

SEORANG PENDERITA DENGAN KARSINOMA SEL SKUAMUS ESOFAGUS

I Putu Arsana, I Dewa Nyoman Wibawa
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar
Email: dr_putars@yahoo.com

ABSTRACT

Oesophageal carcinoma still rare in Indonesia. Several centers reported low prevalence of oesophageal carcinoma. Three patients found in Palembang in one year, while four patients found in Bandung within five years. Esophageal carcinoma was found in 1.1% of all cancer, and 7% of all digestive organ cancers in United States. Oesophageal carcinoma have mortality ratio of 0.95%. Oesophageal carcinoma more frequent in men with a ratio of 3:1. Diagnosis by anamnesis, physical examination, routine blood tests, barium esophagogram, esofago-gastroduodenoscopy, chest and abdominal CT-scan or MRI, bronchoscopy, endoscopic ultrasound, and also with laparoscopy. A 55-years old Balinese woman came with complaints of difficulty in swallowing and diagnosed as squamous cell middle third oesophageal carcinoma stage III. Anamnesis, barium esofagogram, gastroduodenum endoscopy (OGD), and histopathological biopsy confirmed the diagnosis of this patient. This patient given chemotherapy with combination of 5-fluorouracil (5-FU) 40 mg/day and cisplatin 1500 mg/day 2 – 3 cycles every 3 weeks.

Keywords: Oesophageal carcinoma, non-keratinizing squamous cell carcinoma

PENDAHULUAN

Insiden karsinoma esofagus di Indonesia masih termasuk rendah, seperti yang dilaporkan beberapa pusat penelitian misalnya di Palembang selama setahun ditemukan 3 penderita, di Bandung selama 5 tahun 4 bulan ditemukan 4 penderita. Sedangkan di Amerika Serikat karsinoma esofagus merupakan 1,1% dari seluruh kanker, dan 7% dari seluruh kanker organ digestif.¹ Pada tahun 2001 di AS ditemukan 13.200 ditemukan kasus baru, dan 12.500 kematian karsinoma esofagus mempunyai rasio kematian 0,95%, disusul karsinoma payudara, prostat, paru, dan rektum.² Karsinoma esofagus relatif jarang terjadi dibandingkan keempat kanker tersebut diatas. Kejadian karsinoma esofagus lebih banyak dialami pria dengan perbandingan 3 : 1 dibanding wanita. Karsinoma esofagus lebih sering

dan agresif pada orang kulit hitam dibandingkan kulit putih.^{2,3}

Tumor pada esofagus secara garis besar dibedakan menjadi Karsinoma sel skuamus (*squamous cell carcinoma*), adenokarsinoma, neoplasma malignan lainnya, tumor jinak, dan lesi menyerupai tumor.² Karsinoma sel skuamus merupakan tumor esofagus yang sering dijumpai, yaitu sekitar 60% dari keseluruhan karsinoma esofagus, dan biasanya bersifat fatal dalam kurang dari 5 tahun. Secara patologis, gambaran karsinoma esofagus secara garis besar dibedakan menjadi polipoid, ulseratif, dan infiltratif. Tapi penampakkannya sering tumpang tindih dimana tumor polipoid dapat menjadi ulseratif. Klasifikasi karsinoma esofagus sangat beragam, tetapi secara umum menurut lokasinya dibedakan menjadi 3, yaitu proksimal, tengah, dan distal.⁴

KASUS

Etiologi dari karsinoma sel skuamus esofagus sangat kompleks dan multifaktorial. Fakta yang ada, tidak ada satupun penyebab yang dikatakan sebagai penyebab tunggal. Beberapa faktor seperti paparan lingkungan, kebiasaan makan, iritasi mukosa kronis, infeksi, pengaruh budaya, dan predisposisi faktor genetik juga berperan.⁵⁻⁸ Peranan virus (*Human Papillovirus*) dan perubahan gen saat ini juga telah dibahas dalam patogenesis terjadinya karsinoma sel skuamus esofagus.^{9,10}

Anamnesa pada penderita dengan dugaan karsinoma esofagus pada fase awal biasanya belum ada keluhan. Kesulitan menelan, disfagia dimana rasa makanan tersangkut pada tenggorokan dan daerah retrosternal merupakan keluhan yang paling sering dirasakan pada lebih dari 90% pasien.¹⁰⁻¹³

Diagnosis karsinoma esofagus ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah rutin, barium esofagogram, esofagogastroduodenoskopi, CT-Scan atau MRI toraks dan abdomen, bronkoskopi, ultrasonografi endoskopik, laparoskopi. Juga dilakukan biopsi konfirmasi pada tempat yang dicurigai menjadi tempat metastasisnya.¹⁴

Pengobatan karsinoma sel skuamus esofagus tidak sederhana, beberapa hal yang perlu pertimbangan meliputi gambaran histopatologi, *grade* dan *staging tumor*, usia dan keadaan umum penderita, status sosial dan akses ke pelayanan kesehatan, fasilitas kesehatan yang tersedia baik diagnostik, terapeutik, dan penunjang lainnya, dan yang tidak kalah pentingnya kebutuhan dan keinginan penderita. Pilihan terapi untuk karsinoma sel skuamus esofagus adalah pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan kemungkinan dapat diterapkan imunoterapi.¹⁵⁻¹⁸

Berikut ini akan disampaikan sebuah laporan kasus penderita dengan karsinoma sel skuamus esofagus. Beberapa teori patogenesis dan terapi secara imun telah mulai dibahas untuk dapat diterapkan di masa depan. Diharapkan laporan kasus ini dapat menjadi bahan pembelajaran penanganan penderita dengan karsinoma sel skuamus esofagus.

Seorang wanita, usia 55 tahun, Agama Hindu, Suku Bali, pekerjaan penganyam, penderita kiriman RSU swasta di Buleleng dengan diagnosis *Disfagia DD/ Achalasia, Malignancy*. Penderita datang dengan keluhan utama sulit menelan. Keluhan ini dirasakan penderita sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit. Sulit menelan ini dirasakan makin lama semakin memberat, dimana awalnya penderita masih dapat menelan nasi yang lunak, setelah itu hanya dapat menelan bubur dan pada satu minggu terakhir hanya dapat menelan bubur cair dan air. Keluhan memberat bila penderita makan makanan padat dan berkurang bila makan makanan cair atau air. Keluhan sulit menelan ini disertai dengan keluhan rasa tidak enak di dada tengah, nafsu makan berkurang dan berat badan menurun yang dirasakan penderita bersamaan dengan munculnya rasa sulit menelan ini. Muntah dirasakan kadang-kadang bila makanan yang dimakan sulit untuk ditelan. Muntah darah dan berak hitam tidak ada dikeluarkan.

Penderita sebelumnya dirawat di RSU swasta di Buleleng kurang lebih selama 1 minggu, dikatakan menderita disfagia dilakukan pemeriksaan barium enema ditemukan penyempitan pada esofagus sepertiga tengah, kemudian di rujuk ke RSUP Sanglah dengan diagnosis *Disfagia DD/ Achalasia, Malignancy* dengan hasil barium enema dicurigai suatu tumor esofagus, akhirnya penderita dirujuk ke RSUP Sanglah untuk dilakukan endoskopi.

Hari pertama pasien masuk rumah sakit (23 September 2008) melalui Poliklinik Penyakit Dalam membawa rujukan dan hasil barium enema dari RSU swasta di Buleleng, dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik, dan dirawat di ruangan untuk *follow-up* lebih lanjut. Berdasarkan anamnesa, pemeriksaan fisik penderita, dan pemeriksaan penunjang yang ada, pasien didiagnosis Tumor Esofagus sepertiga tengah. Terapi yang diberikan pada penderita tersebut adalah : IVFD NaCl 0,9% : Dekstrose 5% = 1 : 1 = 20 tetes/ menit, Diet Cair tinggi kalori tinggi protein, Antasida

sirup 2x CI, dan Ranitidin 2x 1 ampul intravena. Rencana pemeriksaan yang dilakukan EGD, Biopsi, Darah Lengkap, Urin Lengkap, Gula darah sewaktu, BUN, SC, Natrium dan kalium, SGOT, SGPT, USG abdomen.

Hasil EGD dengan kesimpulan ditemukan tumor esophagus. Pemeriksaan histopatologi anatomi dengan kesimpulan *Non keratinizing adeno carcinoma esofagus high grade*. Pemeriksaan USG abdomen tidak ditemukan adanya tanda-tanda metastase organ. Pemeriksaan CT Scan thorak dengan hasil kesan tumor mediastinum dengan diagnosis banding limfoma yang mengakibatkan penyempitan sub karina dan paraorta.

Penderita dikonsulkan ke bagian Bedah Digestif untuk dilakukan penentuan stadium klinis dengan menggunakan sistem TNM disimpulkan dengan non keratinizing carcinoma esofagus stadium III.

Penderita diberikan terapi simtomatis, dilakukan juga gastrostomi dan direncanakan kemoterapi dengan regimen Cisplatin dan 5 Flurourasil.

PEMBAHASAN

Sulit menelan (disfagia) adalah perasaan dimana makanan terasa terhambat pada jalan yang normal dari mulut menuju ke lambung. Disfagia dibagi menjadi dua kelompok kumpulan gejala yang berbeda, dimana pertama akibat adanya abnormalitas dari faring dan sphincter esofagus atas (*disfagia orofaringeal*), dan kedua akibat adanya kelainan pada esofagus tersebut *disfagia oesophageal*.¹¹⁻¹³ Dari anamnesis penderita mengalami kesulitan menelan secara perlahan-lahan dan terasa mengganjal dirongga dada, maka dapat dimasukkan ke dalam *disfagia oesophageal*, akibat adanya hambatan yang berasal dari perjalanan dalam esofagus menuju ke lambung. Dari berapa gejala tersebut, sulit menelan merupakan yang paling umum dikeluhkan (90% penderita), dimana disfagia ini bersifat progresif, saat awal kesulitan menelan pil atau makanan padat, dan meningkat menjadi kesulitan menelan semua makanan padat dan akhirnya disfagia terhadap

cairan. Yang paling akhir penderita akan kesulitan menelan termasuk menelan ludah. Disfagia umumnya baru dikeluhkan bila garis tengah esofagus mengecil sampai 30% - 50%. Odinofagi juga merupakan keluhan subyektif penderita.^{12,13} Tanda obyektif yang sering ditemukan adalah regurgitasi atau muntah, suara parau bila terjadi paralisis karena kompresi saraf laringeal, batuk kronis juga sering dijumpai. Perdarahan tumor sampai muntah darah juga dapat terjadi. Sindroma *horner* (kompresi saraf simpatis), paralisa diafragma, kompresi pleksus brakialis, sindroma vena cava superior, efusi pleura, ascites atau nyeri tulang merupakan tanda adanya metastase.^{2,11}

Dari keluhan utama, keluhan penyerta, riwayat pengobatan, riwayat penyakit dahulu, riwayat keluarga, serta riwayat sosial ekonomi penderita, serta hasil pemeriksaan fisik maka penderita mengalami hambatan bersifat mekanis dan berjalan secara progresif, kemungkinan suatu tumor di daerah esofagus. Kemungkinan penyebab lain seperti adanya striktur esofagus dan kelainan neuromuskular masih dapat dipertimbangkan walau kemungkinannya lebih kecil.

Pada penderita ditemukan faktor-faktor predisposisi mengarah ke suatu keganasan esofagus dimana terjadi penurunan berat badan, berlangsung progresif, riwayat menggunakan tembakau, dan makan-makanan yang dipanggang.^{2,5,7,8}

Dari data kepustakaan, terdapat adanya pengaruh makanan yang dicurigai sebagai penyebab terjadinya karsinoma skuamus sel esofagus, meliputi kekurangan nutrisi dan bahan makanan karsinogenik. Kebiasaan merokok dan minum alkohol juga mempunyai peranan patogenesis karsinoma sel squamous esofagus, selain tembakau yang terdapat pada rokok yang memiliki sifat karsinogenik. Mekanisme karsinogenik tembakau belum diketahui sepenuhnya, tapi kandungan asap rokok seperti *3,4-benzo-[a]pyrine* dan *nitrosamine* lainnya juga berperan. Risiko bagi perokok adalah 4 kali lebih besar daripada yang non-perokok.^{2,5,7,8} Kebiasaan makan, sanitasi makanan, dan ketersediaan

makanan di suatu wilayah juga mempunyai pengaruh yang dapat menjelaskan insiden karsinoma ini berdasarkan geografis. Defisiensi vitamin seperti A, E, dan C, niasin, riboflavin, dan zinc juga memiliki pengaruh. Bahan karsinogenik seperti *nitrosamine* yang merupakan zat karsinogenik pada binatang, dapat sebagai penyebab terjadinya kanker esofagus. Kandungan *nitrosamine* yang tinggi terdapat pada bayam yang dikeringkan, ikan bakar, labu merah kering, dan masakan sayuran kering di Kashmir, India dan beberapa daerah yang berisiko.^{5,11} Peranan infeksi DNA virus, *Human Papillomavirus* (HPV) pada sel-sel epitel dilaporkan pada penderita karsinoma sel skuamus esofagus.⁹ Perubahan lain pada tingkat genetik yang berhubungan dengan perkembangan karsinoma sel skuamus esofagus dilaporkan akibat terjadinya mutasi dari gen p53, yang mengganggu kontrol siklus sel terutama di daerah traktus gastrointestinal (GI) dengan banyak mekanisme, meliputi perubahan pada protein retinoblastoma (RB), aktivasi onkogen, dan inaktivasi beberapa tumor supresor. Peranan gen awal HPV E6 dan E7, memiliki peranan penting pada perkembangan kanker sebagai gen transformer. Protein E6 berikatan dan mem-promote degenerasi dari sel *tumor suppressor*, p53, sedangkan protein E7 membentuk kompleks dan menginaktifkan protein RB; secara bersama-sama, merusak regulasi sel. Insiden mutasi p53 ini lebih banyak terjadi pada kelompok penderita yang lebih muda dengan usia kurang dari 64 tahun.^{4,9,10}

Pada pemeriksaan fisik, secara umum tidak ditemukan kelainan yang spesifik, kecuali penderita tampak kurus dengan BB sekitar 50 kg. Pemeriksaan fisik dikatakan jarang dapat menunjang diagnosis tapi lebih penting untuk menegakkan prognosis. Bila pada pemeriksaan fisik didapatkan limfadenopati, hepatomegali, pneumonia, dan sindroma *horner's* penyakit biasanya telah memasuki tahap lanjut dan penyembuhan biasanya sulit terjadi. Limfadenopati sering ditemukan pada daerah servikal, supraklavikula, dan di daerah aksila.

Untuk menegakkan diagnosis adanya tumor pada penderita ini dilakukan pemeriksaan penunjang, dari pemeriksaan darah, dan pencitraan. Pemeriksaan penunjang yang dapat membantu menegakkan diagnosis adalah pencitraan, endoskopi, dan pemeriksaan secara histopatologi. Pemeriksaan imaging dengan thorax x-rays beberapa bukti menunjukkan adanya kanker esofagus, walaupun pada sebagian kasus hasilnya normal. Adanya *air-fluid level* pada mediastinum menunjukkan adanya retensi cairan di esofagus yang dilatasi. Selain itu untuk mencari adanya metastase ke paru, tulang, infeksi pneumonia, dilatasi trakea, *pneumopericardium*, efusi pleura, dan limfadenopati. Kecurigaan penderita menderita tumor pada esofagus, dilakukan dengan pemeriksaan Barium esofagogram, dilanjutkan dengan pemeriksaan endoskopi gastro-duodenum (EGD) disertai biopsi untuk pemeriksaan secara patologi anatomi.^{2,4,11}

Barium esofagogram (*barium intake*) sangat penting untuk menegakkan diagnosis dan staging dari kanker esofagus. Pemeriksaan ini sering merupakan prosedur awal untuk menentukan lesi, lokasi tumor, panjangnya, karakteristik patologis makros, dan hubungannya struktur berdampingan. Beberapa bentuk yang dapat ditampilkan dengan barium esofagogram adalah tumor polipoid dan tumor ulseratif. Bentuk polipoid biasanya terlokalisir tapi dapat juga multipel dan berkelompok. Bentuk tumor ulseratif dimana terjadi lumen yang tidak rata (*irregular*) dan sering menyempit. Secara gambaran makroskopis terdapat 3 bentuk tumor esofagus yang umum yaitu polipoid, ulseratif, dan infiltratif. Pada kenyaaannya bentuk tersebut dapat saling tumpang tindih, dimana bentuk polipoid dapat menjadi ulseratif ataupun sebaliknya. Bentuk tumor yang polipoid berkembang ke dalam lumen dari tempat asalnya, dan umumnya mengakibatkan obstruksi. Tipe yang ulseratif jarang *bulky* (besar) dan lebih sering terjadi perdarahan dibandingkan obstruksi. Infiltrasi tumor di submukosa dan dapat menyebabkan obstruksi akibat terjadinya konstiksi lumen.^{4,11,14}

CT Scan dilakukan pada penderita dengan karsinoma sel squamous sebagai alat menentukan staging, menentukan resektabilitasnya, dan perencanaan endoskopik paliatif. Pada CT Scan dapat ditentukan penyebaran lokal dan hubungan dengan struktur sekitarnya. Struktur sekitar esofagus meliputi arkus aorta, arteri pulmonalis kiri, atrium kiri, ventrikel kiri, paru, trakea, bronkus utama kiri, bronkus segmental, hati, dan peritoneum. Pemeriksaan ini juga dapat menunjukkan adanya metastase ke paru, hati, sistem limfe, dan metastase jauh. Pemeriksaan lain yang dapat digunakan adalah *magnetic resonance imaging* (MRI) yang lebih mudah merekonstruksi tumor lebih baik.^{2,4}

Endoskopi merupakan keharusan, bila dicurigai sebagai kanker esofagus. Endoskopi juga diperlukan untuk mendapatkan spesimen jaringan dengan lebih aman, mudah dan akurat. Biopsi dan pemeriksaan secara sitologik dapat langsung didapat dibawah pengamatan langsung. Endoskopi memiliki akurasi yang tinggi dalam mendiagnosis kanker esofagus. Bahan yang diambil secara multipel memberikan hasil yang lebih baik; pemeriksaan 4 – 6 spesimen memberikan *positive yield* sampai dengan 85%. Bila dilengkapi dengan *cytologic brush* dapat meningkatkannya sampai 100%. Sistem pembagian yang dianut pada keganasan esofagus terdapat berbagai macam dan bervariasi. Secara umum di Amerika Serikat, digunakan pembagian 3 tingkatan yaitu: sepertiga atas, sepertiga tengah, dan sepertiga bawah. Sepertiga atas (*upper third*) disebut juga sebagai *pharyngoesofagus*, segmen krikofaringeal, dan esofagus servikalis; secara endoskopi, sesuai mulai dari otot krikofaringeus sampai 20 – 25 cm dari *incisors*. Sepertiga tengah (*middle third*) adalah segmen dari arkus aorta turun ke bawah sampai *vena pulmonalis inferior*, ini sesuai secara endoskopi berjarak 25 cm sampai dengan 32 cm dari *incisors*. Sepertiga bawah (*distal third*) adalah sisa dari esofagus sampai *gastroesophageal junction* (33 sampai 42 cm dari *incisors*). Bila telah dapat disingkirkan tumor lambung yang menyebar ke esofagus, sekitar seperempat karsinoma sel skuamus terjadi pada sepertiga atas,

setengah pada daerah sepertiga tengah, dan sisanya pada sepertiga bawah. Walaupun pembagian ini berguna untuk tujuan deskriptif, namun tidak dapat digunakan sebagai prediksi survival.⁴

Pada pasien ini didapatkan massa melalui pemeriksaan EGD berjarak kurang lebih 30cm dari *incisor*, dengan bentuk massa berbungkul-dungkul, polipoid, putih kemerahan, dan rapuh. Didapatkan lumen kecil, sehingga skop tidak bisa masuk, dan dilakukan pengambilan biopsi untuk pemeriksaan patologi anatomi. Berdasarkan pembagian tingkatan esofagus diatas, tumor esofagus pada penderita termasuk pada esofagus tingkatan sepertiga tengah, dan dari hasil pemeriksaan patologi anatomi didapatkan gambaran *Non keratinizing squamous cell carcinoma high grade*.

Secara histopatologis, terdapat dua jenis karsinoma esofagus yang tersering yaitu karsinoma sel skuamus dan adenokarsinoma. Selain itu terdapat juga beberapa yang jarang seperti *kistik adenoid*, *mukoepidermoid*, *adenoskuamus*, *undifferentiated*, dan melanoma maligna, semuanya memiliki prognosis yang jelek. Sekitar 95% dari keseluruhan keganasan esofagus adalah berasal dari epitel sel skuamus. Tumor ini dapat dikelompokkan menjadi *well-differentiated*, *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. Tumor dengan gambaran *well-differentiated* terdiri dari gambaran seperti bentukan keratin (*epithelial pearls*), jembatan interseluler, dan *pleomorfism* yang minimal. Tumor dengan gambaran *poorly-differentiated* ditandai dengan pleomorfism inti dan sel, tetapi tidak mengandung keratin dan jembatan interseluler. Gambaran tumor *moderate-differentiated* adalah diantara kedua bentukan tersebut.^{2,4,11}

Proses *staging* dilakukan setelah mendapatkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, dilengkapi dengan pendekatan laboratorium. Proses selanjutnya dengan barium esofagogram, radiologis toraks, dan CT Scan baik torak maupun abdomen, diperkuat bila menggunakan bahan kontras. Kombinasi pemeriksaan CT Scan dada dan abdomen didukung *bone survey* dan

bronkoskopi, dapat memberikan *staging* yang lebih adekuat. Selanjutnya dilakukan *staging* dari penderita, dengan menganalisa pemeriksaan yang telah dilakukan, didapatkan penderita dengan tumor esofagus sepertiga tengah stadium III (T4, N0, M0). Sistem *staging* dari tumor esofagus menggunakan sistem TMN. Menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* *staging* tumor esofagus menggunakan sistem *tumor-node-metastase* (TMM). Hanya penetrasi/perluasan tumor dimasukkan kedalam penilaian T (tumor) bukan panjang dari tumor, lingkaran tumor, maupun derajat penyempitan lumen.

Pada penderita ini didapatkan karsinoma sel skuamوس esofagus dimana didapatkan tumor telah menginvasi struktur-struktur sekitar, dan pada pemeriksaan fisik, USG, dan imaging tidak ditemukan adanya pembesaran kelenjar getah bening dan tidak ada tanda-tanda metastase ke organ lain, sehingga berdasarkan *staging* AJCC tersebut sesuai dengan *stage* III (T4 N0 M0).

Karsinoma esofagus umumnya terdiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini diakibatkan dari bentuk secara anatomis esofagus, hubungan dengan struktur sekitar, dan aliran limfatiknya. Esofagus memiliki struktur yang panjang, melalui dada dan paru, aorta, jantung dan bronkus. Hilangnya lapisan serosal, dapat mengakibatkan penyebaran tumor ke sekitar.

Perjalanan alamiah karsinoma sel skuamوس esofagus berawal dari subklinis, esofagitis, displasia derajat rendah, displasia derajat tinggi, karsinoma in-situ, dan akhirnya bermanifestasi menjadi karsinoma. Karsinoma merupakan bentuk tahap akhir dari perubahan histopatologis tumor esofagus.⁹ Karsinoma sel skuamوس esofagus merupakan *the silent killer*. Disebut *silent*, karena stadium awal penyakit sering tanpa gejala, tapi metastase tetap terjadi. Hal-hal yang memberikan pengaruh sering terlambatnya diagnosis karena gejala bersifat progresif. Gejala awal umumnya masih dapat ditoleransi dan teratasi pada saat stadium awal, dan umumnya penderita menunggu sampai berbulan-bulan sebelum akhirnya berobat. Gejala-gejala yang sering

timbul adalah kesulitan menelan (*disfagia*), penurunan berat badan, nyeri telan (*odinophagia*), muntah, serak (*hoarseness*), batuk, regurgitasi, muntah darah dan berak hitam (*hematemesis* dan *melena*), anemia akibat kekurangan zat besi, nyeri, rasa tidak nyaman pada faring (*pharyngeal discomfort*), *hiccup*s (akibat paralisis diafragma), *horner's syndrome* (penekanan pada saraf simpatik daerah dada yang mengakibatkan *ptosis*, *miosis*, dan tidak berkeringat), sindroma vena cava superior, efusi pleura, ascites keganasan, nyeri tulang. Sindroma paraneoplastik, dengan sekresi *hormone-like* neoplastik juga dapat terjadi.^{4,11}

Pemeriksaan tambahan yang dapat digunakan untuk menegakkan kanker esofagus adalah sitologi eksfoliatif (pemeriksaan bilasan sitologi secara *blind*), manometri (diperlukan bila terdapat kelainan peristaltik), *scintigrafi* (menggunakan radioisotop; ³²P¹⁰⁹, *thallium*, *co-labeled bleomisin*, dan ⁶⁷GA¹¹²) serta ultrasonografi endoskopis. Pada penderita ini tidak dilakukan karena keterbatasan sarana yang ada.

Pengobatan karsinoma sel skuamوس karsinoma esofagus dipertimbangkan meliputi gambaran histologi, gradasi, dan *staging* tumor; jenis kelamin dan kesehatan secara umum penderita, situasi sosial penderita, dan akses pelayanan kesehatan, ketersediaan pemeriksaan diagnosis khusus, terapi, dan fasilitas mendukung. Hal yang paling penting adalah kemauan dan kesediaan penderita. Beberapa modalitas yang dapat diberikan pada penderita karsinoma esofagus diantaranya pembedahan, radioterapi, kemoterapi, modalitas kombinasi, terapi paliatif dan *adjuvant*. Secara umum *survival rate* penderita karsinoma esofagus sangat rendah (*poorly*), dimana biasanya penderita baru terdiagnosis pada stadium lanjut hanya 30 – 40% dari penderita yang terdiagnosis saat keganasan terlokalisir dan cukup layak dioperasi. Sebuah penelitian di negara-negara eropa menunjukkan *survival* dari penderita karsinoma esofagus untuk *1-year relative survival rate* sekitar 33% dan *5-year relative survival rate* 10%.^{11,15,18}

Pembedahan reseksi merupakan modalitas terpilih untuk terapi kuratif pada karsinoma esofagus

fase awal. Pembedahan dilakukan dengan prosedur yang bervariasi pada penderita yang reseksi dan keterkaitannya dengan organ dalam. Metode pembedahan *en bloc resection*, pada penderita karsinoma esofagus sepertiga tengah, Pembedahan dilakukan dengan *metode en bloc esophagectomy via thoracotomy* kanan. Pendekatan ini mirip dengan reseksi lesi distal meliputi reseksi pada tempat masuk *azygous system* dari diafragma sampai vena cava superior dan menghilangkan duktus toraksikus.^{11,18}

Karsinoma sel skuamus esofagus sensitif terhadap radioterapi. Pada banyak penderita, efeknya berupa penyusutan ukuran tumor, yang memberikan dampak paliatif dan kadang-kadang penyembuhan. Namun hal ini sangat sulit mengevaluasi keefektifan dari radioterapi eksternal ini, secara umum penderita yang diberikan radioterapi adalah penderita dengan stadium lanjut, dan yang kecil kemungkinan pembedahan. Radioterapi secara *intracavitary (brachy-therapy)* juga dapat dilakukan, dengan penggunaan intraluminal *radium bougie*. Radioterapi ini memiliki dosis distribusi yang relative rendah, biasanya digunakan sebagai *boost-dosing* setelah pemberian terapi eksternal. Namun dari beberapa laporan, radioterapi ini memiliki sedikit keuntungan.^{4,11}

Kemoterapi pada karsinoma sel skuamus esofagus dapat menggunakan kemoterapi tunggal maupun kemoterapi kombinasi. Penggunaan kemoterapi tunggal biasanya memberikan respons yang parsial dan jangka pendek. Agen yang dipakai biasanya 5-fluorouracil (5-FU), doxorubicin, cisplatin, vindesine, mitoguazone, lomustine (CCNU), bleomycin, methotrexate, dan mitomycin. Respon yang terjadi sekitar 10 – 40%. Dari beberapa agen tersebut yang lebih efektif sebagai *single agent* adalah 5-FU, methotrexate, dan vindesine. Pada umumnya kemoterapi yang digunakan merupakan kemoterapi gabungan/kombinasi untuk mendapatkan hasil yang lebih efektif, dan meningkatkan *response rate*. Pemilihan terapi kemoterapi gabungan sebaiknya hati-hati untuk menghindari terjadinya tumpang tindih terhadap efek toksisitasnya. Cisplatin merupakan

agen yang paling sering digunakan pada kemoterapi kombinasi. Cisplatin dapat dikombinasi dengan bleomycin, mitoguazone, dan 5-FU. Pemberian dua siklus kemoterapi (cisplatinum dan 5-Fluorouracil) sebelum pembedahan dapat meningkatkan *3-year survival* dari 9% menjadi 44%.^{11,15}

Terapi kombinasi pada karsinoma sel skuamus esofagus diberikan bila dengan terapi tunggal gagal dan diperlukan modalitas kedua (contoh: terapi laser setelah terapi x-radiasi). Kapan saat yang tepat menggunakan terapi kombinasi sampai saat ini masih diperdebatkan. Beberapa bentuk terapi kombinasi yang dapat diberikan antara lain: *preoperative X-radiation* terapi (umumnya untuk mengurangi ukuran karsinoma), kemoterapi preoperatif (*neoadjuvan*) dimana juga dapat mengurangi ukuran tumor dengan kemampuan tambahan mengobati penyakit metastase, kemoterapi preoperatif dan radiasi sinar-X, serta radiasi sinar-X dan kemoterapi.^{11,14}

Pendekatan imunoterapi juga dapat diterapkan pada penatalaksanaan karsinoma sel skuamus esofagus. Adanya infiltrasi local dari sel T-limfosit, sel-B, dan makrofag telah dilaporkan dan berguna sebagai faktor prognostik *5-year survival* pada kasus karsinoma sel skuamus esofagus tanpa radioterapi preoperative, kemoterapi atau imunoterapi, hal ini menandakan terjadi infiltrasi sel imun, di dalam dan sekitar stroma kanker. Di masa depan, imunoterapi mempunyai peranan pada karsinoma sel skuamus esofagus, dengan adanya *human esophageal carcinomas* meng-ekspresi *Fas Ligand* (FasL) dan dapat membunuh sel limfoid (*tumor-infiltrating limfosit – TIL*) *Fas-mediated* apoptosis, dimana berperan sebagai imun terhadap tumor.^{9,10}

Penatalaksanaan penderita ini diberikan kemoterapi kombinasi antara 5-FU dengan dosis 40 mg/m² dan Cisplatin dengan dosis 400 mg/m²/hari yang direncanakan diberikan 2 – 3 siklus dengan rentang pemberian selama 3 minggu. Pemberian kombinasi kemoterapi ini digunakan pada penderita yang *unresectable* atau yang bertujuan untuk meningkatkan

survival rate. Pemberian kemoterapi juga dapat digunakan pada karsinoma esofagus yang *resectable* tapi penderita menolak untuk dilakukan operasi. Selama pemberian kemoterapi dilakukan pemantauan terhadap keadaan umum dan kondisi klinik meliputi pemantauan dengan pemeriksaan darah lengkap dan profil kimia darah. Toksisitas kemoterapi dapat bersifat lambat (*late toxicity*) dimana terjadi setelah 90 hari setelah mulai terapi. Evaluasi *follow-up* pada penderita yang menjalani kemoterapi dilakukan setiap 3 bulan untuk satu tahun pertama, dan setiap 6 bulan selanjutnya; dilakukan pemeriksaan fisik, penilaian terhadap toksisitas, pemeriksaan darah lengkap, profil biokimia, esofagus endoskopi, tes fungsi paru, EKG, dan CT Scan leher, dada, dan abdomen. Biopsi juga bermanfaat dan hendaknya dilakukan secara rutin.¹⁵⁻¹⁷

RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang wanita berusia 55 tahun, Suku Bali yang datang dengan keluhan sulit menelan yang akhirnya didiagnosis sebagai karsinoma sel skuamus esofagus sepertiga tengah *stage III*. Anamnesis penderita ini didapatkan keluhan sulit menelan yang bersifat progresif, disertai dengan penurunan berat badan. Penegakkan diagnosis pada penderita ini dikerjakan barium esofagogram, endoskopi gastroduodenum (EGD) yang diikuti biopsi patologi anatomi, dan untuk proses *staging* dilakukan CT Scan *thoraks* dan pemeriksaan USG Abdomen. Dari hasil biopsi didapatkan gambaran *non-keratinizing squamous cell carcinoma high grade*. Penatalaksanaan penderita ini diberikan kemoterapi kombinasi antara 5-FU dengan dosis 40 mg/hari dan Cisplatin dengan dosis 1500 mg/hari yang direncanakan diberikan 2-3 siklus dengan rentang pemberian selama 3 minggu. Selama pemberian dan setelah pemberian kemoterapi penderita dilakukan pemantauan keadaan umum, pemeriksaan darah dan profil kimia darah.

DAFTAR RUJUKAN

1. Widjojo J. Karsinoma esofagus. Dalam: Sulaiman AH, Daldiyono, Akbar HN, editors. Gastroenterologi hepatologi. Jakarta: CV Infomedika;1990.p.135-40.
2. Koshy M, Esiashvilli N, Landry J. Multiple management modalitas in oesophageal cancer: epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *The Oncologist* 2004;9:137-46.
3. Brown LM, Hoover R, Silverman D. Excess incidence of squamous cell oesophageal cancer among US black men: role social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):115-7.
4. Krevsky B. Tumor of oesophagus. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, editors. Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995.p.535-57.
5. Terry PD, Lagergren, Wolk A. Dietary intake of heterocyclic amines and cancers of the oesophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention* 2003;12:940-4.
6. Siddiqi MA, Tricker AR, Kumar R. Dietary source on N-nitrosamines in a high-risk area for oesophageal cancer-Kashmir, India. *IARC Sci Publ* 1991;105:210-3.
7. Blot WJ. Oesophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994;21:403-10.
8. Garavelo W, Negri E, Talamini R. Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Cancer Epidemiol Biomarker* 2005;14(6):1390-4.
9. Cervantes J. Update on the pathogenesis and immunotherapy of oesophageal squamous cell carcinoma. *Rev Gastroenterol Peru* 2004;24: 165-70.

10. Okuda E, Osugi H, Morimura K. Detection of p53 gene mutations in human oesophageal squamous cell carcinoma using a p53 yeast functional assay: possible difference in oesophageal carcinogenesis between the young and elderly group. *Clinical Cancer Research* 2001;7:600-6.
11. Camilleri P. Oesophageal carcinoma: a review of current practice in the United Kingdom. *Malta Medical Journal* 2005;17:14-5.
12. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Bennett JC. Disease of oesophagus. *Cecil essentials of medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997.p.282-7.
13. Ojala K, Sorri M, Jokinen K. Symptoms of carcinoma of the oesophagus. *Med J Aust* 1982;1:384-5.
14. Alum WH, Griffin SM, Watson A. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50(suppl v):v1-23.
15. Sheehan D and Meade G. Chemical modulation of chemotherapy resistance in cultured oesophageal carcinoma cells. *Biochemical Society* 2000;25:27-31.
16. Waters JS, Tait D, Cunningham D. A multicentre phase II trial of primary chemotherapy with cisplatin and protracted venous infusion 5-fluorouracil followed by chemoradiation in patient with carcinoma of the oesophagus. *Annals of Oncology* 2002;13:1763-70.
17. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A. Long-term toxicity after definitive chemotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic oesophagus. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(4):2697-702.
18. Skinner DB. En bloc resection for neoplasms of the oesophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:59-71.