

**SKRIPSI**

NOVEMBER 2021

**SEBARAN *EPSTEIN-BARR VIRUS* DAN *HUMANPAPILLOMA VIRUS*  
BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI KARSINOMA  
NASOFARING: KAJIAN SISTEMATIS TERHADAP STUDI COHORT**



**Disusun Oleh :**

Arman Caesar Ramadhan

C011181081

**Pembimbing :**

Dr. dr. Andi Armyn Nurdin, M.Sc

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2021**

**SEBARAN *EPSTEIN-BARR VIRUS* DAN *HUMANPAPILLOMA VIRUS*  
BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI KARSINOMA NASOFARING:  
KAJIAN SISTEMATIS TERHADAP STUDI COHORT**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Arman Caesar Ramadhan  
C011181081

**Pembimbing :**

Dr. dr. Andi Armyn Nurdin, M.Sc

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Kesehatan

Masyarakat & Ilmu Kedokteran Komunitas

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“SEBARAN *EPSTEIN-BARR VIRUS* DAN *HUMANPAPILLOMA VIRUS*  
BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI KARSINOMA NASOFARING:  
KAJIAN SISTEMATIS TERHADAP STUDI COHORT”**

**Hari, Tanggal** : **Senin, 19 April 2021**

**Waktu** : **10.00 WITA - Selesai**

**Tempat** : **Zoom Meeting**

**Makassar, 21 September 2021**

**(Dr. dr. A. Armyrn Nurdin, M.Sc)**  
**NIP. 195502031983121001**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

SEBARAN *EPSTEIN-BARR VIRUS* DAN *HUMANPAPILLOMA VIRUS* BERDASARKAN  
TIPE HISTOPATOLOGI KARSINOMA NASOFARING: KAJIAN SISTEMATIS  
TERHADAP STUDI COHORT

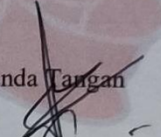
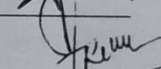
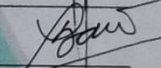
Disusun dan Diajukan Oleh :

Arman Caesar Ramadhan

C011181081

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. A. Armyn Nurdin, M. Sc	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Sri Ramadhany, M.Kes	Penguji I	2. 
3.	dr. Muhammad Ikhsan, MS. PKK	Penguji II	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.  
NIP 196711031998021001

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si.  
NIP 196805301997032001



DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT & ILMU  
KEDOKTERAN KOMUNITAS  
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

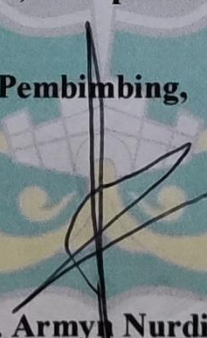
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan judul:

**“SEBARAN *EPSTEIN-BARR VIRUS* DAN *HUMANPAPILLOMA VIRUS*  
BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI KARSINOMA NASOFARING:  
KAJIAN SISTEMATIS TERHADAP STUDI COHORT”**

Makassar, 21 September 2021

Pembimbing,

  
**(Dr. dr. A. Armyan Nurdin, M.Sc)**  
**NIP. 195502031983121001**

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Arman Caesar Ramadhan

NIM : C011181081

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain

Makassar, 20 November 2021

Yang menyatakan



Arman Caesar Ramadhan

NIM : C011181081

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Baginda Rasulullah Muhammad SAW. Beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang berperadaban.

Adapun judul dari penulisan skripsi ini adalah:

**“Sebaran *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus* berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring: Kajian Sistematis terhadap Studi Cohort”**

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak baik langsung maupun tidak langsung. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Allah SWT sumber segala hal selama penulisan ini, sumber pengetahuan utama, sumber inspirasi, sumber kekuatan, sumber sukacita yang telah memberikan berkat dan serta karya-Nya yang agung sepanjang hidup penulis, khususnya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Untuk keluarga penulis terkhusus kedua orang tua, bapak Drs. Larincing dan ibu Dra. Atima Laupe yang sudah mendidik sampai pada saat ini, juga kepada adik saya, Ardiansyah Caesar Rincing yang senantiasa memberikan dukungan doa, kasih sayang, dorongan, semangat, serta motivasi kepada penulis dalam berbagai hal baik terutama dalam penyusunan skripsi ini.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis unuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.

5. Dr. dr. A. Armyn Nurdin, M.Sc, sebagai penasihat akademik dan dosen pembimbing atas bimbingan, pengarahan, saran, waktu serta dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
6. Dr. dr. Sri Ramadhany, M.Kes dan Dr. Muhammad Ikhsan, MS. PKK selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi penulis.
7. Teman-teman angkatan 2018 (F18ROSA) yang telah menemani dan membantu penulis dalam dukungan moral hingga menyelesaikan skripsi ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat dan anugerah-Nya selalu. Penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna dalam setiap sesuatu yang dikerjakan manusia, untuk itu kritik dan saran dari berbagai pihak atas kekurangan dalam penyusunan skripsi ini sangat dibutuhkan. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun bagi oranglain.

Makassar,20 November 2021

Penulis



Arman Caesar Ramadhan

C011181081



Arman Caesar Ramadhan (C011181081)

Dr. dr. Andi Armyn Nurdin, M.Sc

**Sebaran *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus* Berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring: Kajian Sistematis Terhadap Studi Cohort**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Karsinoma Nasofaring (KNF) telah menjadi penyebab utama kematian karena keganasan di berbagai daerah endemik dan menunjukkan prevalensi tertinggi untuk kanker regio kepala dan leher. KNF digolongkan kedalam beberapa tipe histopatologi yaitu *Keratinizing Squamous Cell Carcinoma* (KSCC), *Non-Keratinizing Differentiated Carcinoma* (NKDC), *Non-Keratinizing Undifferentiated Carcinoma* (NKUC), dan *Basaloid Squamous Cell Carcinoma* (BSCC). Pengklasifikasian KNF berdasarkan tipe histopatologi sangat penting karena berkaitan dengan etiologi, utamanya infeksi virus yaitu *Epstein-Barr Virus* (EBV) dan *Humanpapilloma Virus* (HPV) yang diekspresikan berbeda pada masing-masing tipe histopatologi. Dengan tinjauan ini, kami akan melihat sebaran EBV dan HPV pada masing-masing tipe histopatologi.

**Metode:** Pada literatur ini dilakukan pencarian studi secara sistematis menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan. Studi terpilih kemudian dinilai kualitasnya sesuai dengan *checklist Newcastle Ottawa Scale* serta merincikan proporsi EBV(+) dan/atau HPV(+) pada masing-masing tipe histopatologi KNF.

**Hasil:** Dari 2258 studi yang ditemukan, terdapat 8 *retrospective cohort study* inklusi yang dipublikasikan dari PubMed dan Science Direct untuk melihat proporsi EBV(+) dan HPV(+) pada masing-masing tipe histopatologi KNF.

**Kesimpulan:** Dalam kajian sistematis ini kami mendapati bahwa EBV(+) lebih dominan pada tipe NKUC dan NKDC, sedangkan HPV (+) lebih dominan pada tipe KSCC dan NKDC. Tipe BSCC tidak menunjukkan hasil yang dominan terhadap EBV(+) maupun HPV (+).

**Kata kunci:** Epstein-barr virus, cohort, humanpapilloma virus, karsinoma nasofaring

Arman Caesar Ramadhan (C011181081)

Dr. dr. Andi Armyn Nurdin, M.Sc

**Distribution of Epstein-Barr Virus and Human Papilloma Virus by  
Histopathological Type of Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Study  
of Cohort Studies**

**ABSTRACT**

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) has become the leading cause of death due to malignancy in various endemic areas and shows the highest prevalence for cancer of the head and neck region. NPC is classified into several histopathological types, namely Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (KSCC), Non-Keratinizing Differentiated Carcinoma (NKDC), Non-Keratinizing Undifferentiated Carcinoma (NKUC), and Basaloid Squamous Cell Carcinoma (BSCC). The classification of NPC based on histopathological type is very important because it is related to the etiology, especially viral infections, namely Epstein-Barr Virus (EBV) and Human Papilloma Virus (HPV) which are expressed differently in each histopathological type. This review will identify the distribution of EBV and HPV in each histopathological type.

**Methods:** a systematic literature search was conducted using keywords in accordance with the topic, then filtered with predetermined criteria. The journals that have been selected are then rated for quality according to the checklist of Newcastle Ottawa Scale and detail the proportion of EBV(+) and/or HPV(+) in each histopathological type of NPC.

**Results:** of the 2258 studies found, there were 8 retrospective cohort studies published from PubMed and Science Direct to identify the proportions of EBV(+) and HPV(+) in each histopathological type of NPC.

**Conclusion:** In this systematic study we found that EBV(+) was more dominant in NKUC and NKDC types, while HPV (+) was more dominant in KSCC and NKDC types. The BSCC type did not show a dominant result against EBV(+) or HPV(+).

**Kata kunci:** Epstein-barr virus, cohort, humanpapilloma virus, karsinoma nasofaring

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Anatomi Nasofaring.....	4
2.2. Histologi Nasofaring.....	5
2.3. Karsinoma Nasofaring .....	6
2.3.1. Definisi.....	6
2.3.2. Etiologi.....	6
2.3.2.1. Faktor Genetik .....	6
2.3.2.2. Faktor Lingkungan .....	7
2.3.2.3. Infeksi Virus .....	9
2.3.2.3.1 <i>Epstein-Barr Virus</i> .....	9
2.3.2.3.2 <i>Humanpapilloma Virus</i> .....	13
2.3.3. Patogenesis.....	15
2.3.4. Histopatologi.....	16
2.3.4.1. <i>Keratinizing Squamous Cell Carcinoma</i> .....	16

2.3.4.2. <i>Non-Keratinizing Differentiated Carcinoma</i> .....	16
2.3.4.3. <i>Non-Keratinizing Undifferentiated Carcinoma</i> .....	17
2.3.4.4. <i>Basaloid Squamous Cell Carcinoma</i> .....	18
2.3.5. Diagnosis .....	19
2.3.5.1. Gejala Klinis .....	19
2.3.5.2. Pemeriksaan Nasofaring.....	20
2.3.5.3. Pemeriksaan Radiologi.....	21
2.3.5.4. Pemeriksaan Serologi .....	21
2.3.5.5. Pemeriksaan Patologi .....	22
2.3.6. Stadium Karsinoma Nasofaring.....	23
2.3.7. Penatalaksanaan .....	24
2.3.7.1. Radioterapi.....	24
2.3.7.2. Kemoterapi .....	25
2.3.7.3. Terapi Bedah.....	26
2.3.7.4. Target Terapi .....	26
2.3.8. Prognosis.....	26
<b>BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KONSEP .....</b>	<b>28</b>
3.1 Kerangka Teori.....	28
3.2 Kerangka Konsep .....	29
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
4.1 Pencarian Studi Literatur.....	30
4.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi.....	30
4.3 Pengumpulan Data .....	30
4.4 Analisis Studi .....	31
4.5 <i>Publication Assesment</i> .....	31
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
5.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur .....	32
5.2 Karakteristik Studi Inklusi .....	33
5.3 Hasil Asesmen Studi Inklusi .....	36
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
6.1 Perbandingan Jumlah Pasien Karsinoma Nasofaring Berdasarkan Tipe Histopatologi.....	38



6.2 Sebaran <i>Epstein-Barr Virus</i> pada Tipe Histopatologi Karsnioma Nasofaring .....	39
6.3 Sebaran <i>Humanpapilloma Virus</i> pada Tipe Histopatologi Karsnioma Nasofaring.....	40
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
7.1 Kesimpulan .....	42
7.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA .....	43
LAMPIRAN .....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Potongan mid-sagital dari nasofaring beserta struktur di sekitarnya ...	4
Gambar 2.2 <i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i> .....	16
Gambar 2.3 <i>Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma differentiated subtype</i> .	17
Gambar 2.4 <i>Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma undifferentiated subtype</i> .....	17
Gambar 2.5 <i>Basaloid squamous cell carcinoma</i> .....	18
Gambar 5.1 <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)/Alur pencarian dan penyeleksian literatur</i> .....	32

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium karsinoma nasofaring berdasarkan TNM dari <i>American Joint Committee on Cancer</i> .....	23
Tabel 5.1 Karakteristik studi inklusi .....	34
Tabel 5.2 Hasil asesmen studi.....	36

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 6.1 Proporsi pasien karsinoma nasofaring berdasarkan tipe histopatologi	38
Grafik 6.2 Proporsi pasien EBV (+) berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring.....	39
Grafik 6.3 Proporsi pasien HPV (+) berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring.....	41



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Diri Penulis.....	48
--------------------------------------	----

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data (WHO, 2017) terdapat 13% kematian di seluruh dunia yang disebabkan oleh kanker dan ada 100 jenis kanker yang bisa menyerang tubuh manusia. Sekitar 70% kematian oleh kanker berasal dari populasi negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Di Indonesia, prevalensi kanker naik dari 1,4% di tahun 2013 menjadi 1,8% pada tahun 2018 dan merupakan penyebab kematian nomor 7 (5.7%) setelah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes mellitus (Risikesdas, 2018).

Salah satu masalah kanker yang sering dijumpai adalah karsinoma nasofaring (KNF) yang ternyata menduduki jenis kanker tertinggi di regio kepala dan leher. Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel pada nasofaring di bagian posterior kavum nasi (Alni *et al.*, 2016). *International Agency for Research on Cancer* melaporkan pada tahun 2018 terdapat 129.070 kasus baru kanker nasofaring. Distribusi geografis kanker ini sangat unik, dimana lebih dari 70% kasus baru dilaporkan ada di Asia Timur dan Asia Tenggara (Guo *et al.*, 2019). Di Indonesia, KNF menempati urutan ke-4 tertinggi setelah kanker serviks, payudara, dan paru-paru (Adham *et al.*, 2012). Insidensinya mencapai 6 kasus per 100.000 penduduk (Wijaya & Soeseno, 2017).

Berdasarkan tipe histopatologi yang didapatkan dari pemeriksaan biopsi pada karsinoma nasofaring, *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan karsinoma nasofaring ke dalam beberapa tipe, yaitu *keratinizing squamous cell carcinoma* (karsinoma sel skuamosa berkeratin), *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma* (karsinoma tidak berkeratin) yang terbagi atas *differentiated subtype* (berdiferensiasi) dan *undifferentiated subtype* (tidak berdiferensiasi), serta *basaloid squamous cell carcinoma* (Karsinoma Basaloid Skuamosa) (Kemenkes, 2017).

Pengklasifikasian KNF berdasarkan tipe histopatologi sangat penting karena diketahui berkaitan dengan etiologi dan prognosis yang berbeda pada pasien KNF. Salah satu etiologi yang saat ini dilaporkan paling berkaitan dengan perbedaan tipe histopatologi karsinoma nasofaring yaitu infeksi *Epstein-Barr Virus* (EBV),

terutama pada tipe histopatologi yang tidak berkeratin. Adanya lesi pra malignan pada epitel nasofaring dengan peningkatan kadar EBV, menunjukkan bahwa infeksi EBV dapat mempengaruhi tumorigenesis stadium awal pada KNF (Perez, 2013). Akibat sering ditemukan *genotype* maupun *serotype* EBV pada KNF, maka sejak tahun 1966 EBV dianggap sebagai satu-satunya virus yang berhubungan dengan KNF. Namun dalam perkembangannya, sejumlah penelitian melaporkan penemuan adanya genom *Humanpapilloma Virus* (HPV) pada KNF, baik dengan EBV maupun tanpa EBV. Fenomena ini memunculkan dugaan koinfeksi pada KNF (Shi *et al*, 2016).

Berdasarkan penelitian-penelitian yang dilakukan beberapa tahun terakhir, banyak bukti yang mendukung bahwa HPV, muncul sebagai penanda prediktif dan prognostik di kasus kanker kepala dan leher, termasuk karsinoma nasofaring. Sehingga HPV tidak hanya berkaitan dengan kanker serviks tetapi juga kanker kepala dan leher. Hal tersebut didasarkan pada beberapa hal, antara lain kesamaan morfologi pada epitelial penyusun genitalia, dideteksinya genotip HPV pada beberapa sampel *oral squamosa cell carcinoma* sehingga bisa ditemukan pada tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* karsinoma nasofaring, dan ditemukan bahwa HPV menginduksi immortalitas pada keratinosit mulut manusia secara *in vitro* (Venuti & Paolini, 2012).

Walaupun penelitian yang ada telah melaporkan adanya hubungan EBV dan HPV dengan karsinoma nasofaring. Akan tetapi saat ini masih sangat jarang yang melakukan kajian sistematis untuk merangkum berbagai penelitian di belahan dunia yang menilai sebaran EBV dan HPV sebagai etiologi pada masing-masing tipe histopatologi karsinoma nasofaring. Maka dari itu, penulis tertarik untuk melakukan kajian studi yang berjudul “Sebaran *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus* Berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring: Kajian Sistematis Terhadap Studi Cohort”

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana sebaran *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus* pada masing-masing tipe histopatologi karsinoma nasofaring?

### **1.3 Tujuan Penulisan**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sebaran *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus* pada masing-masing tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui proporsi pasien karsinoma nasofaring berdasarkan tipe histopatologi
2. Mengetahui proporsi pasien EBV (+) dan HPV (+) berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

### **1.4 Manfaat**

#### **1.4.1 Manfaat Ilmiah**

Menambah ilmu pengetahuan dalam bidang epidemiologi kedokteran mengenai sebaran *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus* pada masing-masing tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Studi ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dalam pencegahan karsinoma nasofaring akibat infeksi *Epstein-Barr Virus* dan *Humanpapilloma Virus*.

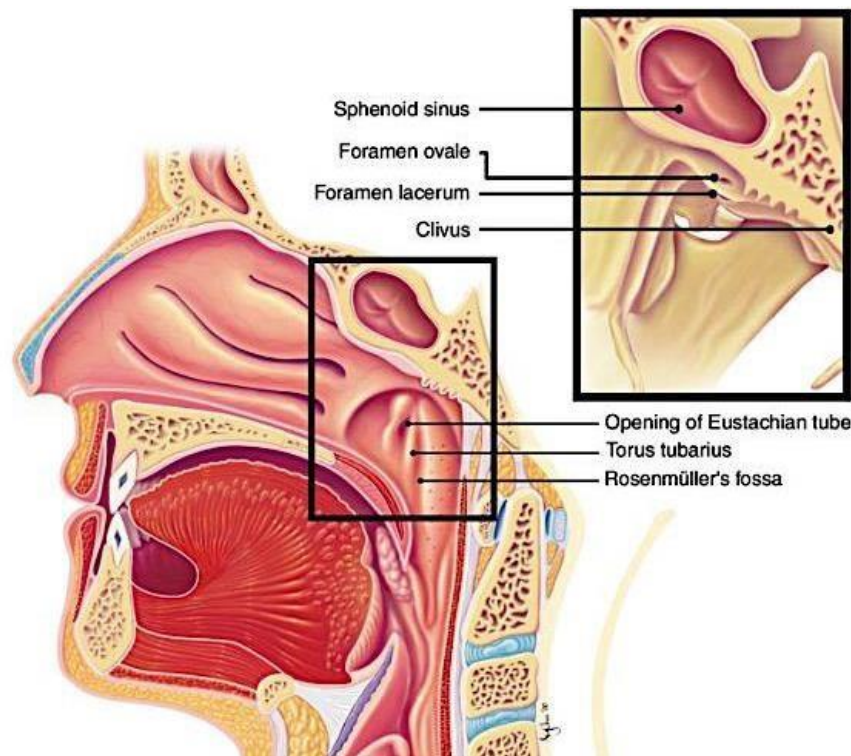


## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring merupakan bagian teratas dari faring yang terletak di atas palatum mole dan di belakang rongga hidung. Nasofaring merupakan sebuah rongga berbentuk seperti kubus yang tidak beraturan dengan besar diameter antero-posterior 2-3 cm, serta besar diameter infero-superior dan diameter sampingnya masing-masing 3-4 cm. Gambaran anatomi nasofaring dapat dilihat pada gambar 2.1. (Snell, 2012)



**Gambar 2.1** Potongan mid-sagital dari nasofaring beserta struktur di sekitarnya

Terdapat banyak struktur penting baik di dalam wilayah nasofaring maupun di sekitarnya yang harus diperhatikan dan dipahami dalam hubungannya dengan kejadian karsinoma nasofaring, yaitu terutama berkaitan dengan proses timbulnya manifestasi klinis dari penyakit ini. Di bagian anterior, nasofaring berbatasan dengan koana posterior yang merupakan celah penghubung antara nasofaring dengan rongga hidung. Di bagian inferior nasofaring berbatasan dengan palatum mole yang bersama dengan dinding faring posterior membentuk *isthmus* menuju

orofaring di setinggi uvula. Di bagian lateral nasofaring terdapat ruang maksilofaringeal, parafaring, serta muara dari *tuba eustachius* yang merupakan penghubung antara nasofaring dengan ruang telinga tengah. *Tuba eustachius* ini dilindungi di bagian superior dan posteriornya oleh sebuah struktur berbentuk koma yang disebut torus tubarius. Tepat di belakang dan di atas dari torus tubarius ini, terdapat resesus faringeus yang disebut *fossa rosenmuller*. *Fossa rosenmuller* inilah yang menjadi lokasi tersering timbulnya kanker. Dinding nasofaring bagian posterior membentang di anterior dari columna vertebralis servikal I-II, prevertebra dan fascia bukokofaringeal. Dinding nasofaring bagian superior dibentuk oleh tulang basis-sfenoid dan basis-oksipital dari basis kranii (Snell, 2012).

Nasofaring kaya akan jaringan dan saluran limfatik. Jaringan limfatik ini membentuk tonsil faring dibagian postero-superior dari faring. Sementara saluran limfatik di daerah nasofaring berdrainase terutama menuju kelenjar limfe faringeal posterior paravertebra servikal yang disebut juga dengan kelenjar limfe Rouviere. Kelenjar ini berperan sebagai kelenjar limfe terminal pertama dari drainase kanker nasofaring. Setelah itu aliran ini akan masuk ke kelenjar limfe kelompok profunda servikal yang meliputi: rantai kelenjar limfe jugularis interna, rantai kelenjar limfe nervi asesorius (terletak dalam segitiga posterior leher), serta rantai kelenjar limfe arteri dan vena transversalis koli (di fossa supraklavikula) (Snell, 2012).

Nasofaring diperdarahi oleh cabang level I dan II dari arteri karotis eksterna, yaitu arteri faringeal ascendens (cabang terkecil dari arteri karotis eksterna), arteri palatina ascendens, arteri faringea dan arteri pterigoideus (cabang terminal dari arteri maksilaris interna. Drainase vena pada daerah ini mengalir menuju pleksus faringeal dan berujung di vena jugularis interna (Snell, 2012).

Nasofaring dipersarafi oleh saraf sensorik yang berasal dari saraf kranial dan saraf simpatis. Saraf kranial yang mempersarafi nasofaring ialah saraf maksilaris (V2), glosfaringeus (IX) dan vagus (X), serta saraf motorik dari nervus vagus yang mempersarafi sebagian otot faring dan palatum mole (Snell, 2012).

## **2.2 Histologi Nasofaring**

Nasofaring memiliki permukaan yang berbenjol-benjol membentuk seperti lipatan atau kripta dikarenakan memiliki banyak jaringan limfoid di bawah epitelnya. Kedua struktur ini disebut juga sebagai limfoepitel dikarenakan

hubungannya yang sangat erat (Firdaus & Prijadi, 2012).

Dinding dalam nasofaring terutama dibentuk oleh dua jenis epitel dengan jenis epitel terbanyak (60%) yang membentuknya ialah epitel berlapis gepeng (*stratified squamos epithelium*), dan 80% dari dinding posterior nasofaring dilapisi oleh epitel ini. Epitel berlapis gepeng ini umumnya dilapisi oleh keratin kecuali pada kripta yang dalam (Firdaus & Prijadi, 2012).

Nasofaring juga merupakan satu-satunya bagian faring yang memiliki *pseudostratified columnar respiratory epithelium* (epitel respirasi), yang merupakan jenis epitel khusus (dengan silia dan sel goblet) yang berfungsi sebagai traktus respiratori. Diantara *stratified squamos epithelium* dan *pseudostratified columnar respiratory epithelium* terdapat sebuah batas peralihan (kecuali pada daerah tertentu) yang disebut dengan epitel intermediet atau epitel transisi. Epitel respirasi dan epitel intermediet inilah yang membentuk 40% lainnya dari epitel nasofaring (Firdaus & Prijadi, 2012).

## **2.3 Karsinoma Nasofaring**

### **2.3.1 Definisi**

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor yang muncul pada daerah nasofaring yang ditunjukkan melalui adanya diferensiasi skuamosa mikroskopik. Di Indonesia, karsinoma nasofaring merupakan kasus keganasan terbanyak keempat dari keseluruhan jenis kanker dan merupakan keganasan tersering pada daerah kepala dan leher (Adham *et al.*, 2012).

### **2.3.2 Etiologi**

Penyebab pasti KNF masih belum diketahui, namun gabungan dari beberapa faktor intrinsik dan ekstrinsik diyakini sebagai penyebab, yaitu faktor genetik, lingkungan, dan infeksi virus.

#### **2.3.2.1 Faktor Genetik**

Kerentanan genetik sebagai faktor predisposisi KNF didasarkan atas fakta banyaknya penderita dari bangsa atau ras China. Selain itu KNF juga banyak dijumpai pada ras mongoloid, termasuk bangsa-bangsa di Asia terutama Asia Tenggara yang masih tergolong rumpun Melayu. Insiden KNF di China maupun negara di Asia Tenggara lebih besar 10-50 kali dibandingkan negara lainnya. Adanya riwayat tumor ganas dalam keluarga merupakan salah satu faktor resiko

KNF. Secara umum didapatkan sekitar 10% dari penderita KNF mempunyai keluarga yang menderita keganasan nasofaring atau organ lain, dan 5% diantaranya sama-sama menderita KNF dalam keluarganya (Ren *et al.*, 2010).

Hilangnya alel HLA kelas I atau kelas II (*allele HLA loss*) pada gen HLA tertentu diperkirakan menyebabkan kegagalan interaksi *HLA-peptide complex* dengan limfosit T *c/s* (CD8+) atau limfosit T *helper* (CD4+). Hal ini disebabkan karena tidak dimunculkannya antigen virus/tumor pada epitop (*antigenic determinant*) sehingga keberadaan virus EB didalam sel inang (limfosit B dan sel epitel faring) atau sel kanker tidak dapat dikenali oleh sel imunokompeten. Adanya kelainan genetik ini akan sangat merugikan karena sel yang terinfeksi virus maupun sel kanker dapat terhindar dari penghancuran melalui mekanisme imunologik, berakibat pertumbuhan kanker yang terus berlangsung (Dewi, 2010).

### **2.3.2.2 Faktor Lingkungan**

Insidensi KNF yang tinggi di lokasi geografi tertentu mengindikasikan adanya faktor atau bahan kimia tertentu di lingkungan yang dapat menginduksi terjadinya KNF (*environmental carcinogens*) antara lain adat kebiasaan atau gaya hidup (*life style related cancer*), termasuk kebiasaan makan (*diet habits*). Karsinogen lingkungan bertindak sebagai kofaktor atau promotor timbulnya KNF (Ren *et al.*, 2010).

Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa aktivasi virus Epstein-Barr dapat menyebabkan perubahan sel normal menjadi sel kanker. Penelitian epidemiologi menunjukkan hubungan yang kuat antara meningkatnya kejadian KNF dengan konsumsi bahan makanan berupa ikan atau udang yang diawetkan dengan garam (diasinkan), seperti ikan asin (*dry salted fish*), pindang asin dan udang asin, atau yang dikeringkan dengan pengasapan. Penelitian pada penduduk ras Cina di Hongkong dan Malaysia ditemukan ikan asin terbukti sebagai faktor risiko yang sangat kuat terhadap kejadian KNF. Bubur ikan asin yang banyak di konsumsi penduduk di daerah Cina Selatan sejak kecil, dikenal sebagai "*Cantonese salted fish*" terbukti mengandung nitrosamin. Nitrosamin merupakan pro karsinogen dan promotor aktivasi EBV ditemukan dalam kadar yang tinggi pada ikan asin. Pro karsinogen merupakan karsinogen yang memerlukan perubahan metabolis agar

menjadi karsinogen aktif (*ultimate carcinogen*), sehingga dapat menimbulkan perubahan DNA, RNA, atau protein sel tubuh (Jia *et al.*, 2010).

Hubungan yang konsisten dan kuat antara kejadian KNF dengan konsumsi ikan asin dalam waktu yang panjang dan dimulai sejak usia dini di Hongkong pada sekitar 90 % kasus KNF. Pada proses pengasinan atau pengeringan ikan (protein) dengan pemanasan sinar matahari terjadi reaksi biokimiawi berupa nitrosasi. Gugus nitrit dan nitrat yang terbentuk akan bereaksi dengan ekstrak ikan asin menjadi nitrosamin dan beberapa *volatile nitrosamines* antara lain senyawa *N-nitrosodimethylamine* (NDMA), *N-nitrosodiethylamine* (NDEA), *N-nitrosodipropylamine* (NDPA), *N-nitrosodi-butylamine* (NDBA) dan *N-nitrosomorpholine* (NMOR). Disamping sebagai pemicu aktifnya virus EB (promotor, *EBV inducer*), beberapa senyawa ini terutama NDMA dan NDEA bersifat karsinogenik aktif (*epigenetic carcinogen*). Selain ikan asin, nitrosamin juga ditemukan pada ikan atau makanan yang diawetkan dengan nitrit atau nitrat sebagai bahan aditif, sayuran yang diawetkan dengan cara fermentasi atau diasinkan dan taoco di Cina Kadar NDMA diketemukan dalam jumlah yang lebih tinggi setelah ikan asin bereaksi dengan asam lambung dan nitrit. Hal ini menunjukkan bahwa nitrosamin dapat dibuat secara endogen pada proses pencernaan ikan asin di lambung. Selain nitrosamin, diduga ada substrat atau bahan kimiawi lain yang terdapat di ikan asin yang dapat menyebabkan replikasi dan aktivasi virus EB yang secara laten berada dalam epitel nasofaring dan limfosit B (Wee *et al.*, 2010).

Kebiasaan makan termasuk minum jamu, merokok, dan minum alkohol serta kebersihan lingkungan yang buruk diduga dapat meningkatkan risiko terkena KNF. Sejumlah makanan dan tanaman obat, baik yang tradisional (jamu) ataupun yang berasal dari Cina (*Chinese herbal medicine*) dan minyak untuk hidung ternyata mengandung *ester forbol* dan *N-butyric acid* yang selain dapat bertindak sebagai *EBV inducer*, juga mutagenik. Semacam teh dari Cina dan Tunisia dapat merupakan bahan karsinogenik. Selain menyebabkan iritasi menahun pada tenggorok (nasofaringitis kronik), makanan panas atau pedas dan asap pembakaran hio diduga dapat mengaktifkan virus EB (Dewi, 2010).

Dilaporkan juga bahwa risiko terkena KNF pada perokok yang merokok lebih dari 20 batang sehari ternyata dua kali lipat lebih besar dari pada yang bukan perokok. Bahan karsinogenik di asap rokok yang diperkirakan berperan sebagai promotor terjadinya KNF yaitu *3,4- benzopyrene* dan *polycyclic aromatic hydrocarbon*. Namun demikian, Roezin mengatakan bahwa meskipun kebiasaan merokok lebih sering dijumpai pada kelompok penderita KNF (49,38%) dibandingkan non KNF (32,10%) ternyata tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik. Bahan lainnya yang diduga dapat mengaktifkan virus EB antara lain debu yang mengandung kromium, nikel, arsen, asap dari pembakaran dupa, rumput, tembakau, candu, kemenyan, kayu atau minyak tanah serta obat nyamuk. Beberapa bumbu masak tertentu, makanan yang terlalu panas dan pedas juga dapat meningkatkan kejadian KNF. Bahan-bahan ini mungkin berperan dalam mempercepat timbulnya KNF bersama faktor predisposisi lainnya. Bahan karsinogen dapat mencapai nasofaring melalui inhalasi, per-oral, subkutan dan intra vena. Kelembaban tinggi yang disertai adanya asap (polusi udara) dalam jangka waktu yang lama akan memperbesar kemungkinan terjadinya KNF. Hal ini terutama didasarkan atas kenyataan bahwa sebagian besar penderita KNF berasal dari golongan status ekonomi yang lebih rendah. Selain kondisi lingkungan yang buruk, terdapat beberapa bukti bahwa KNF berkaitan dengan kurangnya makan buah atau sayuran segar. Defisiensi nutrisi khususnya hipovitaminose-A berhubungan erat dengan kejadian KNF. Hal ini mungkin disebabkan karena defisiensi vitamin A, B, dan C menyebabkan terganggunya pertumbuhan epitel. Konsumsi vitamin C dan E dapat mencegah pembentukan nitrosamin dalam tubuh (Dewi, 2010)

### **2.3.2.3 Infeksi Virus**

#### **2.3.2.3.1 Epstein-Barr Virus**

*Epstein-Barr Virus* (EBV) termasuk famili virus herpes yang merupakan penyebab mononukleosis akut dan salah satu faktor etiologi pada KNF, karsinoma gaster serta limfoma akut (Munir, 2010).

Bukti kuat adanya peran EBV sebagai penyebab KNF didasarkan atas laporan hasil penelitian epidemiologi maupun laboratorik terutama serologi,

virologi, patologi, dan biologi molekuler dengan ditemukannya (Thompson & Kurzrock, 2012) :

1. Antibodi dengan titer yang tinggi terhadap antigen EBV dalam serum.
2. Antigen inti EBV (EBNA) di dalam sel tumor nasofaring.
3. Genom EBV dalam bentuk plasmid di jaringan tumor nasofaring dan isolasi virus
4. DNA EBV pada jaringan kanker nasofaring
5. mRNA-EBV (EBERs) di sel kanker nasofaring

Keganasan yang disertai meningkatnya titer antibodi terhadap virus EB hanya ditemukan pada KNF, dan tidak didapatkan pada keganasan di daerah kepala dan leher lainnya. Peningkatan titer antibodi terhadap virus EB hanya dijumpai pada KNF dengan jenis WHO tipe 2 atau *nonkeratinizing carcinoma*, sedangkan pada jenis WHO tipe 1 atau *squamous cell carcinoma* tidak ditemukan peningkatan titer atau meningkat dalam titer yang sangat rendah (Munir, 2010).

Penularan EBV lewat orofaring terjadi karena kontak oral yang intim, atau melalui saliva yang tertinggal pada peralatan makan. Kebiasaan makan secara tradisional dengan menggunakan sumpit untuk mengambil hidangan makanan diduga berkaitan dengan tingginya infeksi virus EB pada ras Cina. Karena mudah dan cepatnya terjadi penularan maka hampir semua individu dibawah 25 tahun sudah terinfeksi virus EB. Infeksi primer alamiah dimulai pada masa anak-anak, biasanya gejala klinik ringan atau bahkan tanpa gejala. Di negara berkembang, hampir semua (99,9 %) anak umur 3 tahun telah terinfeksi virus EB. Infeksi virus EB diperkirakan mengenai 80-90% populasi di negara maju. Survei di Hongkong menunjukkan bahwa semua anak ras Cina sebelum umur 15 tahun telah mempunyai antibodi terhadap virus EB. Keadaan ini menunjukkan bahwa meskipun hanya memberikan gejala klinik ringan, virus EB yang memasuki tubuh manusia akan menetap seumur hidup (persisten). Hal ini mendukung pendapat bahwa *EBV infected lymphocytes and pharyngeal epithelium* banyak ditemukan pada orang normal (Dewi, 2010).

Patogenesis infeksi EBV dimulai dengan masuknya virus EB pada epitel faring yang kemudian di ikuti dengan replikasi virus. Proliferasi limfosit B yang pasif akibat provokasi virus EB diduga mendorong terjadinya translokasi gen c-

*myc* dengan menghasilkan suatu klon sel-sel limfosit B yang neoplastik. Gangguan ekspresi protoonkogen karena terjadinya translokasi gen *c-myc* mengakibatkan turunnya ekspresi gen-gen MHC (*major histocompatibility complex*) kelas I yang diperlukan untuk mengenali antigen asing oleh limfosit T sitotoksik (CD8). Menurunnya kemampuan sT CD8 dalam mengenal dan menghancurkan sel kanker berakibat perkembangan sel kanker yang seakan tanpa hambatan. EBV dalam siklus litik menghasilkan protein yang disebut BZLF1 yang dapat menghilangkan fungsi protein p53. Inaktivasi dari *oncoprotein* yang merupakan produk dari *tumor suppressor gene* (p53) menyebabkan hilangnya hambatan proliferasi sel yang berakibat proliferasi yang tak terkendali (Dewi, 2010).

Mekanisme karsinogenesis lainnya yaitu melalui insersi sebagian atau seluruh DNA virus EB pada kromosom sel inang (hospes). Penggabungan DNA ini dalam waktu yang lama menimbulkan mutasi gen p53 sehingga sel bebas mengadakan replikasi DNA. Infeksi virus EB secara tersendiri tidak akan menimbulkan KNF. Virus EB baru akan menimbulkan perubahan pada sel inang (hospes) apabila di aktifkan oleh promotor. Walaupun untai ganda DNA (*double stranded DNA*) dari virus EB pada penelitian *in vitro* terbukti dapat menyebabkan proliferasi dan transformasi morfologik dari limfosit B maupun epitel nasofaring, namun mekanisme virus EB dalam menyebabkan transformasi sel epitel nasofaring masih belum diketahui dengan jelas (Dewi, 2010).

Virus EB akan mengekspresikan berbagai macam antigen spesifik tergantung pada siklus hidupnya dalam sel inang. Pada fase infeksi laten, dibentuk protein inti (*Epstein Barr nuclear antigen / EBNA*) dan protein membran (*latent membrane protein / LMP*). Kedua antigen ini mempunyai pengaruh terhadap proliferasi dan replikasi virus, menyebabkan sel yang terinfeksi menjadi imortal. Antigen pada fase replikasi dini disebut *early antigen* (EA) yang dibentuk sebelum sintesa DNA virus. Pada fase lanjut dibentuk antigen kapsul (*viral capsid antigen / VCA*) yang di-ekspresikan pada saat infeksi aktif (Thompson & Kurzrock, 2012).

Masuknya virus EB dalam tubuh menyebabkan dibentuknya beberapa antibodi antara lain antibodi terhadap antigen kapsul (anti VCA) yang dapat digunakan sebagai petunjuk (petanda) infeksi virus EB. Selanjutnya genom EBV yang berada dalam sel inang yaitu limfosit B dan / atau sel epitel faring akan



mengalami fusi (*terminal repeat EBV genome*) sehingga terbentuk episom berbentuk lingkaran, atau integrasi DNA EBV pada genom (kromosom) sel inang. Nukleus sel inang yang mengandung DNA virus EB (*integrated EBV genome*) akan memberi sinyal terbentuknya protein baru. Perubahan fase laten ke bentuk litik dimulai dengan adanya aktivasi protein ZEBRA yang di sandi oleh gen BZLF-1. Ekspresi protein ini mengawali sintesis berbagai protein lainnya. Sebanyak sekitar 85 gen EBV di transkripsi selama fase litik. Fase litik ditandai dengan berbagai ekspresi gen EBV antara lain protein transkripsi (BZLF-1), 6 protein inti (*EBV associated nuclear antigen/EBNA 1-6*) dan beberapa protein membran (*latent membrane protein/LMP*). EBNA dan LMP yang di ekspresikan dipermukaan limfosit B, disebut sebagai LYDMA (*lymphocyte detected membrane antigen*) merupakan kompleks antigen yang dapat dikenali oleh sel NK dan limfosit T *cytotoxic / suppressor* melalui HLA (MHC). Sel limfosit B yang terinfeksi virus EB dapat dihancurkan (lisis) oleh sel NK dan limfosit T *c/s* melalui ikatan HLA - antigen *restricted* limfosit T *c/s*. Adanya EBNA menimbulkan reaksi tubuh dengan membentuk anti EBNA (Thompson & Kurzrock, 2012).

Salah satu protein produk onkogen virus EB yang secara *in vitro* terbukti menyebabkan transformasi sel epitel faring maupun limfosit B menjadi bentuk yang imortal adalah EBV-*nuclear antigen 1* (EBNA-1) dan *latent membrane protein 1 dan 2* (EBV-LMP 1, 2). Beberapa bukti penelitian menunjukkan bahwa untuk dapat menimbulkan terjadinya perubahan keganasan dan replikasi tanpa kontrol pada sel “*host*” (*in vivo*), virus EB harus mengalami aktivasi terlebih dahulu. Berdasarkan penelitian pada hewan, beberapa bahan diduga dapat bertindak sebagai mediator yang dapat mengaktifkan virus EB antara lain yaitu *nitrosamine, benzopyrene, bensoanthracene* dan beberapa *hydrocarbon*. Zat-zat ini terutama nitrosamin, banyak dijumpai pada bahan makanan yang di awetkan dengan cara di asinkan (misalnya ikan asin, sayur asin, *soy beans salted*) maupun dengan pengasapan misalnya *smoked salmon*. Beberapa pengobatan dengan menggunakan bahan dari tumbuh-tumbuhan (herbal) pada pengobatan tradisional yang berasal dari Cina (*Chinese traditional medicine*) diduga mengandung *N - butyric acid* yang juga dapat bertindak sebagai kofaktor atau promotor terjadinya

KNF melalui aktivasi virus EB. Bahan yang di produksi oleh bakteri yang hidup di mukosa nasofaring juga berpengaruh terhadap replikasi dan reaktivasi virus EB (Dewi, 2010).

Keganasan di nasofaring yang dihubungkan dengan virus EB ini terutama jenis karsinoma anaplastik atau *undifferentiated carcinoma* dan *differentiated nonkeratinizing carcinoma*. Karena tidak ditemukan DNA virus EB pada jaringan tumor, maka jenis *squamous cell carcinoma* diperkirakan tidak berkaitan dengan infeksi virus EB. Tidak adanya peningkatan titer antibodi atau peningkatan titer antibodi terhadap virus EB yang sangat sedikit, maka KNF jenis WHO tipe 1 diduga disebabkan karena mutasi genetik yang terjadi spontan atau karena induksi bahan kimiawi karsinogenik. Meskipun hubungan EBV dengan kejadian KNF sangat kuat, namun pada kenyataannya tidak semua individu yang terinfeksi EBV akan berkembang menjadi KNF. Keadaan ini menunjukkan bahwa EBV secara tersendiri masih belum dapat menginduksi transformasi maligna dari sel mukosa nasofaring normal. Transformasi sel baru terjadi bila EBV mengalami aktivasi terlebih dahulu, baru kemudian dapat mempengaruhi sel inang (*host cell*) sehingga menjadi maligna dan mengadakan replikasi tanpa kontrol. Aktivasi EBV terjadi oleh karena faktor pendukung lain (Dewi, 2010).

#### **2.3.2.3.2 Humanpapilloma Virus**

*Visualized HPV* pertama kali pada pertengahan tahun 1900. Pada tahun 1990, Professor Harald Zur Hausen mengusulkan HPV sebagai etiologi *cervix uteri cancer*. HPV merupakan virus DNA, ordo *papillomavirales*, family *papillomaviridae*, serta spesies *human papillomavirus* (Laeq *et al*, 2014).

HPV terdiri atas 3 genome utama, yaitu *early* (E), *late* (L) serta *long control region* (LCR). Gen *early* (E) terdiri atas 2 *early regulatory proteins* (E 1 dan E 2), serta 3 *oncoprotein* (E 5, E 6 dan E 7). Gen *late* terdiri atas 2 *late protein* (L 1 dan L 2) dan *long control region* (LCR)/ *upstream regulatory region* (URR) hanya terdiri atas sebuah gen regulator (Laeq *et al*, 2014).

Gen *early* (E) berfungsi pada tahap awal infeksi, selain akan mengkode protein regulator untuk transkripsi, replikasi dan transformasi, gen *early* (E) juga akan melakukan kontrol terhadap siklus sel untuk kelangsungan hidup virus. Gen *late* (L) berfungsi pada tahap akhir infeksi dengan mengkode protein kapsid

hingga pada pembentukan kapsid dan partikel virus secara lengkap. Sedangkan LCR selain juga diperlukan untuk replikasi dan ekspresi gen virus, juga akan berperan terjadinya proses infeksi laten maupun kronik (Lucs *et al*, 2015).

Genome DNA HPV berbentuk sirkuler untai ganda, berdiameter sekitar 52-55 nm, berukuran sekitar 7900-8000 bp, dengan struktur ikosahedral dan terdiri atas 72 kapsomer. Walaupun HPV tidak memiliki selubung, namun diduga HPV mampu bertahan hidup selama 20 hari di luar sel serta di tempat terbuka (Lucs *et al*, 2015).

Saat ini diperkirakan lebih 200 tipe HPV telah teridentifikasi, dan sekitar 40 spesies diketahui dapat menginfeksi epitel mukosa pada manusia. Sesuai sifat neoplastiknya, HPV dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu virus human papilloma high risk (HPV HR) dan virus human papilloma low risk (HPV LR) (Choi *et al*, 2016).

Beberapa tipe virus human papilloma high risk (HPV HR) yang sering ditemukan, antara lain tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 dan 68, dan diduga berhubungan dengan cervic uteri cancer dan keganasan didaerah kepala leher. Sedangkan virus human papilloma low risk (HPV LR) yang sering ditemukan adalah tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44 dan 81, serta merupakan penyebab tumor jinak pada mukosa seperti condyloma acuminata, vagina, vulva, anus, serta warts/kutil pada kutaneus (Walline *et al*, 2013).

Walaupun sejumlah peneliti menyebutkan bahwa HPV dapat menyebabkan KNF, namun proses infeksi HPV hingga menjadi KNF, sampai saat ini masih menjadi perdebatan di kalangan klinisi (Asante *et al*, 2017). Tingginya resiko di daerah oral cavity terinfeksi HPV, serta tingginya kemampuan HPV HR menyebabkan infeksi kronik pada lapisan mukosa/kutaneus (bagian tubuh yang aktif mengalami differensiasi), merupakan pemikiran awal yang mencoba menjelaskan bagaimana hubungan HPV terhadap KNF (Kumar *et al*, 2015).

Dekatnya jarak antara orofaring dan nasofaring, banyaknya kemiripan morfologi dan fungsi mukosa orofaring dan nasofaring, serta adanya jaringan lymfoid reticular crypt epitelia yang menghubungkan orofaring dan nasofaring (secara khusus berfungsi sebagai transepithelial antigen processing),

memunculkan banyak spekulasi di kalangan peneliti maupun klinisi untuk menjelaskan hubungan antara HPV dengan KNF (Atighechi *et al*, 2014).

Melalui luka, abrasi maupun kripte, HPV akan masuk dan menginfeksi bagian basal sel epitel, di mana pada lapisan basal tersebut merupakan daerah paling aktif melakukan pembelahan (proliferasi). Pada lapisan basal ini pulalah diduga akan terjadi replikasi genom HPV, baik melalui proses replikasi DNA sel host maupun proses replikasi yang diperankan oleh early 1 (E 1) dan early 2 (E 2) yang merupakan bagian dari HPV itu sendiri (Laeq *et al*, 2014).

Lapisan sel basal yang telah terinfeksi HPV, pada tahap awal akan mengalami proses transkripsi, replikasi serta transformasi gen virus. Selain itu, E 6 yang juga diproduksi oleh HPV, terdiri atas *E 3 ubiquitin ligase*, *E 6 associated protein* (E6AP) dan *ubiquitinates p 53 tumor supresor protein* yang diketahui memiliki kemampuan gangguan pada p 53 (Laeq *et al*, 2014).

Terganggunya p 53, akan menyebabkan pada gagalnya proses DNA repair. Kegagalan terhadap proses DNA repair inilah yang dapat mengakibatkan terbentuknya DNA mutan. Selain akan mampu mengakibatkan kegagalan DNA repair, gangguan pada p 53 juga mampu menyebabkan kegagalan proses apoptosis (Laeq *et al*, 2014).

Selain itu, kemampuan HPV memproduksi E 7, juga akan mengakibatkan mutasi/inaktivasi pada gen retinoblastoma/Rb. Terjadinya mutasi/inaktivasi pada gen retinoblastoma ini, akan menyebabkan hilangnya fungsi dari gen retinoblastoma sehingga dapat menimbulkan gangguan proses fosforilasi/defosforilasi gen retinoblastoma yang akan berdampak pada gangguan pada kontrol terhadap pertumbuhan (Laeq *et al*, 2014).

### **2.3.3 Patogenesis**

Patogenesis KNF dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu virus Epstein-Barr, kerentanan genetik, serta faktor resiko dari lingkungan. virus Epstein-Barr adalah salah satu jenis virus herpes yang menginfeksi sebagian besar populasi dewasa di dunia. Infeksi primer dari virus tersebut umumnya terjadi pada saat awal kehidupan dan sifatnya asimtomatik (Janti & Irma, 2013).

Paparan karsinogen yang terdapat di lingkungan turut berperan dalam kecenderungan peningkatan kejadian kanker. Pasien yang menderita KNF

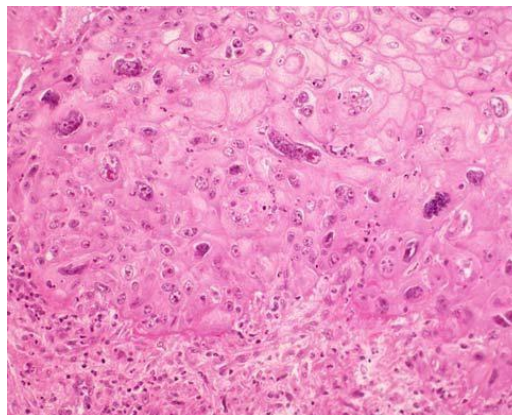
menunjukkan peningkatan titer virus Epstein-Barr. Virus tersebut dikendalikan secara penuh oleh sistem imun, namun sebagian kecil dari virus tersebut dapat berkembang menjadi penyakit KNF. Sebagian individu tertentu menderita keganasan primer pada sel B dan sel epitelnya (Boies, 2012).

### **2.3.4 Histopatologi**

Berdasarkan tipe histopatologinya, WHO pada tahun 2017 mengklasifikasikan karsinoma nasofaring ke dalam beberapa tipe, yaitu *keratinizing squamous cell carcinoma*, *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma* yang terbagi atas *differentiated subtype* dan *undifferentiated subtype*, serta *basaloid squamous cell carcinoma*. (Pettersen *et al*, 2017)

#### **2.3.4.1 Keratinizing Squamous Cell Carcinoma**

Pada karsinoma nasofaring dengan tipe *keratinizing squamous cell carcinoma*, dapat ditemukan adanya diferensiasi dari sel skuamosa dengan adanya keratinisasi (*intercellular bridge*). Tumor tumbuh sebagai pulau-pulau yang saling dihubungkan dengan stroma dismoplastik. Pulau-pulau (sel-sel tumor) tersebut tampak berbentuk seperti poligonal dan bertingkat. Sel-sel di tengah pulau memiliki sitoplasma eosinofilik dengan keratinisasi. Dijumpai dengan *keratin pearls*. Batas antar sel terlihat jelas dan dipisahkan oleh *intercellular bridge*. Didapatkan juga adanya infiltrasi dari sel-sel radang berupa limfosit, sel plasma, neutrofil, dan eosinofil yang sangat bervariasi (Pettersen *et al*, 2017)

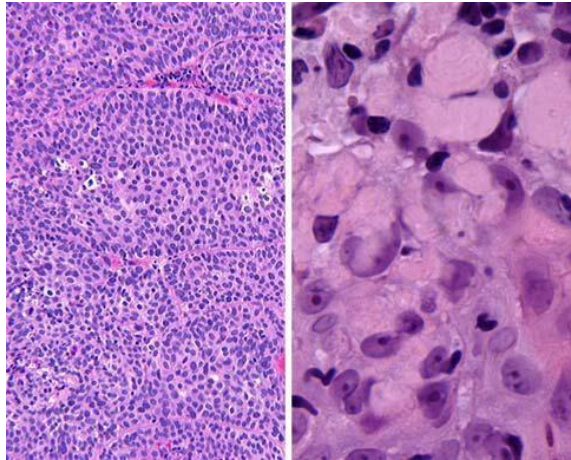


**Gambar 2.2** *Keratinizing squamous cell carcinoma*

#### **2.3.4.2 Non-Keratinizing Differentiated Carcinoma**

*Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma differentiated subtype* menunjukkan gambaran *stratified* dengan pulau-pulau, namun tidak ditemukan adanya *intercellular bridge* pada tipe ini, atau terkadang ditemukan dengan samar.

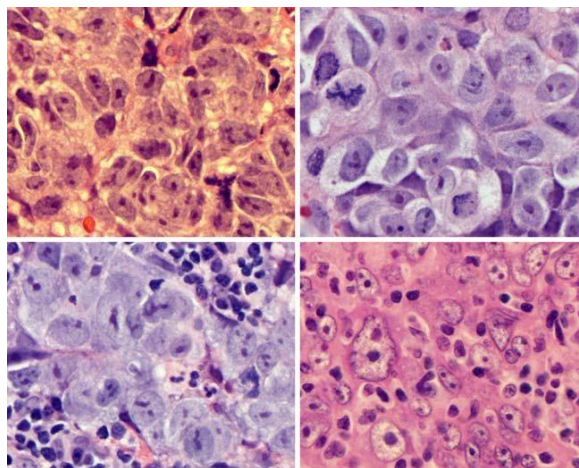
Jika dibandingkan, *differentiated subtype* memiliki ukuran sel dan rasio sitoplasma inti yang lebih kecil dibandingkan dengan *undifferentiated subtype*, selain juga memiliki nukleus yang lebih hiperkromatik dan nukleolus yang tidak menonjol dibandingkan dengan *undifferentiated subtype* (Pettersen *et al*, 2017)



**Gambar 2.3** *Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma differentiated subtype*

#### **2.3.4.3 Non-Keratinizing Undifferentiated Carcinoma**

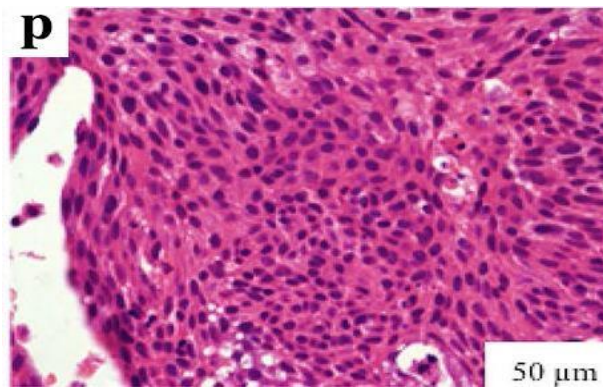
*Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma undifferentiated subtype* terdiri dari sel-sel yang berukuran besar dan tidak berdiferensiasi. Batas sel tidak jelas, inti bulat hingga oval, vesikular, inti membesar dengan kromatin pucat, anak inti besar, sitoplasma sedang, dan diantara sel epitel ditemukan adanya latar belakang yang terdiri dari sel-sel radang dalam jumlah banyak terutama limfosit dan sel radang lain seperti sel plasma, eosinofil, ephiteloid, dan *multinucleated giant cell* (jarang). Sel-sel tumor ditemukan saling tumpang tindih hingga membentuk spindel (Pettersen , 2017).



**Gambar 2.4** *Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma undifferentiated subtype*

#### 2.3.4.4 Basaloid Squamous Cell Carcinoma

*Basaloid squamous cell carcinoma* terdiri dari 2 komponen, yaitu sel-sel basaloid dan sel-sel skuamosa dengan batas antar keduanya terlihat jelas. Sel basaloid memiliki ukuran yang kecil dan inti hiperkromatin, tidak memiliki anak inti dan sitoplasma berjumlah sedikit. Sel ini tumbuh dengan pola solid dan konfigurasi lobular, terkadang dalam beberapa kasus juga ditemui adanya *peripheral palisading*. Komponen kedua yaitu sel skuamosa, dapat bersifat in situ atau invasif. (Thompson & Kurzrock, 2013)



**Gambar 2.5** *Basaloid squamous cell carcinoma*

Masing-masing tipe histopatologi karsinoma nasofaring memiliki sifat tersendiri yang berbeda dengan tipe histopatologi lainnya, baik terkait dengan faktor resiko, manifestasi klinis, tatalaksana, hingga prognosis. *Keratinizing squamous cell carcinoma* diketahui tidak terlalu berhubungan dengan EBV, terutama pada kejadian KNF di wilayah non endemik KNF. Di wilayah non endemik KNF, *keratinizing squamous cell carcinoma* diketahui memiliki hubungan yang erat dengan kebiasaan merokok dan kebiasaan mengonsumsi alkohol. *Keratinizing squamous cell carcinoma* juga diketahui memiliki sifat radioresisten dibandingkan dengan KNF tipe lainnya, sehingga tatalaksananya juga lebih sulit dengan prognosis yang lebih buruk.

Perbedaan tipe histopatologi karsinoma nasofaring juga menggambarkan sifat yang berbeda dalam perjalanan penyakit. Diketahui bahwa *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma undifferentiated subtype* memiliki kontrol lokal yang tinggi sehingga manifestasi klinis dari KNF jenis ini akan lebih terkonsentrasi pada lokoregional, walaupun jika dibandingkan dengan *differentiated subtype*, angka kejadian metastasis jauh pada KNF tipe *undifferentiated subtype* dikatakan

lebih tinggi, sehingga kemungkinan besar pasien akan datang dengan stadium lanjut pada saat pertama kali didiagnosis di fasilitas kesehatan. (Adham, 2014)

### **2.3.5 Diagnosis**

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan nasofaring, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan serologi, dan pemeriksaan patologi (Dewi, 2010).

#### **2.3.5.1 Gejala Klinis**

Tanda dan gejala dari karsinoma nasofaring adalah sebagai berikut (Lo & Lu, 2010):

##### 1. Massa servikal

Terdapatnya massa servikal unilateral atau bilateral pada saat pemeriksaan fisik. Massa tersebut biasanya tidak menyebabkan nyeri, namun nyeri bisa terjadi jika terdapat proses inflamasi atau infeksi.

##### 2. Gangguan pernapasan

Keluarnya darah dari hidung serta obstruksi nasal unilateral atau bilateral. Dapat terjadi juga epistaksis dan batuk berdarah.

##### 3. Gangguan telinga

Kehilangan pendengaran konduktif dikarenakan efusi telinga bagian tengah yang disebabkan oleh tertutupnya tuba eustachius.

##### 4. Gangguan neurologis

Kegagalan fungsi nervus V dan VI serta nervus III menyebabkan paresis wajah serta diplopia.

##### 5. Gangguan penglihatan

Terjadinya diplopia pada penglihatan lateral dikarenakan kegagalan fungsi nervus VI.

##### 6. Sakit kepala

Terjadinya sakit kepala unilateral di daerah temporoparietal disebabkan oleh iritasi cabang meningeal dari nervus V.

##### 7. Sindroma paraneoplastik

Pada kondisi yang jarang, dapat terjadi dermatomiositis sebagai gejala awal. Dermatomiositis menyebabkan lesi pada kulit dengan papula eritema, folikuler serta hiperkeratosis.



#### 8. Pembesaran kelenjar getah bening

Gejala lanjut yang paling sering dijumpai dan mendorong pasien untuk datang berobat adalah pembesaran kelenjar getah bening leher unilateral atau bilateral.

#### 9. Gejala lain

Trismus yang disebabkan oleh infiltrasi tumor pada muskulus pterigoideus yang menyebabkan gangguan membuka mulut. Apabila tumor telah menginvasi otot *levator veli palatini* maka akan mengakibatkan paralisis palatum. Keadaan ini jarang terjadi, dan biasanya akibat gejala sisa radioterapi berupa fibrosis otot tersebut.

Gejala lain KNF adalah trismus yang disebabkan oleh infiltrasi tumor pada muskulus pterigoideus yang menyebabkan gangguan membuka mulut. Apabila tumor telah menginvasi otot *levator veli palatini* maka akan mengakibatkan paralisis palatum. Keadaan ini jarang terjadi, dan biasanya akibat gejala sisa radioterapi berupa fibrosis otot tersebut (Hasselt & Gibb, 2014).

Gejala metastasis jauh jarang terjadi, dan yang paling sering adalah metastasis ke paru-paru, tulang, dan hepar. Metastase ke otak terjadi melalui penjaralan secara hematogen, sedangkan penyebaran ke hipofisis dapat terjadi akibat perluasan langsung dari tumor primer. Metastasis KNF ke epidural medula spinalis dapat menyebabkan penekanan medula spinalis, dengan gejala sisa paraplegia dan inkontinensia (Munir, 2010).

#### **2.3.5.2 Pemeriksaan Nasofaring**

Pemeriksaan tumor primer di nasofaring dapat dilakukan dengan cara rinoskopi posterior (tidak langsung) dengan menggunakan kaca laring yang kecil, dan cara nasofaringoskopi langsung dengan alat endoskop/nasofaringoskop kaku (*rigid nasopharyngoscope*). Alat ini terdiri dari berbagai sudut pencahayaan, biasanya dihubungkan dengan sumber cahaya dan monitor TV. Penggunaan alat ini dapat melalui hidung (transnasal), atau mulut (trans-oral). Alat-alat tersebut dapat digunakan untuk melihat keadaan massa di nasofaring, berupa massa yang eksofitik atau berupa penonjolan submukosa (Dewi, 2010).

Dengan pemeriksaan rinoskopi posterior sering ditemukan kesulitan karena yang dilihat hanya berupa gambaran atau bayangan yang ada di kaca. Pada kasus

yang sulit, diperlukan pemeriksaan dengan teknik nasofaringoskopi, dan jika perlu digunakan anestesi lokal. *Flexible fibroscope* atau endoskop *Hopkins* kaku 00 dan 300 cukup baik dipakai untuk pemeriksaan nasofaring secara lebih rinci. Dengan alat ini dapat dideteksi seluruh permukaan rongga hidung dan nasofaring (Munir, 2010).

### **2.3.5.3 Pemeriksaan Radiologi**

Pemeriksaan radiologi diperlukan untuk mendapatkan informasi adanya tumor, perluasan, serta kekambuhan paska terapi. Pemeriksaan radiologi untuk karsinoma nasofaring terdiri dari foto polos tengkorak, *CT scan*, dan MRI, seperti berikut (Surarso, 2010) :

1. Foto polos tengkorak dilakukan untuk mengetahui adanya jaringan lunak di dinding posterior pada proyeksi lateral, melihat struktur tulang dan foramen pada proyeksi basis, serta mengetahui ekspansi tumor ke hidung dan sinus paranasal pada proyeksi antero-posterior dan *Waters*.
2. Tomografi Komputer (*CT scan*) mempunyai keuntungan dan nilai diagnosis tinggi yaitu kemampuan membedakan berbagai densitas di nasofaring dan dapat menilai perluasan tumor, penyebaran ke kelenjar limfa leher, destruksi tulang serta penyebaran ke intrakranial.
3. MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) merupakan pemeriksaan tambahan dari *CT scan* karena dapat membedakan antara jaringan lunak dan cairan misalnya retensi cairan akibat invasi ke sinus paranasal.

### **2.3.5.4 Pemeriksaan Serologi**

Pemeriksaan serologi sangat menunjang diagnosis KNF. Virus Epstein-Barr yang diketahui sebagai etiologi KNF mengandung antigen virus, antara lain EBV-VCA, EA, LMA 1-6 dan EBNA 1-3. Pemeriksaan serologi dilakukan untuk mendeteksi antibodi yang terbentuk yaitu IgA anti EBV-VCA, IgA anti EBV-EA, antibodi terhadap antigen membran, antibodi terhadap inti virus (*Epstein Barr Nuclear Antigen/EBNA*), antibodi terhadap EBV-Dnase dan *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Titer antibodi spesifik ini dapat ditemukan dengan pemeriksaan imunofluoresensi (IF), *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dan *radio-immuno assay*. Dapat juga menggunakan teknik PCR pada material yang diperoleh dari aspirasi biopsi jarum halus pada metastase kelenjar getah

bening leher. Virus Epstein Barr biasanya ditemukan pada *undifferentiated carcinoma* dan *nonkeratinizing squamous cell carcinoma*. Pada pasien KNF dapat dideteksi antibodi IgG yang ditemukan pada awal infeksi virus dan antibodi IgA yang ditemukan pada kapsid antigen virus. Ig A anti VCA adalah antibodi yang paling spesifik untuk diagnosis dini KNF dan dapat dipakai sebagai tumor marker. Antibodi ini dianggap positif bila titernya  $> 5$ . Kadang-kadang titernya meninggi sebelum gejala KNF timbul. Antibodi IgA terhadap *viral capsid antigen EBV* ternyata lebih spesifik dibandingkan dengan IgG. Pembentukan IgA anti EBV-VCA terjadi setelah sintesis DNA virus, dengan demikian antibodi ini berkaitan dengan fase lanjut dari infeksi virus EB. Imunoglobulin A anti VCA ini akan tetap ada seumur hidup, titernya akan meningkat sesuai dengan stadium penyakitnya. Imunoglobulin A anti EBV-VCA ini dapat merupakan pertanda tumor (*tumor marker*) yang spesifik untuk deteksi KNF terutama pada stadium dini (nilai diagnostik), memantau hasil pengobatan dan memperkirakan kekambuhan (nilai prognostik) (Dewi, 2010).

IgG anti EBV-EA terbentuk sebelum sintesis DNA virus yaitu pada fase dini siklus replikasi virus. Adanya kenaikan titer IgG anti EBV-EA sudah ditemukan sebelum metastasis secara klinik terjadi. Titer IgG anti EBV-EA dianggap positif bila  $\geq 1/80$ . Berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi, IgG anti EBV-EA dapat dibedakan menjadi 2 tipe yaitu tipe terbatas (*EA-restricted*) dan tipe menyebar (*EAdiffuse*). Penurunan titer IgG anti EBV-EA (D) didapatkan pada semua penderita KNF yang telah mendapatkan pengobatan dengan radiasi dan tidak pada penderita dengan kanker kepala dan leher lainnya. Bila titernya meningkat lagi harus dicurigai adanya kekambuhan atau metastasis. Dengan demikian pemeriksaan IgG anti EBVEA lebih berguna untuk menentukan perjalanan penyakit dan prognosis KNF (Dewi, 2010).

#### **2.3.5.5 Pemeriksaan Patologi (Biopsi)**

Diagnosis pasti KNF ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan jaringan tumor di nasofaring (ditemukan sel-sel ganas) yang diperoleh dari jaringan hasil biopsi. Apabila penderita yang menunjukkan hasil pemeriksaan serologi yang positif, tetapi hasil biopsi negatif tetap tidak dapat dianggap menderita KNF. Ada beberapa cara melakukan biopsi, yaitu biopsi buta (*blind biopsy*), biopsi buta

terpimpin (*guided biopsy*), biopsi dengan nasofaringoskopi direkta, dan biopsi dengan fibernasolaringoskop (Dewi, 2010).

### 2.3.6 Stadium Karsinoma Nasofaring

**Tabel 2.1** Stadium karsinoma nasofaring berdasarkan TNM dari *American Joint Committee on Cancer*

<b>Tumor primer (T)</b>	
TX	Tumor primer tidak bisa diperiksa
T0	Tidak ada tumor yang teridentifikasi, namun terdapat keterlibatan EBV-positif pada KGB servikal
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaring
T2	Tumor dengan perluasan ke parafaring, dan atau keterlibatan jaringan lunak (pterygoid medial, pterygoid lateral, otot prevertebral)
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak, vertebra servikal, struktur pterygoid, dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan dari nervus kranial, hipofaring, orbit, kelenjar paratiroid, dan atau perluasan menginfiltrasi jaringan lunak hingga bagian lateral dari otot pterygoid lateral
<b>Nodus limfa regional (N)</b>	
NX	KGB regional tidak bisa diperiksa
N0	Tidak ada metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis unilateral pada KGB servikal, dan atau metastasis unilateral ataupun bilateral di KGB retrofaringeal, ukuran $\leq 6$ cm, diatas batas kaudal dari kartilago krikoid
N2	Metastasis bilateral di KGB servikal dengan ukuran $\leq 6$ cm, diatas batas kaudal dari kartilago krikoid
N3	Metastasis unilateral ataupun bilateral di KGB servikal, ukuran $> 6$ cm, dan atau ekstensi hingga ke batas kaudal dari kartilago krikoid
<b>Metastasis Jauh (M)</b>	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
<b>Stadium</b>	<b>TNM</b>
I	T1, N0, M0
IIA	T2a, N0, M0
IIB	T1, N1, M0, T2a, N1, M0 atau T2B, N0-1, M0
III	T1-2, N2, M0 atau T3, N0-2, M0
IVA	T4, N0-2, M0
IVB	Tiap T, N3, M0
IVC	Tiap T, Tiap N, M1

## 2.3.7 Penatalaksanaan

### 2.3.7.1 Radioterapi

Radioterapi merupakan pilihan utama terapi karsinoma nasofaring, terutama yang belum bermetastasis jauh dan masih berada di stadium I dan II, dan terutama lagi pada KNF *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma* baik yang *differentiated* ataupun *undifferentiated subtype* yang bersifat sangat radiosensitif. Selain itu, radioterapi dipilih sebagai terapi utama KNF dikarenakan letaknya yang berada di dasar tengkorak dan dikelilingi banyak organ vital, sehingga pembedahan ekstensif untuk mendapatkan daerah bebas tumor (*free margin*) sulit dilakukan. (Kentjono, 2012)

Target dari radioterapi mencakup tumor primer nasofaring, retrofaringeal bilateral, jugulodigastrik, leher bagian bawah, *posterior chain*, dan nodus limfe supraklavikula. Untuk tumor primer, dosisnya sekitar 66-70 Gy berdasarkan stadium tumor. Karena KNF sangat radiosensitif dibanding kanker lainnya, maka dosis moderat yang disertai dengan diseksi leher tidak direkomendasikan (Rahman, 2014).

Terdapat dua cara pemberian radioterapi untuk KNF, yaitu:

#### 1. Radiasi Eksterna / Teleterapi

Radiasi eksterna (*External Beam Radiotherapy*) bertujuan untuk mematikan sel tumor pada daerah yang luas karena bisa memelihara jaringan yang sehat disekitar tumor agar tidak mengalami kerusakan yang terlalu berat akibat radiasi.

Pada karsinoma nasofaring stadium lokoregional harus diberikan radiasi eksterna dengan dosis yang cukup tinggi ( $\pm 7000$  cGy) dan ditujukan pada tumor primer KNF dan daerah perluasan maupun metastasis pada kelenjar getah bening sekitar. Radioterapi dikatakan berhasil jika tercapai eradikasi semua sel kanker yang *viable*.

#### 2. Radiasi Interna / Brakhiterapi

Radiasi interna bertujuan memberikan dosis tinggi pada karsinoma nasofaring tetapi tidak pada jaringan sehat yang ada disekitarnya. Teknik ini biasa digunakan pada kasus tumor yang dangkal tanpa invasi ke tulang, sebagai *booster* bila didapatkan masih ada residu setelah terapi inisial ataupun sebagai pengobatan kasus relaps.

Brakhiterapi diberikan dengan menggunakan *endotracheal tube*. Diberikan pada tumor dengan T1 atau T2 yang rekuren setelah radiasi eksterna. Biasanya diberikan pada tumor yang hanya melibatkan nasofaring, para-nasofaring, dan atau fossa posterior nasal. Dosis yang diberikan berkisar antara 45-50 Gy lalu diikuti dengan dosis tambahan sebesar 20 Gy.

Radioterapi bisa menimbulkan beberapa komplikasi baik itu komplikasi jangka pendek maupun jangka panjang. Komplikasi jangka pendek (selama atau beberapa minggu setelah radioterapi) ialah berupa xerostomia, mual, muntah, mukositis, anoreksia, dermatitis, hiperpigmentasi, dan eritema. Komplikasi jangka panjang (setelah 1 tahun pemberian radioterapi) ialah berupa telangiektasis pada kulit, fibrosis pada paru dan saluran cerna, anemia aplastik, mielitis, kontraktur, gangguan pertumbuhan, dll. (Rahman, 2014).

#### **2.3.7.2 Kemoterapi**

Kemoterapi merupakan pengobatan untuk menghambat pertumbuhan dan membunuh sel kanker dengan menggunakan obat-obatan anti kanker. Obat-obatan ini bisa digunakan sebagai terapi tunggal (*active single agents*), namun umumnya digunakan secara kombinasi untuk meningkatkan efikasi terapi, baik bisa meningkatkan efek sitotoksik terhadap sel kanker yang dituju, mengurangi kemungkinan resisten terhadap obat tertentu, ataupun menurunkan efek samping dari terapi.

Regimen yang bisa digunakan diantaranya ialah cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate, peclitaxel dan decetaxel. Kemoterapi ini biasanya digunakan pada keganasan dengan metastasis jauh. (Firdaus, 2016)

Pemberian kemoterapi dibedakan dalam tiga kategori, yaitu:

##### **1. Kemoterapi adjuvan**

Kemoterapi adjuvan merupakan pemberian kemoterapi setelah dilakukan radioterapi terlebih dahulu. Biasanya dilakukan untuk metastasis jauh dan meningkatkan kontrol lokal. Indikasi dilakukannya kemoterapi adjuvan ialah: masih terdapat kanker secara biopsi, kemungkinan besar masih ada kanker walau tidak ada bukti makroskopis, dan pada keganasan derajat tinggi (karena memiliki risiko relaps dan metastasis jauh yang tinggi).

## 2. Kemoterapi neoadjuvan

Kemoterapi neoadjuvan merupakan pemberian kemoterapi sebelum dilakukannya terapi utama. Pada studi awal, kemoterapi neoadjuvan dengan menggunakan tiga siklus regimen yang mengandung cisplatin memberikan hasil yang baik dengan toksisitas yang dapat diterima. Dalam penelitian lain juga dikatakan kemoterapi neoadjuvan dengan menggunakan lima siklus regimen 5-fluorourasil dan cisplatin lalu diikuti dengan radioterapi memberikan hasil yang juga memuaskan.

## 3. Kemoterapi konkuren

Kemoterapi konkuren ialah memberikan kemoterapi bersamaan dengan radioterapi. Biasanya dosis kemoterapi lebih rendah dan digunakan hanya sebagai *radiosensitizer*. Kemoterapi konkuren bisa memberikan hasil yang lebih baik terutama pada KNF stadium lanjut atau relaps. Saat ini, kemoterapi konkuren menjadi terapi pilihan untuk KNF lokoregional yang *advanced*. Namun penggunaannya masih dibatasi diakibatkan toksisitasnya yang tinggi. (Firdaus, 2016)

### **2.3.7.3 Terapi Bedah**

Terapi bedah yang dilakukan pada karsinoma nasofaring biasanya ialah berupa diseksi leher radikal atau nasofaringektomi. Diseksi leher radikal biasanya pada kasus dengan adanya sisa kelenjar setelah radiasi atau kasus kekambuhan kelenjar, dengan syarat tumor primer sudah benar-benar bersih secara radiologi. Sedangkan nasofaringektomi dilakukan pada KNF yang persisten ataupun rekuren dengan ukuran yang terlalu besar untuk dilakukannya brakhiterapi serta terdapatnya perluasan tumor ke parafaring (Mentari & Imanto, 2017)

### **2.3.7.4 Target Terapi**

Terapi target yang diberikan pada karsinoma nasofaring ialah cetuximab, yaitu sebuah antibodi monoklonal. Indikasi pemberiannya ialah pada KNF rekuren ataupun persisten dengan metastasis jauh (Mentari & Imanto, 2017).

## **2.3.8 Prognosis**

Beberapa hal yang bisa mempengaruhi prognosis diantaranya ialah ditemukan pada stadium lanjut, ditemukan pada usia >40 tahun, berjenis kelamin laki-laki, ras cina dibandingkan dengan ras kulit putih, terdapat pembesaran kelenjar getah bening, terdapat kelumpuhan saraf kranial dan destruksi tulang

tengkorak, terdapat metastasis jauh. (Rahman S, 2014)

Telah diteliti bahwa ras Asia memiliki *survival rates* yang lebih baik (83,5%) dibandingkan dengan ras lainnya (81%), ras kulit putih hispanik (74,5%), ras kulit hitam (62,5%), dan ras kulit putih non-hispanik (61,6%). Begitu pun pada tumor yang sudah bermetastasis, ras Asia memiliki *five-year survival rate* sebesar 34,1% sedangkan ras lainnya hanya 15,8% (Rahman, 2014).

Namun diantara semuanya, prognosis karsinoma nasofaring terutama sangat dipengaruhi oleh stadium, ada tidaknya keterlibatan dari kelenjar getah bening, serta tipe histopatologi dari tumor. Berdasarkan stadium TNM menurut UICC, KNF stadium I memiliki *five-year survival rate* 80%, stadium 2 memiliki *five-year survival rate* 60%, stadium III, IVa, IVb memiliki *five-year survival rate* 30-40%, sedangkan stadium IVc hanya memiliki *five-year survival rate* sebesar 10% (Rahman, 2014).

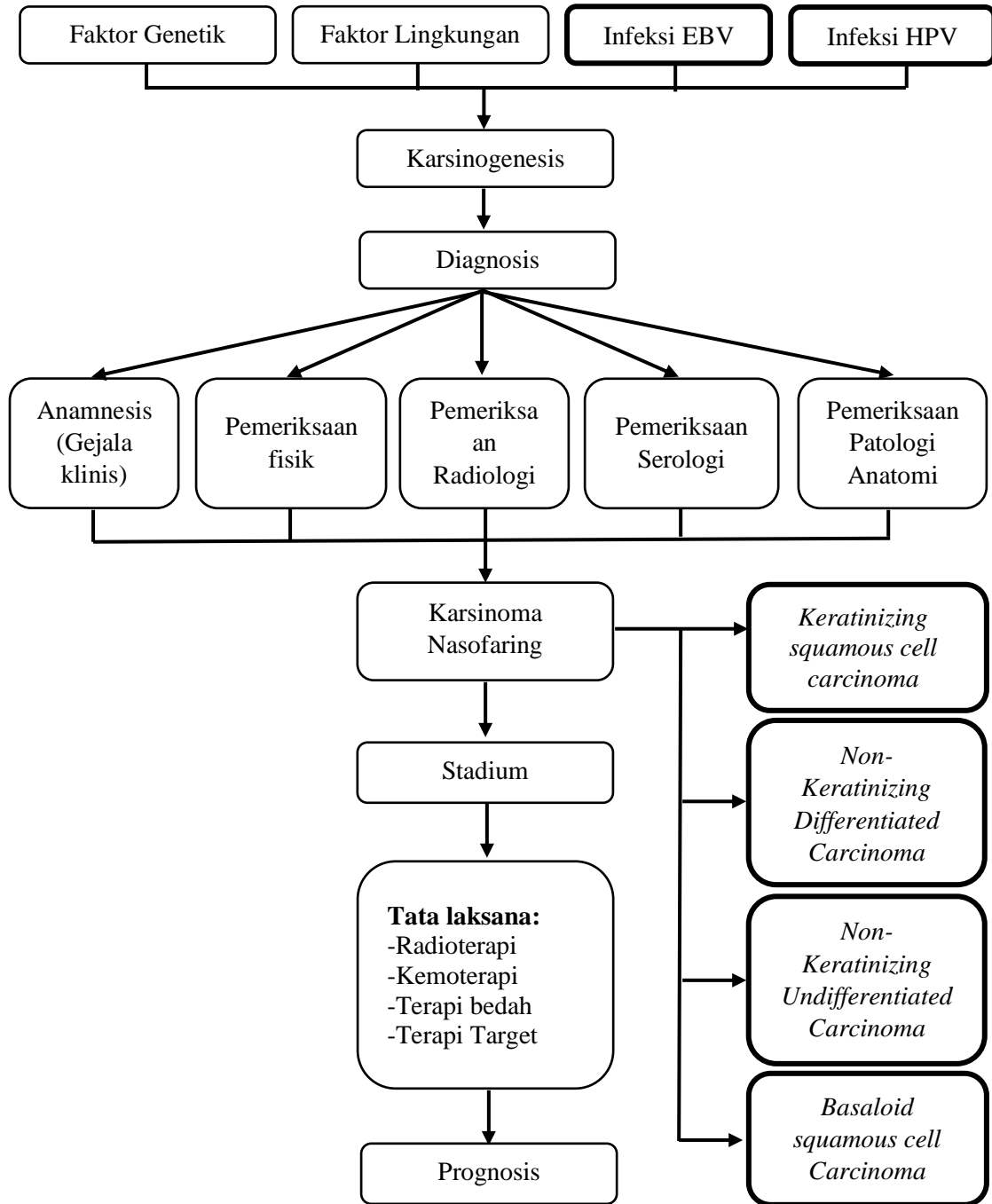
Berdasarkan tipe histopatologi, karsinoma nasofaring dengan histopatologi berkeratin memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma tidak berkeratin. Hal ini disebabkan karena KNF tipe histopatologi berkeratin bersifat radioresisten, sehingga tatalaksananya menjadi lebih sulit. Stadium dan tipe histopatologi juga saling berpengaruh terhadap prognosis masing-masing, digambarkan oleh responnya dalam pemberian terapi. Pada sebuah penelitian didapatkan bahwa KNF dengan stadium yang sama yaitu stadium II dan III, tipe histopatologi *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma undifferentiated subtype* akan memberikan respon yang lebih baik (100%) dibandingkan dengan *differentiated subtype* (50%) (Adham, 2014).



## BAB 3

### KERANGKA TEORI DAN KONSEP

#### 3.1 Kerangka Teori



**Ket:**

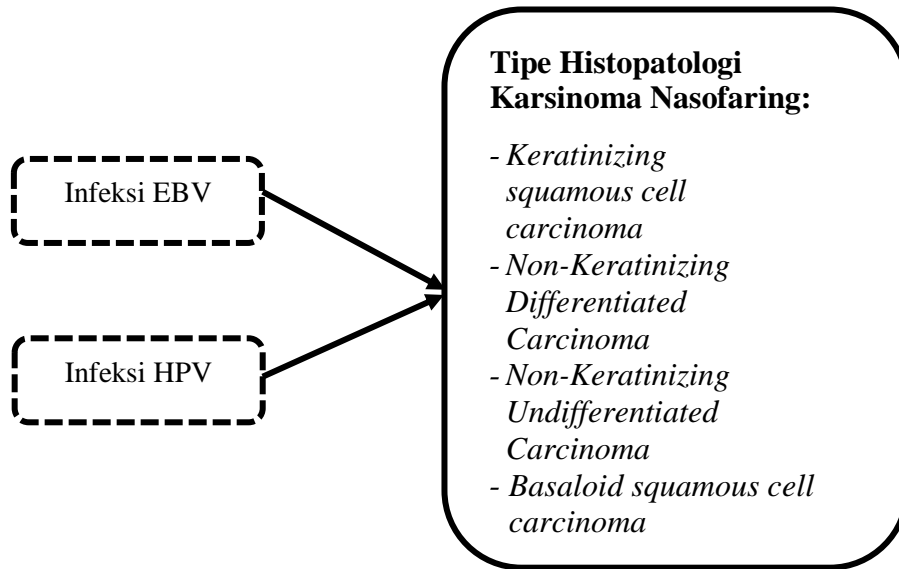
—————

: Variabel yang tidak diteliti

—————

: Variabel yang diteliti

### 3.2 Kerangka Konsep



**Ket:**

———— : Variabel Dependen

----- : Variabel Independen