apabila uji diagnostiknya positif. Nilai prediksi negative adalah probabilitas tidak menderita penyakit bila hasil ujinya negatif.

