

DISERTASI

**ANALISIS EKSPRESI PD-L1, CTLA-4 DAN CD8+ TUMOR
INFILTRATING LYMPHOCYTE (TIL) DENSITY SEBAGAI FAKTOR
PROGNOSTIK KARSINOMA NASOFARING**

***ANALYSIS OF PD-L1, CTLA-4 AND CD8+ TUMOR INFILTRATING
LYMPHOCYTE (TIL) DENSITY AS PROGNOSTIC FACTORS OF
NASOPHARYNX CARCINOMA***



FENDRI ADI PRABOWO

C013201008

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DISERTASI

PERAN EKSPRESI PD-L1, CTLA-4 DAN CD8+ TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTE (TIL) DENSITY SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK KARSINOMA NASOFARING SEBELUM DAN SESUDAH KEMORADIOTERAPI

THE ROLE OF PD-L1, CTLA-4 AND CD8+ TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTE (TIL) DENSITY AS PROGNOSTIC FACTORS OF NASOPHARYNX CARCINOMA BEFORE AND AFTER CHEMORADIOTHERAPY

Disusun dan diajukan oleh

FENDRI ADI PRABOWO
C013201008

Telah dipertahankan di hadapan Tim Pembimbing dan Penguji Ujian Promosi Doktor dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 28 Maret 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,



Prof. Dr. dr. Abdur Qadar Punagi, Sp.THT-BKL, SubSp.Rad(K), FICS
Nip. 196302161989101001

Co Promotor

Co Promotor

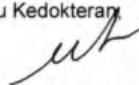


Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS, FICS
Nip. 195510191982031001



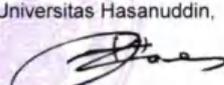
Prof. dr. Mochammad Hatta, PhD, Sp.MK(K)
Nip. 195704161985031001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.Kes, SpGK, Sp.PD-KGH, FINASIM
Nip. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fendri Adi Prabowo
NIM : C013201008
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

PERAN EKSPRESI PD-L1, CTLA-4 DAN CD8+ TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTE (TIL) DENSITY SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK KARSINOMA NASOFARING SEBELUM DAN SESUDAH KEMORADIOTERAPI ABSTRAK

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Maret 2024

Yang Menyatakan,

A 1000 Rupiah Indonesian postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL' and 'ECO11ALX132251655'.

Fendri Adi Prabowo



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Penulisan hasil penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Doktor Ilmu Kedokteran Pendidikan Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin. Kami menyadari bahwa disertasi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari pihak lain, baik berupa bantuan moril maupun materiil. Untuk itu kami menyampaikan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THT-BKL, Subsp.Rhino(K), FICS Sebagai Promotor dan Co Promotor Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K), FICS dan Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K). Selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan dorongan dan semangat sejak penyusunan konsep, pelaksanaan hingga penyelesaian disertasi ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga kami sampaikan kepada Prof. dr. Wayan Suardana, Sp.THT-BKL(K), Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes, Dr. dr. Muh. Amsyar Akil, Sp.THT-BKL, Subsp. BE(K), Dr. dr. Nova A.L. Pieter, Sp.THT-BKL, Subsp. Onk(K), FICS, dan Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp. Onk(K), M.Kes. Sebagai anggota tim penguji yang telah membimbing kami selama penyusunan disertasi ini.



Pada kesempatan ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Pattimura, Pimpinan Fakultas Kedokteran UNPATTI serta Ketua Program Pendidikan S3 Ilmu Kedokteran UNHAS yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan S3 Ilmu Kedokteran.
2. Direktur RSUP UNHAS, Kepala Laboratorium Biologi Molekuler dan Imunologi Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar atas segala bantuan yang telah diberikan selama melakukan penelitian.
3. Prodi THT-BKL, Subdivisi Onkologi, Universitas Hasanudin, Makassar atas bantuan dalam pengambilan sampel penelitian.
4. Prodi THT-BKL, Subdivisi Onkologi, Universitas Udayana, Denpasar atas bantuan dalam pengambilan sampel penelitian.
5. Dr. dr. Pulo Raja Soaloon Banjarnahor, Sp. THT-BKL yang telah membantu dalam pengumpulan sampel penelitian.
6. Pak Romi yang banyak membantu dalam mengelola sampel di Laboratorium Biologi Molekuler dan Imunologi Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.
7. Pak Mumu, Pak Akmal, dan Pak Rachmat yang selalu membantu saya selama masa pendidikan sampai menyelesaikan disertasi ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan disertasi ini yang

tidak sempat kami sebutkan satu persatu.



Pada saat yang berbahagia ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada istri tercinta dr. Elvida Christi Imelda Tahya, Sp.B, M.Biomed, anak tercinta Eldrienne Cheryelle Putri Prabowo, Ayahanda Alm. Djoko Siswojo dan Ibunda Endang Darwanti serta Alm. Adik Ir. Rio Kurniawan Sidharta yang telah memberikan semangat, dorongan, motivasi dan doa serta kasih sayang yang begitu berarti serta bermanfaat selama penulis mengikuti pendidikan sampai selesainya penulisan disertasi ini.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini mempunyai keterbatasan dan kekurangan oleh karenanya saran dan kritik yang bertujuan untuk menyempurnakannya penulis terima dengan segala kerendahan hati.

Akhirnya penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan yang telah penulis perbuat baik di sengaja maupun tanpa disengaja kepada semua pihak, selama penulis mengikuti pendidikan ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmat dan berkat-Nya serta membalas budi baik mereka yang telah mendidik dan mengajarkan kebaikan kepada penulis.

Makassar, Maret 2024

Fendri Adi Prabowo



ABSTRAK

FENDRI ADI PRABOWO. *Peran Ekspresi PD-L1, CTLA-4, dan CD8+ Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Density sebagai Faktor Prognostik Karsinoma Nasofaring Sebelum dan Sesudah Kemoradioterapi* (dibimbing oleh Abdul Qadar Punagi, Andi Asadul Islam, dan Mochammad Hatta).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekspresi PD-L1, CTLA-4, dan CD8+TIL *density* terhadap faktor prognostik *karsinoma nasofaring* sebelum dan sesudah kemoradioterapi. Kemoradioterapi merupakan terapi utama untuk *karsinoma nasofaring* (KNF) karena sangat radiosensitif. *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1) umumnya dapat terekspresi pada sel tumor. Pada KNF PD-L1 terekspresi tinggi pada membran dari sel tumor. CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4*) merupakan reseptor protein yang berfungsi sebagai pos pemeriksaan imun dan menurunkan regulasi respons imun. Tumor *infiltrating lymphocytes* (TIL) CD8+ telah terbukti menjadi penanda prognostik yang dapat diandalkan untuk kanker. Metode penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan studi *Cross Sectional*. Pemeriksaan Ekspresi mRNA PD-L1, CTLA-4, dan CD8+TIL *density* dengan *real-time* PCR pada penderita KNF WHO tipe I, II, dan III sebelum dan sesudah kemoradioterapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam ekspresi gen CD8+TIL antara kelompok yang belum dan sudah menjalani kemoradioterapi. Terdapat perbedaan ekspresi mRNA gen PD-L1 dan CD8+TIL yang signifikan pada pasien yang belum dan sudah menjalani kemoradioterapi dengan stadium, sedangkan perbedaan ekspresi mRNA gen CTLA-4 yang signifikan hanya pada pasien yang sudah menjalani kemoradioterapi. Terdapat korelasi yang kuat antara ekspresi PDL1, CTLA-4, dan CD8+TIL serta antara ekspresi CD8+TIL dan stadium KNF. Pada pasien yang sudah kemoradioterapi terdapat peningkatan korelasi antara ekspresi PD-L1, CTLA-4, dan CD8+TIL serta antara ekspresi CTLA-4 dan CD8+TIL.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, kemoradioterapi, *programmed death ligand 1*, CTLA-4, CD8+TIL



ABSTRACT

FENDRI ADI PRABOWO. *The Role of PD-L1, CTLA-4 and CD8+ Tumour Infiltrating Lymphocyte (TIL) Density as Prognostic Factors of Nasopharynx Carcinoma before and after Chemoradiotherapy* (supervised by Abdul Qadar Punagi, Andi Asadul Islam and Mochammad Harta)

The research aims at investigating the influence of PD-L1, CTLA-4 and CD8+ TIL density expression on the prognostic factors for the nasopharyngeal carcinoma before and after the chemoradiotherapy is the main therapy for nasopharynx carcinoma (NPC) because it is very radiosensitive. The Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) can generally be expressed on the tumour cells in NPC PD-L1 is highly expressed on the membrane of tumour cells. CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4) is a protein receptor that functions as an immune checkpoint and downregulates the immune responses CD8+ tumour infiltrating lymphocytes (TIL) have been shown to be a reliable prognostic marker for the cancer. The research was conducted using the cross-sectional study design. The examination of PD-L1, CTLA-4 and CD8+ TIL density mRNA expression used the real-time PCR in the patients with WHO NPC types I, II and III before and after the chemoradiotherapy. The research result indicates that there is the significant difference in CD8+ TIL gene expression between the groups that have not and have undergone the chemoradiotherapy. There is the significant difference in the mRNA expression of the PD-L1 and CD8+ TIL gene in the patients who have not and have undergone the chemoradiotherapy according to the stage, while the difference in the mRNA expression of the CTLA-4 gene is significant only in the patients who have undergone the chemoradiotherapy. There is the strong correlation between the expression of PD-L1, CTLA-4 and CD8+ TIL as well as between the expression of CD8+ TIL and the stage of NPC. In the patients who have undergone the chemoradiotherapy, there is an increased correlation between the expression of PD-L1, CTLA-4, and CD8+ TIL as well as between the expression of CTLA-4 and CD8+ TIL.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, chemoradiotherapy, PD-L1, CTLA-4, CD8+ TIL



DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR TABEL | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR GRAFIK | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| I. 1 LATAR BELAKANG | 1 |
| I. 2 RUMUSAN MASALAH | 7 |
| I. 3 TUJUAN PENELITIAN | 8 |
| I. 4 MANFAAT PENELITIAN | 9 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 11 |
| II. 1 TEORI KANKER | 11 |
| II. 2 KARSINOMA NASOFARING | 24 |
| II.2.1 INSIDEN | 26 |
| II.2.2 FAKTOR RESIKO | 28 |
| II.2.3 DIAGNOSIS | 31 |
| II.2.4 PENATALAKSANAAN | 33 |
| II.2.5 FAKTOR PROGNOSTIK | 35 |
| II. 3 EKSPRESI PD-L1 DAN PD-1 | 36 |
| II. 4 EKSPRESI CTLA-4 | 40 |
| II. 5 CD8+ <i>TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTE</i> (TIL) DENSITY | 42 |
| TEORI WHO TIPE 1, 2, & 3 | 44 |
| TEORI KEMORADIOTERAPI | 45 |
| KERANGKA TEORI | 49 |



| | | |
|-----------------------------|--|-----|
| II. 9 | KERANGKA KONSEP | 53 |
| II. 10 | HIPOTESIS PENELITIAN | 53 |
| BAB III METODE PENELITIAN | | 55 |
| III. 1 | RANCANGAN PENELITIAN | 55 |
| III. 2 | TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN | 55 |
| III. 3 | POPULASI DAN TEKNIK SAMPEL PENELITIAN | 56 |
| III. 4 | KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI | 57 |
| III. 5 | DEFINISI OPERASIONAL | 58 |
| III. 6 | KRITERIA OBYEKTIF | 59 |
| III. 7 | PROSEDUR PENELITIAN | 61 |
| III. 8 | ANALISIS DATA | 68 |
| III. 9 | ETIK DAN INFORMED CONSENT | 71 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN | | 72 |
| IV. 1 | KARAKTERISTIK SAMPEL DAN HASIL ANALISIS UNIVARIAT | 72 |
| IV. 2 | ANALISIS BIVARIAT | 86 |
| BAB V PEMBAHASAN | | 89 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | | 107 |
| VIII. 1 | KESIMPULAN | 107 |
| VIII. 2 | SARAN | 108 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 109 |
| LAMPIRAN | | 123 |



DAFTAR TABEL

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tabel 4. 1 | Karakteristik Sampel Penelitian | 72 |
| Tabel 4. 2 | Ekspresi mRNA gen PD-L1 berdasarkan tindakan kemoradioterapi | 73 |
| Tabel 4. 3 | Ekspresi mRNA gen CTLA-4 berdasarkan tindakan kemoradioterapi | 74 |
| Tabel 4. 4 | Ekspresi mRNA gen CD8+ TIL berdasarkan tindakan kemoradioterapi | 75 |
| Tabel 4. 5 | Ekspresi mRNA gen PD-L1 berdasarkan stadium KNF pada pasien yang belum menjalani kemoradioterapi | 76 |
| Tabel 4. 6 | Ekspresi mRNA gen CTLA-4 berdasarkan stadium KNF pada pasien yang belum menjalani kemoradioterapi | 78 |
| Tabel 4. 7 | Ekspresi mRNA gen CD8+ TIL berdasarkan stadium KNF pada pasien yang belum menjalani kemoradioterapi | 79 |
| Tabel 4. 8 | Ekspresi mRNA gen PD-L1 berdasarkan stadium KNF pada pasien yang sudah menjalani kemoradioterapi | 81 |
| Tabel 4. 9 | Ekspresi mRNA gen CTLA-4 berdasarkan stadium KNF pada pasien yang sudah menjalani kemoradioterapi | 83 |
| Tabel 4. 10 | Ekspresi mRNA gen CD8+ TIL berdasarkan stadium KNF pada pasien yang sudah menjalani kemoradioterapi | 84 |
| Tabel 4. 11 | Korelasi stadium dengan biomarker prediktor prognosis KNF pada kelompok yang belum dan sudah kemoradioterapi | 86 |
| Tabel 4. 12 | Perbandingan biomarker prediktor prognosis KNF antara yang belum dan sudah kemoradioterapi berdasarkan stadium | 87 |



DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------------|---------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 | Tiga fase proses cancer immunoediting | 18 |
| Gambar 2.2 | Berbagai bentuk dormansi kanker | 22 |
| Gambar 2.3 | Histologi Mukosa Nasofaring | 26 |
| Gambar 2.4 | Stimulasi TCR | 39 |
| Gambar 2.5 | Efek CTLA-4 melalui fungsi sel Treg | 41 |
| Gambar 2.6 | Kostimulasi dengan CD28 & CTLA-4 | 42 |



DAFTAR GRAFIK

| | | |
|---------------------|--|----|
| Grafik 4. 1 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen PD-L1 pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan tindakan kemoradioterapi | 73 |
| Grafik 4. 2 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen CTLA-4 pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan tindakan kemoradioterapi | 74 |
| Grafik 4. 3 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen CD8+ TIL pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan tindakan kemoradioterapi | 76 |
| Grafik 4. 4 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen PD-L1 pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium KNF yang belum menjalani kemoradioterapi | 77 |
| Grafik 4. 5 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen CTLA-4 pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium KNF yang belum menjalani kemoradioterapi | 79 |
| Grafik 4. 6 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen CD8+ TIL pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium KNF yang belum Menjalani kemoradioterapi | 80 |
| Grafik 4. 7 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen PD-L1 pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium KNF yang sudah menjalani kemoradioterapi | 82 |
| Grafik 4. 8 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen CTLA-4 pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium KNF yang sudah menjalani kemoradioterapi | 84 |
| Grafik 4. 9 | <i>Box Plot</i> ekspresi mRNA gen CD8+ TIL pada penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium KNF yang sudah menjalani kemoradioterapi | 85 |
| Grafik 4. 10 | Box plot perbandingan ekspresi mRNA PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ TIL antara belum kemoradioterapi dan sudah kemoradioterapi pada KNF stadium 3 dan 4 | 88 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|-----|
| Lampiran 1. Lembar Informed Consent | 123 |
| Lampiran 2. Data Dasar Penelitian | 124 |
| Lampiran 3. Rekomendasi Persetujuan Etik | 144 |
| Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian | 145 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|--|
| AJCC | : <i>Staging American Joint Committee on Cancer</i> |
| APC | : Antigen presenting cells |
| BCL-2 | : B-cell lymphoma-2 |
| CD8+ | : <i>Cluster of Differential 8 Positive</i> |
| CD3 | : <i>Cluster of Differential 3</i> |
| CD28 | : <i>Cluster of Differential 28</i> |
| CD152 | : <i>Cluster of Differential 152</i> |
| CD279 | : <i>Cluster of Differential 279</i> |
| CD45RO | : <i>Cluster of Differential 45RO</i> |
| CTLA-4 | : <i>Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4</i> |
| CTR | : T-cell receptor |
| 2D-RT | : <i>Two-Dimensional Radiotherapy</i> |
| 3D-CRT | : <i>Three-Dimensional Conformal Radiotherapy</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| EBV | : Epstein Barr Virus |
| ECM | : Extracellular Matrix |
| EDTA | : Ethylen Diamine Tetra Acetat |
| 5-FU | : 5-Fluorouracil |
| FasL | : Fas Ligand |
| FoxP3 | : <i>Forkhead Box P3</i> |
| GAPDH | : Glyceraldehyde 3-Fosfat Dehidrogenase |
| GuSCN | : Guanidium thyocianate |
| Gy | : Gray |
| HCl | : Hydrochloric Acid |
| HLA-G | : <i>Human Leucocyte Antigens-G</i> |
| | : <i>Human Leucocyte Antigens-A2</i> |
| | : <i>Human Leucocyte Antigens-B46</i> |
| | : <i>Human Leucocyte Antigens-B58</i> |



| | |
|---------------|---|
| hTR | : Hydroxytryptamine |
| hTBP | : human TATA-binding Protein |
| iDC | : immature dendritic cells |
| IFN- γ | : Interferon Gamma |
| IHC | : Imunohistokimia |
| IL-10 | : Interleukin-10 |
| IL-12 | : Interleukin-12 |
| IgV-like | : Immunoglobulin Variable-lake |
| IMRT | : Intensity-modulated radiotherapy |
| ITIM | : <i>Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibition Motif</i> |
| ITSM | : <i>Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif</i> |
| KGB | : Kelenjar Getah Bening |
| KNF | : Karsinoma Nasofaring |
| MDSC | : <i>Myeloid-Derived Suppressor Cells.</i> |
| MHC-I | : <i>Major Histocompatibility Complex Class I</i> |
| mRNA | : messenger Ribonucleic Acid |
| NK | : <i>Natural Killer</i> |
| NKT | : <i>Natural Killer T cells</i> |
| NSCLC | : <i>Non-Small Cell Lung Carcinoma</i> |
| PD-1 | : <i>Programmed cell Death protein 1</i> |
| PD-L1 | : <i>Programmed Death Ligand 1</i> |
| PD-L2 | : <i>Programmed Death Ligand 2</i> |
| PI3K | : <i>Phosphoinositide 3- Kinase</i> |
| PKC- η | : Protein Kinase- η |
| ROS | : <i>Reactive Oksigen Species</i> |
| RPA | : <i>12-Retinoyl Phorbol Acetat</i> |
| RT-PCR | : Realtime-Polymerase Chain Reaction |
| | : <i>Src homology 2 domain-containing phosphatase-1</i> |
| | : <i>Src homology 2 domain-containing phosphatase-2</i> |
| | : Spring Bioscience 263 |



| | |
|----------|---|
| SSP | : Susunan Syaraf Pusat |
| TCR | : <i>T-cell Reseptor</i> |
| TDSF | : <i>Tumor-Derived Soluble Factors</i> |
| TGF-Beta | : <i>Transforming Growth Factor-Beta</i> |
| TLN | : <i>Time-Limited Non-Essential</i> |
| TPA | : <i>Tetradeconyl Pharbol Acetat</i> |
| Treg | : Sel T regulator |
| TIL | : <i>Tumor Infiltrating Lymphocytes</i> |
| TNM | : Tumor, Nodul, Metastasis |
| TRAIL | : Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand |
| VEGF | : <i>Vascular Endhotelial Growth Factor</i> |
| WHO | : World Health Organization |
| X-Ray | : X-radiation |



BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan suatu penyakit keganasan kepala leher yang banyak ditemukan di seluruh dunia (Mentari and Imanto, 2019). Angka mortalitas karsinoma nasofaring di dunia mencapai 0,7 per 100.000 (1 per 100.000 pada laki-laki dan 0,4 per 100.000 pada perempuan) (Salehiniya *et al.*, 2018). Kanker nasofaring di Indonesia merupakan keganasan terbanyak ke-5 setelah kanker payudara, kanker serviks, kanker paru dan kanker hati. Pada tahun 2020, di Indonesia didapatkan data karsinoma nasofaring sebanyak 19.943 kasus baru dan 13.339 kematian yang disebabkan oleh kanker nasofaring (World Health Organization, 2019).

Berdasarkan beberapa penelitian, sebagian besar kanker nasofaring ditemukan pada stadium lanjut 3 dan 4 (Haleshappa *et al.*, 2017).

Pada daerah endemis, karsinoma nasofaring adalah suatu penyakit kompleks yang disebabkan karena interaksi antara infeksi kronis *Epstein-Barr Virus*, faktor lingkungan dan faktor genetik (Mentari and Imanto, 2019). Karsinoma nasofaring lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan wanita. Perbedaan gaya hidup yang mendasar antara laki-laki dan wanita seperti kebiasaan merokok

aruh lingkungan kerja dapat mempengaruhi prevalensi kejadian karsinoma g. Hal ini didukung juga oleh data-data dari berbagai rumah sakit di t, seperti RS Cipto Mangunkusumo yang menyebutkan bahwa



perbandingan penderita karsinoma nasofaring antara laki-laki dan wanita adalah 7:3 (Madani and Akbar, 2014).

Hasil di atas serupa dengan data yang berdasarkan dari Globocan (2018), bahwa laki-laki memiliki risiko terkena kanker nasofaring 1.38 kali lebih tinggi daripada wanita. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Tsao dan kawan-kawan, menjelaskan bahwa laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi terserang kanker nasofaring daripada wanita, yaitu sekitar 2-3 kali lebih tinggi (Tsao *et al.*, 2014).

Morbiditas dan mortalitas dipengaruhi oleh imun host, lingkungan dan genetik. Faktor yang mempengaruhi progresifitas sel kanker adalah kemampuan sel kanker untuk menghindari imun host. Progresifitas karsinoma nasofaring dipengaruhi oleh sistem imun tubuh, dimana terdapat 3 fase yaitu Eliminasi, Equilibrium dan Escape (Dunn *et al.*, 2002; Teng *et al.*, 2008). Fase eliminasi atau immunosurveillance, adalah fase dimana tentara-tentara sistem imun tubuh kita dapat mendeteksi dan menghancurkan sel yang mengalami perubahan kearah keganasan jauh sebelum ada gejala klinis yang timbul. Namun akan ada suatu masa dimana tidak semua sel tersebut dapat dieliminasi oleh para tentara imun, sehingga masuk ke fase berikutnya yaitu equilibrium.

Pada fase equilibrium tentara tubuh menghambat pertumbuhan sel-sel tumor dan melakukan perubahan dan adaptasi imun untuk mengatasi sel tumor yang mulai mencoba menipu tubuh dengan masking seolah-olah sel tumor adalah bagian dari sel tubuh sehingga tentara imun tidak dapat mengenalinya. Pada fase equilibrium

belum ada gejala klinis tentara imun manusia berkerja keras menjaga



keseimbangan antara sel sehat dan sel tumor, namun ada tentara imun yang mulai tidak dapat mengenali sel tumor.

Semakin lama semakin banyak tentara imun tubuh yang tidak dapat mengenali sel tumor, hingga akhirnya sel tumor dapat tumbuh progresif di lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhan sel tumor tersebut, fase ini disebut escape. Pada fase ini gejala klinis timbul. Mekanisme inilah yang mendasari timbulnya pengobatan immunoterapi untuk keganasan. Tentara imun tubuh yang sudah tidak dapat mengenali sel tumor lagi, akan mendapat bantuan tentara imun yang telah “disekolahkan” untuk mengenali suatu sel kanker secara spesifik (Widiasih, 2019). Pada ke-3 fase tersebut terdapat beberapa reseptor ligan dan reseptor imun yang berperan, yakni PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ TIL.

PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*) adalah pos pemeriksaan kekebalan dan penjaga terhadap autoimunitas melalui dua mekanisme. Pertama, mempromosikan apoptosis (kematian sel terprogram) dari sel T spesifik antigen di kelenjar getah bening. Kedua, mengurangi apoptosis pada sel T regulator atau sel T anti-inflamasi, serta supresif (Francisco, Sage and Sharpe, 2010).

Protein PD-1 pada manusia dikodekan oleh gen PDCD1. PD-1 adalah reseptor permukaan sel yang termasuk dalam super famili immunoglobulin dan diekspresikan pada sel T dan sel pro-B. PD-1 mengikat dua ligan, PD-L1 dan PD-L2 (Shinohara *et al.*, 1994).

PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*) adalah protein yang pada manusia n oleh gen CD274. PD-L1 adalah protein transmembran tipe 1 40kDa yang uga memainkan peran utama dalam menekan lengan adaptif sistem



kekebalan selama peristiwa tertentu seperti kehamilan, allograft jaringan, penyakit autoimun dan keadaan penyakit lainnya, seperti hepatitis. Biasanya sistem imun adaptif bereaksi terhadap antigen yang terkait dengan aktivasi sistem imun oleh sinyal bahaya eksogen atau endogen. Pada gilirannya, ekspansi klonal sel T CD8+ spesifik antigen dan/atau sel helper CD4+ disebarkan. Pengikatan PD-L1 ke molekul pos pemeriksaan penghambatan PD-1 mengirimkan sinyal penghambatan berdasarkan interaksi dengan fosfatase SHP-1 (*Src homology 2 domain-containing phosphatase-1*) atau SHP-2 (*Src homology 2 domain-containing phosphatase-2*) melalui *Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif* (ITSM) (Chemnitz *et al.*, 2004). Hal ini mengurangi proliferasi sel T spesifik antigen di kelenjar getah bening, sekaligus mengurangi apoptosis pada sel T regulator (anti-inflamasi, sel T supresif) lebih lanjut dimediasi oleh regulasi gen BCL-2 (*B-cell lymphoma-2*) yang lebih rendah.

Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4 (CTLA-4), juga dikenal sebagai *cluster of differential 152* (CD152), adalah reseptor protein yang berfungsi sebagai pos pemeriksaan imun dan menurunkan regulasi respons imun. CTLA-4 secara konstitutif diekspresikan dalam sel T regulator tetapi hanya diregulasi dalam sel T konvensional setelah aktivasi sebuah fenomena yang sangat menonjol pada kanker. CTLA-4 ini bertindak sebagai saklar "mati" ketika terikat ke CD80 atau CD86 pada permukaan sel penyaji antigen (Farhangnia and Akbarpour, 2022).

CTLA-4 merupakan anggota dari superfamili immunoglobulin yang diaktifkan oleh sel T yang diaktifkan dan mengirimkan sinyal penghambatan ke CTLA-4 homolog dengan protein co-stimulator sel T, CD28 (*Cluster of*



Differential), dan kedua molekul mengikat CD80 (*Cluster of Differential*) dan CD86 (*Cluster of Differential*), juga disebut B7-1 dan B7-2 masing-masing, pada sel penyaji antigen. CTLA-4 mengikat CD80 dan CD86 dengan afinitas dan aviditas yang lebih besar daripada CD28 sehingga memungkinkannya untuk mengungguli CD28 untuk ligan-ligannya. CTLA-4 mengirimkan sinyal penghambatan ke sel T, CTLA-4 juga ditemukan dalam sel T regulator (Treg) dan berkontribusi pada fungsi penghambatannya. Aktivasi sel T melalui reseptor sel T dan CD28 menyebabkan peningkatan ekspresi CTLA-4 (Walunas, Bakker and Bluestone, 1996; Toker and Ohashi, 2019).

CD8+ (*Cluster of Differential 8 positive*) adalah glikoprotein transmembran yang diekspresikan terutama pada permukaan limfosit T sitotoksik. Studi model praklinis dan kanker manusia telah menunjukkan bahwa limfosit pengeksresi CD8+ membatasi pertumbuhan sel neoplastik, menekan infiltrasi tumor, dan memediasi penghapusan tumor secara langsung (Apetoh *et al.*, 2015). Oleh karena itu, parameter CD8+ telah dinilai dalam banyak penelitian terapi kanker, termasuk kemoterapi, radiasi, dan imunoterapi (De Kouchkovsky and Abdul-Hay, 2016). Sebagai contoh, enumerasi *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) CD8+ telah terbukti menjadi penanda prognostik yang dapat diandalkan untuk sejumlah kanker, termasuk kanker kolorektal dan *Non-Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC). CD8+ dikombinasikan dengan CD3, CD45RO, FoxP3 (*Forkhead Box P3*), granzyme B, atau penanda imunohistokimia (IHC) lainnya dapat memberikan informasi dengan

isi prognostik yang lebih besar (Ascierto *et al.*, 2013). Mengukur CD8+
a dapat membantu mengidentifikasi pasien yang responsif terhadap



imunoterapi kanker. Selain itu, penelitian ini menunjukkan pentingnya distribusi sel imun sebagai ukuran respons imun terhadap kanker.

Menghitung CD8+ TIL bersama dengan TIL yang mengekspresikan CD3 atau CD45RO berfungsi sebagai dasar dari apa yang disebut “*immunoscore*”. Ini adalah penanda prognostik yang sangat andal pada kanker kolorektal dan saat ini sedang diselidiki untuk digunakan pada jenis tumor lain (Feng *et al.*, 2017). Pendekatan serupa menggabungkan CD8+ TILs dengan CD163+ makrofag telah menunjukkan nilai prognostik pada pasien kanker payudara baru-baru ini (Fortis *et al.*, 2017). Penelitian lain juga menganggap signifikansi CD8+ TIL dalam kompartemen tumor tambahan, seperti yang menginfiltrasi epitel tumor atau stroma (Lundberg *et al.*, 2016).

PD-L1 telah ditemukan terekspresi pada beberapa keganasan termasuk karsinoma nasofaring. Hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi masih kontroversial. Bellmunt dkk., menemukan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi PD-L1 pada TIL dengan kedalaman invasi ($p > 0,05$) (Bellmunt *et al.*, 2015). Namun penelitian yang dilakukan oleh Huang Y *et al.*, menemukan bahwa ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada tumor derajat diferensiasi buruk dan stadium yang lebih tinggi (Huang *et al.*, 2015).

Oleh karena kurangnya penelitian tentang peran ekspresi PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ TIL density sebagai faktor prognostik karsinoma nasofaring serta penelitian yang ada masih kontroversi, maka kami tertarik melakukan penelitian



judul “Peran ekspresi PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ *Tumor Infiltrating* yte (TIL) density sebagai faktor prognostik karsinoma nasofaring”.

I. 2 Rumusan Masalah

KNF merupakan keganasan pada kepala-leher yang banyak ditemukan di seluruh dunia, dan banyak ditemukan pada stadium lanjut 3 dan 4. Morbiditas dan mortalitasnya banyak ditentukan oleh system imunitas host. Faktor yang mempengaruhi progresivitas sel kanker adalah kemampuan sel kanker menghindari imun host. Ada 3 biomarker yang sudah dilaporkan sebagai faktor prognostik KNF, yaitu ekspresi mRNA PD-L1 yang terkait dengan apoptosis, CTLA-4 terkait penurunan dengan penurunan respon imun dan CD8+TIL sebagai biomarker andal pada kanker kolorektal. Adapun rumusan masalah yang dikemukakan dalam penelitian ini adalah apakah ekspresi PD-L1, CTLA-4, dan CD8+ TIL juga ikut berperan pada progresivitas KNF dan sejauhmana biomarker ini dapat digunakan memantau perbaikan imun host, setelah menjalani pengobatan kemoradioterapi dengan membandingkan antara pasien yang belum dan sesudah kemoradioterapi. Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, maka masalah ini dapat dianalisis dengan mengemukakan pertanyaan-pertanyaan sebagai berikut:

1. Apakah ada korelasi ekspresi mRNA PD-L1 dengan stadium KNF?
2. Apakah ada korelasi ekspresi mRNA CTLA-4 dengan stadium KNF?
3. Apakah ada korelasi ekspresi mRNA CD8+TIL dengan stadium KNF?
4. Manakah yang paling erat kaitannya dari ke-3 biomarker dengan stadium KNF?
5. Apakah ada perbedaan ekspresi mRNA PD-L1, CTLA-4 dan CD8+TIL



ara yang belum dan sudah kemoradioterapi pada masing-masing stadium stadium 3 dan 4)?

6. Manakah diantara ke-3 biomarker yang paling peka digunakan memantau efek kemoradioterapi?

I. 3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diketuainya peran ketiga biomarker (ekspresi mRNA PD-L1, CTLA-4 dan CD8+TIL), yang sering digunakan sebagai prediktor prognostik pada penyakit keganasan, juga berlaku pada pasien KNF ini, dan sejauhmana biomarker ini dapat digunakan untuk memantau perbaikan imun host, setelah menjalani pengobatan kemoradioterapi dengan membandingkan antara pasien yang belum dan sesudah kemoradioterapi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuainya korelasi ekspresi mRNA PD-L1 dengan stadium karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah kemoradioterapi.
2. Diketuainya korelasi ekspresi mRNA CTLA-4 dengan stadium karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah kemoradioterapi.
3. Diketuainya korelasi ekspresi mRNA CD8+TIL dengan stadium karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah kemoradioterapi.
4. Diketuainya biomarker yang paling erat kaitannya dari ke-3 biomarker dengan stadium karsinoma nasofaring.



5. Diketuainya perbedaan mRNA PD-L1, CTLA-4 dan CD8+TIL antara yang belum dan sudah kemoradioterapi pada masing-masing stadium (stadium 3 dan 4).
6. Diketuainya biomarker diantara ke-3 biomarker yang paling peka digunakan untuk memantau efek kemoradioterapi.

I. 4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitan ini dalam bidang akademik, klinis dan pengembangan ilmu dapat dijelaskan sebagai berikut.

1. Manfaat Akademik

- Dari segi akademik, penelitian ini dapat menambah referensi mengenai respon imun seluler yang diperankan oleh ekspresi PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocyte*) Density Sebagai Faktor Prognostik Karsinoma Nasofaring.
- Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengungkapkan peran ekspresi PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocyte*) Density Sebagai Faktor Prognostik Karsinoma Nasofaring.

2. Manfaat Klinis

Bila diketahui bahwa ekspresi PD-L1, CTLA-4 dan CD8+ TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocyte*) dapat berpotensi menjadi biomarker prognostik yang berguna untuk karsinoma nasofaring. Penggunaan biomarker ini dapat membantu dokter dalam memantau respons



terhadap terapi dan mengidentifikasi pasien yang beresiko tinggi untuk kekambuhan atau progresi penyakit.

3. Manfaat bagi pengembangan Ilmu

- Berdasarkan data hasil penelitian ini, dapat dikembangkan penelitian dengan biomarker lainnya untuk lebih memperkuat daya prediksi keberhasilan terapi KNF.
- Dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran di Indonesia.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 TEORI KANKER

Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel pada jaringan tubuh yang mengalami mutasi dan perubahan struktur biokimia (Wijaya and Muchtaridi, 2017). Penyakit kanker adalah suatu penyakit yang timbul akibat pertumbuhan secara tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2014). Sedangkan menurut WHO, kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal di luar batas normal yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdampingan dan/atau menyebar ke organ lain. Istilah lain yang digunakan untuk kanker adalah tumor ganas dan neoplasma (World Health Organization, 2022).

Kanker terutama berasal oleh kerusakan atau mutasi dari protoonkogen yang dikode untuk protein yang terlibat dalam induksi proliferasi dan diferensiasi sel, dan tumor supresor gen yang dikode untuk protein yang menghasilkan sinyal penghambatan pertumbuhan sel dan merangsang apoptosis (Jemal *et al.*, 2011). Kanker merupakan sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan tidak terkendali sel tubuh tertentu yang berakibat merusak sel dan jaringan tubuh lain, bahkan sering berakhir dengan kematian. Karena sifatnya demikian “ganas” (tidak terkendali dan berakibat kematian), maka kanker juga disebut sebagai keganasan, dan sel kanker disebut juga sel ganas. Semua sel tubuh dapat anker, kecuali rambut, gigi dan kuku (Naland, 2014).



Kanker juga merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh terganggunya kontrol regulasi pertumbuhan sel-sel normal. Sebagai bukti dari terganggunya kontrol regulasi sel-selnya, kanker memiliki perbedaan yang mencolok dibandingkan dengan sel-sel normal dalam tubuh kita. Sel kanker tidak mengenal program kematian sel (apoptosis). Apoptosis sangat dibutuhkan untuk mengatur berapa jumlah sel yang dibutuhkan dalam tubuh, yang mana semuanya fungsional dan menempati tempat yang tepat dengan umur tertentu. Jika telah melewati masa hidupnya, sel-sel normal (non-kanker) akan mati dengan sendirinya tanpa ada efek peradangan/inflamasi (Mulyani, 2013).

Sel kanker tidak mengenal komunikasi ekstra seluler atau asosial. Komunikasi ekstra seluler diperlukan untuk menjalin koordinasi antar sel sehingga mereka dapat saling menunjang fungsi masing-masing, dengan sifatnya yang asosial, sel kanker bertindak semaunya sendiri tanpa peduli apa yang dibutuhkan oleh lingkungannya. Sel kanker mampu menyerang jaringan lain (invasif), merusak jaringan tersebut dan tumbuh subur diatas jaringan lain dan untuk mencukupi kebutuhan pangan dirinya sendiri, sel kanker mampu membentuk pembuluh darah baru (neoangiogenesis) meski itu tentunya dapat mengganggu kestabilan tempat dia tumbuh. Sel kanker juga mempunyai kemampuan dalam memperbanyak dirinya sendiri (proliferasi) walaupun sudah tidak dibutuhkan dan jumlahnya sudah melebihi kebutuhan yang seharusnya. Kanker berkembang melalui serangkaian proses yang disebut karsinogenesis. Sudah jelas kanker bukanlah penyakit yang

jadi melainkan penyakit yang timbul akibat akumulasi atau penumpukan kerusakan tertentu dalam tubuh kita (Mulyani, 2013).



Menurut Sukowati pada tahun 2011 (Sukowati, 2011), kanker terjadi karena ada kerusakan dan transformasi protoonkogen dan supresor gen sehingga terjadi perubahan dalam cetakan protein dari yang telah diprogramkan semula yang mengakibatkan timbulnya sel kanker. Karena itu terjadi kekeliruan transkripsi dan translasi gen sehingga terbentuklah protein abnormal yang terlepas dari kendali normal pengaturan dan koordinasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Proses karsinogenesis adalah proses bertahap suatu multisteps proses. Sedikitnya ada 3 tahapan, yaitu:

1. Inisiasi: Tahap permulaan dimana sel normal berubah menjadi premaligna. Karsinogen harus merupakan mutagen yaitu zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. Pada tahap inisiasi karsinogen bereaksi dengan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) menyebabkan amplifikasi gen dan produksi *copy multiple gen*. Pada proses inisiasi ini karsinogen yang merupakan inisiator adalah mutagen, cukup terkena sekali paparan karsinogen, keadaan ini permanen dan *irreversible*, proses tidak merubah ekspresi gen.
2. Promosi: Promotor adalah zat non mutagen tetapi dapat menaikkan reaksi karsinogen dan dapat menimbulkan amplifikasi gen. Suatu promotor yang terkenal adalah ester phorbol yang terdiri dari TPA (*Tetradeconyl Phorbol Acetat*) dan RPA (*12-Retinoyl Phorbol Acetat*) yang terdapat dalam minyak kroton. Sifat-sifat promotor adalah mengikuti kerja inisiator, perlu paparan berkali-kali, keadaan dapat reversibel, dapat mengubah ekspresi gen seperti hiperplasia, induksi enzim, induksi diferensiasi.



3. Progresi: pada progresi ini terjadi aktivasi, mutasi, atau hilangnya gen. Pada progresi ini timbul perubahan benigna menjadi premaligna dan maligna. Dalam proses karsinogenesis ada 3 mekanisme yang terlibat:
- a. Onkogen yang dapat menginduksi timbulnya kanker,
 - b. Anti-onkogen atau gen suppressor yang dapat mencegah timbulnya sel kanker,
 - c. Gen modulator yang dapat mempengaruhi penyebaran kanker.

Pembentukan kanker merupakan suatu proses bertingkat yang membutuhkan lamanya waktu laten, yang disebut teori inisiasi-promosi pada karsinogenesis (Hanahan and Weinberg, 2011). Sel-sel kanker terbentuk dari sel-sel normal dalam suatu proses kompleks yang disebut transformasi yang terdiri dari tahap inisiasi dan promosi. Teori inisiasi-promosi menyatakan bahwa langkah pertama karsinogenesis adalah mutasi menetap dari DNA sel selama transkripsi DNA. Agar kanker dapat terbentuk dari kejadian awal ini atau mutasi menetap ini, maka harus ada interaksi yang berlangsung lama bagi sel tersebut dengan berbagai zat promotor. Zat-zat promotor adalah zat yang merangsang reproduksi dan pembelahan sel. Jadi, banyaknya penyebab inisiasi, adanya berbagai promotor, faktor keturunan, umur dan lingkungan semua itu berperan dalam pembentukan kanker (Cooper, 2000; Junaidi, 2007).

Pada tahap inisiasi atau pengenalan terjadi suatu perubahan menetap tertentu dalam bahan genetik sel yang memancing sel bakal menjadi ganas. Perubahan

han genetik sel ini disebabkan oleh suatu agen yang disebut karsinogen, i berupa bahan kimia, virus, radiasi (penyinaran), atau sinar ultraviolet



matahari. Namun, tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu karsinogen (Cooper, 2000; Junaidi, 2007).

Promosi merupakan proses induksi tumor pada sel yang sebelumnya telah diinisiasi atau diinduksi oleh zat kimia. Bahkan gangguan fisik menahun pun bisa membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan. Pada tahap promosi, suatu sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan terpengaruh oleh promosi. Karena itu diperlukan beberapa faktor untuk terjadinya keganasan atau gabungan dari sel yang peka dan suatu karsinogen (Junaidi, 2007).

Dalam suatu proses di mana sebuah sel normal menjadi sebuah sel ganas, pada akhirnya gen DNA dari sel tersebut akan mengalami perubahan. Perubahan dalam bahan genetik sel sering sulit ditemukan, tetapi terjadinya kanker kadang dapat diketahui dari adanya suatu perubahan dalam ukuran atau bentuk dari satu kromosom tertentu. Semakin sering DNA membelah dan ditranskripsi, semakin besar kemungkinan terjadinya suatu kesalahan, dan kesalahan yang tidak terdeteksi akan bermutasi dan diwariskan (Junaidi, 2007).

Karsinogen secara umum dapat diartikan sebagai penyebab yang dapat merangsang pembentukan kanker. Beberapa karsinogen yang diduga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker sebagai berikut (Dalimartha and Rohmawati, 2005):

1. Senyawa kimia (zat karsinogen), dalam hal ini adalah zat pewarna, zat pengawet, bahan tambahan pada makanan dan minuman.



2. Faktor fisika, dalam hal ini adalah bom atom dan radioterapi agresif (radiasi sinar pengion).
3. Virus, beberapa jenis virus berhubungan erat dengan perubahan sel normal menjadi sel kanker. Jenis virus ini disebut virus penyebab kanker atau virus onkogenik.
4. Hormon, dalam hal ini adalah zat yang dihasilkan oleh kelenjar tubuh yang berfungsi mengatur kegiatan alat-alat tubuh. Pada beberapa penelitian diketahui bahwa pemberian hormon tertentu secara berlebihan dapat menimbulkan kanker pada organ tubuh yang dipengaruhinya.

Terdapat lima kelompok besar yang digunakan untuk mengklasifikasikan kanker menjadi beberapa bagian yaitu karsinoma, sarkoma, limfoma, adenoma dan leukemia (Cardoso *et al.*, 2009).

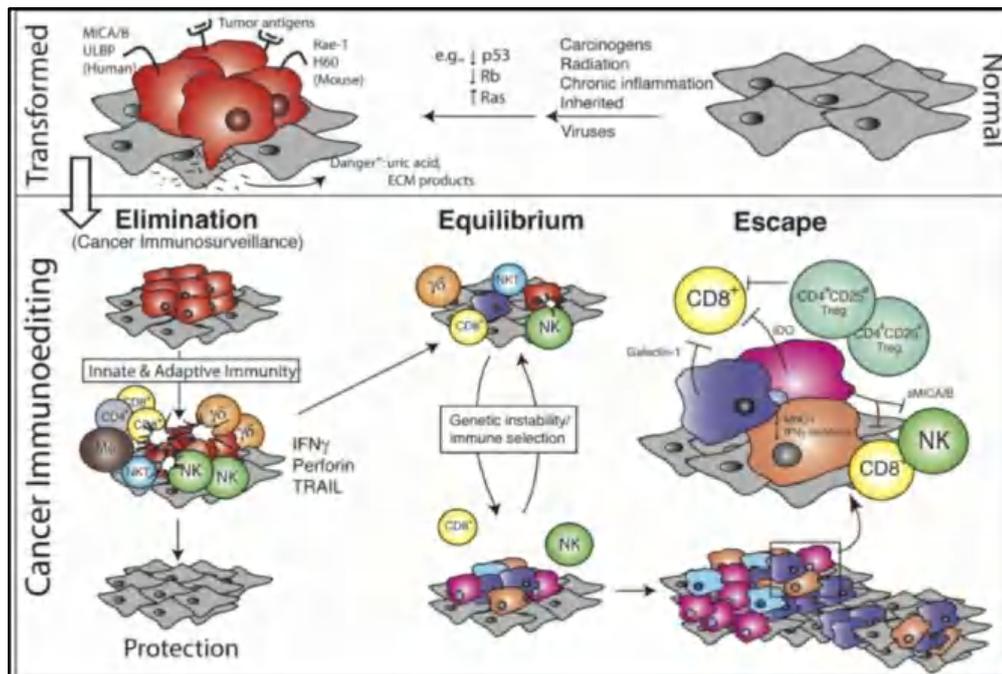
1. Karsinoma ialah kanker yang berasal dari kulit atau jaringan yang menutupi organ internal.
2. Sarkoma ialah kanker yang berasal dari tulang, tulang rawan, lemak, otot, pembuluh darah, atau jaringan ikat.
3. Limfoma ialah kanker yang berasal dari kelenjar getah bening dan jaringan sistem kekebalan tubuh.
4. Adenoma ialah kanker yang berasal dari tiroid, kelenjar pituitari, kelenjar adrenal, dan jaringan kelenjar lainnya.
5. Leukemia ialah kanker yang berasal dari jaringan pembentuk darah seperti sumsum tulang dan sering menumpuk dalam aliran darah.



Penelitian dalam beberapa dekade terakhir membuka wawasan tentang berbagai kemungkinan mengapa tumor dapat mengelak atau melepaskan diri (*escape*) dari sistem imun. Berbagai faktor yang saling terkait yaitu sel efektor imun, interaksi sel tumor dengan lingkungan mikrotumor (*tumor microenvironment*) terutama dalam inflamasi kronis, berbagai faktor terlarut (sitokin dan kemokin) yang disekresi, dan perkembangan tumor. Inflamasi kronis yang terjadi pada lingkungan mikro sel-sel tumor menyebabkan penekanan sel-sel imun yang berakibat tumor dapat mengelak dari kendali sistem imun (Dunn *et al.*, 2002).

Dari proses ini, dihasilkan tumor yang lebih tahan terhadap aktivitas supresi sistem imun sehingga memungkinkan tumor dapat hidup pada host yang imunokompeten. Proses ini merupakan paradigma baru yang dikenal dengan nama immunoediting (Dunn *et al.*, 2002). Proses immuno-editing terdiri dari 3 fase utama yaitu eliminasi, equilibrium, dan escape. Proses ini dikenal dengan istilah “*the 3E’s immunoediting*” (Dunn *et al.*, 2002; Teng *et al.*, 2008).





Gambar 2.1 Tiga fase proses cancer immunoediting (Dunn *et al.*, 2002).

Sel normal yang terpapar berbagai rangsangan onkogenik mengalami transformasi dan menjadi sel tumor. Pada tumorigenesis awal, sel-sel ini sudah mengekspresikan berbagai marker spesifik tumor dan mensekresikan senyawa pro-inflamatorik yang mengawali proses immunoediting.

Pada fase pertama, eliminasi, sel-sel dan molekul sistem imun bawaan dan adaptif, dapat menyingkirkan tumor yang sedang berkembang. Namun jika proses ini tidak berhasil, sel tumor dapat masuk ke fase equilibrium, di mana sel-sel itu dipertahankan secara kronis atau “dibentuk” secara imunologis oleh “editor” imun sehingga menghasilkan populasi berbagai varian sel tumor. Varian-varian ini dapat

lar dari sistem imun melalui berbagai mekanisme dan dapat dideteksi dalam fase escape.



Fase eliminasi

Fase ini sebenarnya sama dengan konsep asli immunosurveillance, yaitu sel kanker yang tumbuh akibat kegagalan intrinsik berhasil dikenal dan disingkirkan oleh sistem imun, dan jaringan kembali ke kondisi dan fungsi normal. Berbagai penelitian membuktikan bahwa berbagai sel sistem imun bawaan dan adaptif, juga produk-produknya terlibat dalam proses ini.

Hasil fase eliminasi bisa lengkap (semua sel tumor dihancurkan) atau hanya sebagian sel tumor yang berhasil dibunuh. Jika hasilnya hanya sebagian, maka akan terjadi keseimbangan antara tumor dan sistem imun.

Proses eliminasi terdiri atas 4 fase:

1. Pengenalan sel tumor oleh sel-sel imun yang membunuh sel tumor secara terbatas. Jika tumor sudah tumbuh lebih besar dari 2-3 mm, tumor memerlukan suplai darah dan remodeling jaringan agar dapat tumbuh terus-menerus. Hal ini menginduksi sinyal pro-inflamasi yang menyebabkan rekrutmen sel-sel imun bawaan seperti sel NK (*Natural Killer*), sel NKT (*Natural Killer T cells*), dan sel T gamma-delta, makrofag, dan migrasi sel dendritik ke dalam tumor.
2. Pematangan dan migrasi sel dendritik dan cross-priming sel T. Proses ini menyebabkan sitotoksitas terbatas melalui efek anti-proliferatif, anti-angiogenik, dan induksi apoptosis. Sel tumor yang mengalami nekrosis ditelan oleh sel dendritik immature (iDC).



membentuk sel T spesifik tumor; sel NK dan makrofag yang direkrut menghasilkan lebih banyak IFN-gamma dan IL-12 (Interleukin-12) yang

mengaktifkan mekanisme sitotoksik seperti perforin, TRAIL (*Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand*), dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan membunuh banyak tumor. Sel dendritik yang bermigrasi ke kelenjar limfoid mempresentasikan antigen tumor pada sel T CD8 naif yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel T CD8 spesifik tumor.

4. Sel T spesifik tumor kembali ke lokasi tumor, selanjutnya sisa sel tumor yang mengekspresikan antigen tumor akan dieliminasi. Hal ini dibantu oleh IFN-gamma yang disekresi.

Disamping itu, terjadi juga proses seleksi yaitu menyisakan sel tumor yang kurang imunogenik. Sekalipun proses eliminasi ini perlu dibantu oleh respons pro-inflamasi untuk mengaktifkan sel-sel imun bawaan, respons inflamasi yang berlebihan dapat mempromosikan perkembangan tumor dalam kondisi dorman.

Fase equilibrium

Pada fase ini sel-sel tumor yang terseleksi untuk tetap hidup, terdiri atas berbagai varian dengan lebih banyak mutasi serta lebih resisten terhadap serangan sistem imun, dan berada dalam keadaan “dorman”. Walaupun mutasi genetik dapat terjadi secara acak dalam sel-sel ini yang menghasilkan tumor tidak stabil, tekanan seleksi dari sistem imun menguntungkan pembentukan klon yang tidak imunogenik.

Sel-sel ini lebih tahan untuk hidup dalam tubuh inang yang imunokompeten. Berbagai kerusakan pada molekul-molekul efektor



menyebabkan berbagai tingkat seleksi. Karena fase equilibrium melibatkan kematian sel tumor dan produksi varian sel tumor yang resisten secara terus-

menerus, maka fase ini merupakan fase terpanjang di antara fase-fase lain immunoediting (bisa berlangsung bertahun-tahun).

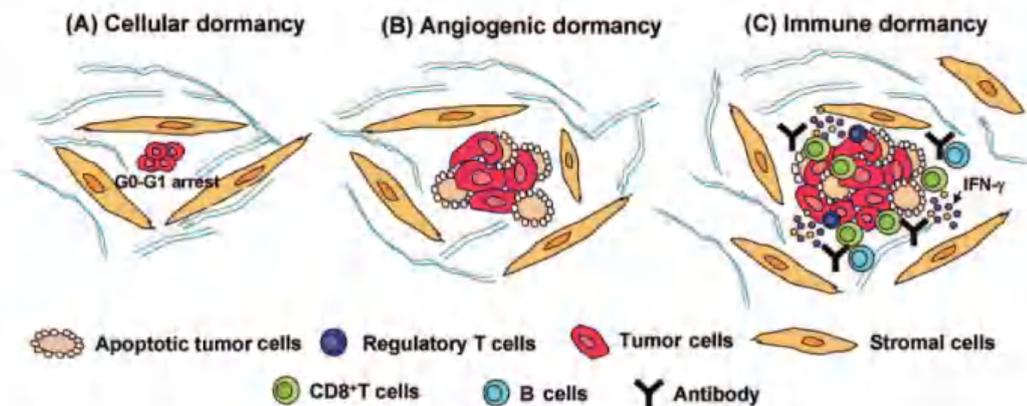
Pada proses ini limfosit dan IFN-gamma memegang peranan penting dalam melaksanakan seleksi. Selama proses seleksi ini banyak varian sel tumor yang asli terbunuh namun varian baru yang mendukung mutasi yang berbeda-beda dengan sifat lebih resisten akan muncul.

Instabilitas genetik dan epigenetik mendukung pembentukan sel-sel tumor yang non-imunogenik. Perubahan struktur dan fungsi MHC kelas I (*Major Histocompatibility Complex Class I*) sering terjadi pada sel tumor. Perubahan ini mengakibatkan sinyal pengenalan oleh sel NK berubah bahkan menghambat pengenalan dan penghancuran sel tumor oleh sel NK.

Salah satu sebab lain dari terbentuknya sel tumor yang non-imunogenik adalah hilangnya sebagian atau seluruh molekul MHC kelas I atau terbentuknya MHC dengan sifat baru yang berakibat sel tumor resisten terhadap sel NK. Salah satu jenis MHC kelas I yang tidak klasik adalah HLA-G (*Human Leucocyte Antigens-G*) yang sering dijumpai pada permukaan sel tumor.

Secara umum, keterlambatan yang lama dalam pengembangan tumor telah dijelaskan oleh jenis non-imun dari dormansi kanker. Dormansi kanker kurang dipahami, namun bukti klinis mendukung adanya berbagai mekanisme dormansi kanker termasuk dormansi seluler (“intrinsik”) (G0-G1 arrest) dan dormansi angiogenik (“ekstrinsik”).





Gambar 2.2 Berbagai bentuk dormansi kanker. (A) Penyakit subklinis dapat terjadi ketika sel-sel yang tidak aktif memasuki G0-G1 arrest (dormansi seluler), dan sel-sel ini juga dapat mengembangkan mekanisme untuk menghindari pengenalan dan pemberantasan sistem imun tubuh. (B) Dormansi angiogenik berasal dari keseimbangan antara faktor pro- dan antiangiogenik (misalnya, faktor pertumbuhan endotel vaskular VEGF). (C) dormansi imun. Proliferasi sel tumor dijaga pada jumlah yang rendah (subklinis) oleh sistem imun aktif yang mungkin mencakup aksi sel CD8 + T, IFN- γ , dan antibodi. Tidak jelas apakah bentuk dormansi ini saling eksklusif (Teng *et al.*, 2008).

Fase escape

Fase yang ditunggu-tunggu tumor, di mana tumor tidak patuh dengan aturan main dalam tubuh (aturan sistem imun tubuh) dan menghindar alias escape (kabur) dengan berbagai cara cerdas. Tidak adanya pensinyalan melalui rantai CD3-tau pada sel-sel TIL. Akibatnya adalah tidak terjadi aktivasi sel efektor, bahkan tidak terjadinya pengenalan antigen tumor. CD3-tau molekul transmembran, berbentuk homodimer pada bagian sitoplasmik reseptor TCR (*T-cell Reseptor*) yang



uk kompleks TCR-CD3, fungsinya adalah meneruskan sinyal aktivasi erikatan dengan antigen. Hilangnya signaling melalui CD3-tau berakibat

sel T dalam TIL tidak dapat berproliferasi, sel T kemudian mengalami apoptosis spontan disertai penurunan kadar bcl-2.

Tumor mengeluarkan *tumor-derived soluble factors* (TDSF) yang berkontribusi dalam terjadinya *immunosupresif networking* yang kompleks baik lokal maupun regional. Faktor-faktor tersebut adalah: VEGF, IL-10, TGF-beta (*Transforming Growth Factor-Beta*), prostaglandin E, fosfatidil serin terlarut, Fas terlarut, dan *Fas Ligand* (FasL) terlarut. Parahnya, faktor-faktor ini dapat menyebar dan memberikan dampak supresif ke dalam kelenjar getah bening dan limfa. Dengan demikian dapat mempromosikan metastasis.

Immunological ignorance dan *tolerance*. Ini kaitannya dengan tumor *microenvironemnt*, bahwa sel tumor dikelilingi oleh lingkungan mikro berisi sel-sel non-tumor seperti immature Dendritic Cells (iDC), fibroblast, sel endotel, dan extracellular matrix (ECM). Fungsi ECM adalah sebagai pengikat antigen tumor. Sedangkan fibroblast dan endotel berkompetisi dengan sel dendritik untuk mengikat antigen tumor sehingga antigen tumor menjadi berkurang, yang seharusnya diikat oleh sel dendritik untuk dimakan. Sel iDC dapat menginduksi sel *regulatory T* (Treg) CD4+, CD25+, dan Foxp3+ yang berperan menghambat aktivasi sel T. Sel Treg selain menekan fungsi sel-sel imun adaptif juga menekan fungsi sel-sel imun bawaan.

Sel tumor menghasilkan TGF-beta yang mendukung perkembangan sel Treg, yaitu dengan cara mengubah sel CD4+ dan CD25+ menjadi sel Treg. Cukup

u bahwa lingkungan mikro yang kaya akan TGF-beta adalah tempat subur perkembangan sel Treg, dan sistem ini digunakan sel tumor untuk



menghindar. Akhirnya, kadar antigen tumor yang tidak cukup akan diabaikan oleh sel T CD8+ sementara fungsi sel T CD8+ juga ditekan oleh iDC. Hal ini ditambah dengan keberadaan sel Treg yang bersama-sama mengakibatkan imunotoleransi lokal dan berkontribusi dalam proses imuno-escape. Sel tumor juga menghilangkan molekul *co-stimulatory* misal B7-1 dan B7-2 pada permukaan selnya, padahal molekul ini penting bagi sel T untuk memperkuat sinyal aktivasi. Presentasi antigen kepada sel T tanpa disertai *co-stimulatory* dapat menginduksi toleransi perifer (anergi klonal) pada sel T spesifik tumor.

II. 2 KARSINOMA NASOFARING

Karsinoma merupakan jenis kanker yang berasal dari sel yang melapisi permukaan tubuh atau permukaan saluran tubuh, misalnya jaringan seperti sel kulit, testis, ovarium, kelenjar mukus, sel melanin, payudara, leher rahim, kolon, rektum, lambung, pankreas dan esophagus. Karsinoma adalah kanker sel epitel, yaitu sel yang melindungi permukaan tubuh, memproduksi hormon dan membuat kelenjar. Contoh karsinoma adalah kanker kulit, kanker paru-paru, kanker usus kanker payudara, kanker prostat dan kanker kelenjar tiroid (Ariani, 2015).

Nasofaring adalah sebuah ruang yang letaknya di belakang hidung yang berbentuk trapezoid. Dimana permukaannya dilapisi epitel pseudostratified columnar dan epitel non keratinizing stratified squamous. Pada bagian anterior dibentuk oleh koana dan batas posterior septum nasi. Dibagian dasarnya dibentuk

nukaan atas palatum mole. Sedangkan pada bagian atap dan dinding dibentuk oleh permukaan yang dibatasi oleh badan sfenoid, basiokspit

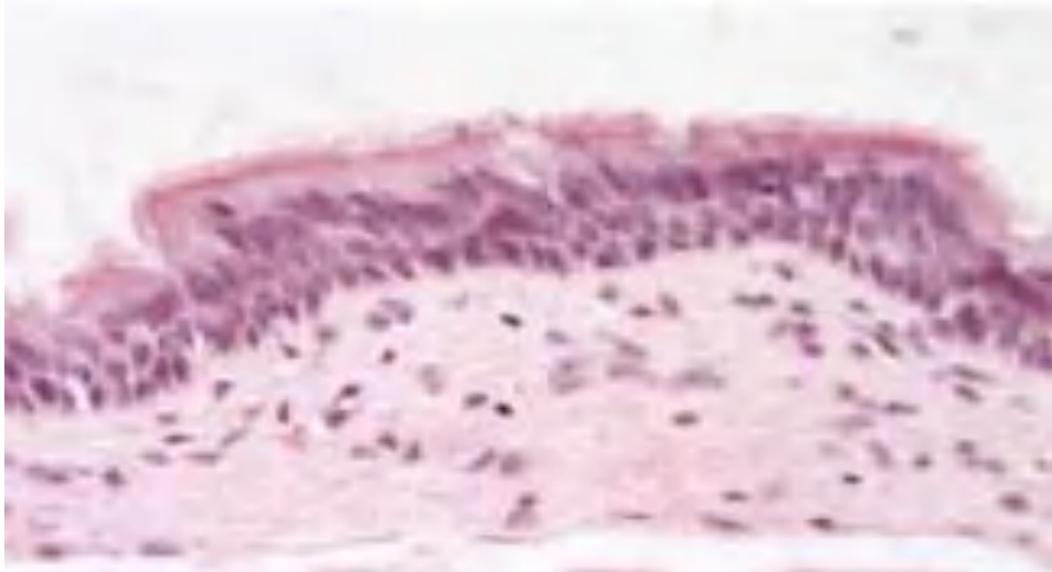


dan vertebra cervical I dan II hingga batas palatum mole. Dibagian sisi lateral terdapat muara tuba Eustachius. Tuba dibentuk oleh fascia faringobasilar yang diperkuat di inferior oleh otot konstriktor superior. Pada bagian belakang nuara tuba terletak fossa Rosenmuller. Di sebelah dalam dinding lateral terdapat ruang parafaring yang berisikan arteri karotis interna, saraf kranial IX, X, XI dan XII, vena jugularis interna dan kelenjar limfe retrofaring (Nutting, Cottrill and Wei, 2009).

Pada nasofaring mukosa terbentuk dari beberapa lipatan otot dibawahnya dan mengandung berbagai kumpulan jaringan limfoid. Jaringan limfoid yang paling menonjol, terutama pada anak-anak, adalah tonsil faringeal (adenoid) yang terletak di garis tengah dan menonjol ke depan dari pertemuan atap dan dinding posterior. Lokasi aliran limfe kelompok pertama adalah kelenjar retrofaring yang terletak di ruang antara dinding nasofaring posterior, fascia faringobasilar dan fascia prevertebra. Kelompok kelenjar Rouviere (*node of Rouviere*) membentuk kelompok kelenjar lateral utama (Nutting, Cottrill and Wei, 2009).

Pada mukosa nasofaring suplai saraf berasal dari nervus trigeminal divisi maksilla melalui cabang kecil nervus faringeal yang berasal dari fossa pterigopalatina, di dekat ganglion pterigopalatina (Nutting, Cottrill and Wei, 2009). Epitel bersilia tipe respiratori merupakan epitel yang melapisi mukosa nasofaring. Mencapai keadaan dewasa, epitel secara lambat laun bertransformasi menjadi epitel nonkeratinizing squamous, kecuali pada beberapa area (*transition zone*).





Gambar 2.3 Histologi Mukosa Nasofaring, dikutip dari (Nutting, Cottrill and Wei, 2009).

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel nasofaring. Tumor ini dapat muncul pada berbagai area di nasofaring namun lebih banyak ditemukan berasal dari fossa Rosenmuller, yang merupakan daerah transisional, di mana epitel kolumnar berubah menjadi epitel skuamosa. Kasus KNF pertama kali dilaporkan oleh Regaud dan Schmincke pada tahun 1921 (Grevers, 2006).

II.2.1 Insiden Karsinoma Nasofaring

Meskipun umum di beberapa bagian dunia, karsinoma nasofaring jarang terjadi di Amerika Serikat. Insiden setinggi 21 kasus per 100.000 orang di beberapa bagian China. Paling sering, insiden dilaporkan di Asia tengah, selatan dan Arktik, Timur Tengah, dan Afrika Utara. Di Amerika Serikat, insidennya 4 kasus per 100.000 orang dengan insiden yang lebih tinggi pada populasi



yang bermigrasi dari daerah dengan prevalensi yang lebih tinggi. (Sinha & Gajra., 2021). KNF adalah karsinoma atau kanker kepala leher yang banyak ditemukan di seluruh dunia. Angka mortalitas karsinoma nasofaring di dunia mencapai 0,7 per 100.000 atau 1 per 100.000 pada laki-laki dan 0,4 per 100.000 pada perempuan (Salehiniya *et al.*, 2018).

KNF merupakan suatu keganasan yang memiliki karakteristik epidemiologi yang unik, dengan insiden yang bervariasi sesuai ras dan perbedaan geografi. Insiden kanker nasofaring pada beberapa tempat di dunia masih sangat jarang yaitu kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk. Amerika Serikat angka insiden juga kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Namun, di beberapa Negara di Asia (terutama di Cina bagian selatan) dan Afrika bagian utara kasus kanker nasofaring banyak ditemukan. Insiden di beberapa negara Afrika agak tinggi, sekitar 5-10 kasus per 100.000 penduduk, namun relatif sering ditemukan di Cina dan Asia Tenggara. Insidensi Karsinoma Nasofaring tertinggi di dunia dapat dijumpai di Provinsi Guangdong yang terletak di daratan Cina bagian Selatan dengan angka kurang lebih 20-40 kasus per 100.000 penduduk (Ferlay *et al.*, 2015).

Di Indonesia tahun 2011 Karsinoma nasofaring di Indonesia menduduki peringkat keempat kanker tersering setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit. Secara keseluruhan insidensi Karsinoma Nasofaring di Indonesia sebesar 5,66 kasus/100.000 penduduk setara dengan 1.000 kasus baru setiap bulannya sehingga menjadi suatu problematika kesehatan utama di Indonesia.



kan wilayah, insidensi Karsinoma Nasofaring di Indonesia tertinggi di ikuti Denpasar, Surabaya, dan Bandung (Adham *et al.*, 2012). Saat inipun

Kanker nasofaring di Indonesia merupakan keganasan terbanyak ke-5 setelah kanker payudara, kanker serviks, kanker paru dan kanker hati. Pada tahun 2020, di Indonesia untuk karsinoma nasofaring terdapat 19.943 kasus baru dan 13.339 kematian yang disebabkan oleh kanker nasofaring (World Health Organization, 2019).

II.2.2 Faktor Resiko Karsinoma Nasofaring

Penyebab KNF masih belum diketahui secara pasti. Studi epidemiologi menduga karsinoma nasofaring terkait dengan faktor lingkungan dan kerentanan genetik serta infeksi, namun hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Di daerah endemik, KNF merupakan penyakit yang kompleks yang disebabkan oleh interaksi faktor onkogenik akibat infeksi kronis Epstein Barr Virus (EBV), faktor lingkungan dan faktor genetik (Zeng and Zeng, 2010; Adham *et al.*, 2012). Berikut adalah beberapa faktor risiko karsinoma nasofaring antara lain:

1. Infeksi Virus Epstein Barr (EBV)

Keterkaitan antara karsinoma nasofaring dan EBV untuk pertama kali telah diketahui pada tahun 1966. EBV merupakan faktor risiko mayor karsinoma nasofaring. Sebagian besar infeksi EBV tidak menimbulkan gejala. EBV dapat memasuki sel-sel epitel orofaring dengan jalur yang masih belum jelas, bersifat menetap dan tersembunyi. EBV dapat ditransmisikan melalui saliva dan infeksi primer terjadi selama masa anak-anak dengan replikasi virus di sel-sel epitel

diikuti dengan infeksi laten pada limfosit B (target primer EBV) (Adham l2).



Infeksi EBV pada permulaannya bersifat aktif kemudian virus tersebut menetap dalam tubuh tanpa menimbulkan gejala sampai virus tersebut aktif kembali oleh karena kondisi tertentu seperti penurunan daya tahan tubuh. Pada pasien KNF ditemukan adanya peningkatan antibodi IgG dan IgA yang dapat digunakan sebagai pedoman tes skrining KNF pada kelompok risiko tinggi (Adham *et al.*, 2012; Faisal, 2016).

2. Lingkungan

Konsumsi ikan yang telah diawetkan sangat erat hubungannya dengan kejadian KNF, dimana konsumsi ikan yang telah diawetkan lebih dari tiga kali sebulan dapat meningkatkan risiko KNF. Potensi karsinogenik ikan yang telah diawetkan ini didukung oleh penelitian dengan menggunakan hewan coba dimana ditemukan bahwa proses pengawetan dapat menimbulkan akumulasi nitrosamine yang bersifat karsinogenik. Konsumsi ikan yang telah diawetkan pada anak-anak dari usia dini merupakan faktor risiko yang sangat substansial untuk terjadinya KNF, hal ini telah dilaporkan melalui penelitian pada orang Cina di Malaysia (Faisal, 2016).

Merokok dapat meningkatkan kejadian KNF sebanyak 2 sampai 6 kali, oleh karena kandungan nitrosamine yang terdapat dalam rokok. Sekitar 60% KNF tipe I berhubungan dengan merokok, sedangkan tipe II dan tipe III tidak berhubungan. Perokok berisiko untuk terkena KNF sebesar 30%-100% dibandingkan dengan bukan perokok. Beberapa peneliti juga menemukan bahwa pajanan asap ran kayu bakar dapat meningkatkan resiko kejadian KNF. Sebanyak 93%



dari penderita KNF tinggal di rumah dengan ventilasi yang buruk dan terpapar oleh asap pembakaran kayu bakar (Piccirillo and Vlahiotis, 2006; Adham *et al.*, 2012).

Pajanan pekerjaan seperti debu kayu, debu katun, bahan kimia lainnya, pajanan tempat kerja yang panas atau produk bakaran dapat meningkatkan kejadian KNF. Adanya iritasi dan inflamasi kronik nasofaring, penghambatan transport mukosilier dan perubahan sel epitel akibat paparan tersebut dapat pula memicu KNF (Adham *et al.*, 2012).

3. Genetik

Pada familial clustering biasanya terjadi pada KNF tipe II dan III. Kerabat pertama, kedua dan ketiga pasien karsinoma nasofaring lebih berisiko untuk terkena KNF (Adham *et al.*, 2012).

Genetik juga memegang peranan penting dalam risiko KNF, dimana *human leucocyte antigens* (HLA), termasuk didalamnya HLA-A2, HLA-B46 dan HLA-B58 memiliki hubungan dengan kejadian KNF (Tabuchi *et al.*, 2011; Faisal, 2016). Pada kasus familial yang jarang, pewarisan perubahan genetik dapat menjadi penyebab utama dan infeksi EBV yang kedua. Oleh sebab itu kasus pewarisan genetik ini biasanya terjadi pada pasien KNF dengan usia muda. Translokasi, amplifikasi dan delesi pada 3p,5p dan 3q menunjukkan suatu kerusakan genetik yang sangat memungkinkan timbulnya suatu KNF pada seseorang (Adham *et al.*, 2012).



II.2.3 Diagnosis Karsinoma Nasofaring

Diagnosis pada Karsinoma Nasofaring ditegakkan berdasarkan anamnesis yang terarah, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Gejala pada pasien Karsinoma Nasofaring dikelompokkan menjadi empat kelompok besar, yakni gejala di nasofaring, gejala pada telinga, gejala pada mata, gejala pada saraf serta pada lokasi metastasis atau gejala di daerah leher. Gejala di nasofaring bisa berupa epistaksis ringan atau sumbatan hidung. Gejala pada telinga dapat berupa tinitus, rasa tidak nyaman di telinga. Gejala pada mata berupa pandangan kabur atau diplopia. Terdapat dua jenis sindrom nervus kranialis akibat penjalaran tumor, yakni retroparotid syndrome disebut juga sindrom Jackson, melibatkan nervus kranialis IX, X, XI, XII bila penjalaran melalui foramen jugulare, dan petrosphenoid syndrome dengan gangguan pada nervus kranialis IV, V, VI dan terkadang nervus kranialis II melalui foramen laserum. Metastasis ke kelenjar getah bening leher menimbulkan keluhan benjolan pada area tersebut. Setiap gejala tersebut dipandang memiliki nilai dalam mendiagnosis karsinoma nasofaring, sebagaimana dirumuskan dalam Digby Score. Bila total skornya lebih atau sama dengan 50, dapat dicurigai adanya karsinoma nasofaring. Standar baku emas dalam mendiagnosis karsinoma nasofaring adalah pemeriksaan histopatologi berdasarkan biopsi nasofaring, pemeriksaan ini juga penting dalam menentukan subtype histopatologi yang erat kaitannya dengan pengobatan dan prognosis karsinoma nasofaring (Chan and Felip, 2009).



ntuk pemeriksaan penunjang, CT-Scan dan MRI dengan penggunaan merupakan pilihan. Pemeriksaan MRI akan memperlihatkan adanya

perluasan intrakranial dengan lebih detail, sedangkan bila terdapat erosi tulang, pemeriksaan CT-Scan dapat memberikan informasi yang lebih baik. Gambaran CT-Scan pada karsinoma nasofaring dapat memberikan informasi mengenai lokasi asal tumor tersebut. Pemeriksaan MRI pada karsinoma nasofaring akan memberikan gambaran massa homogen dengan peningkatan intensitas yang moderate, baik pada tumor induk maupun pada metastasis kelenjar getah bening leher (Chan and Felip, 2009).

Setelah pemeriksaan yang lengkap dilakukan, berikut perlu ditentukan stadium klinis. Stadium klinis ditentukan berdasarkan sistem *staging American Joint Committee on Cancer (AJCC)* edisi VIII tahun 2018 berdasarkan klasifikasi TNM, yaitu:

T menggambarkan keadaan tumor primer, besar, dan perluasannya

T0 : Tidak ada tumor yang teridentifikasi, tetapi terdapat nodus serviks EBV-positif

T1 : Tumor pada nasofaring, orofaring, atau kavum nasi tanpa meluas ke parafaring

T2 : Tumor meluas ke parafaring, keterlibatan jaringan lunak yang berdekatan (medial pterygoid, lateral pterygoid, otot prevertebral)

T3 : Invasi ke struktur tulang dasar tengkorak, cervical vertebra, struktur pterygoid dan/atau sinus paranasal

T4 : Tumor intrakranial, meluas ke saraf otak, hipofaring, orbita, kelenjar parotis,



/atau meluas ke jaringan lunak sekitarnya di luar permukaan lateral otot pterygoid lateralis

N menggambarkan keadaan kelenjar limfe regional

N0 : Tidak ada pembesaran kelenjar limfe regional

N1 : Terdapat pembesaran kelenjar limfe retrofaringeal uni/bilateral dan/atau leher unilateral, ukuran ≤ 6 cm, di atas tepi bawah kartilago krikoid

N2 : Terdapat pembesaran kelenjar limfe leher bilateral, ukuran ≤ 6 cm, di atas tepi bawah kartilago krikoid

N3 : Terdapat pembesaran kelenjar limfe leher uni/bilateral, ukuran > 6 cm, dan/atau pembesaran kelenjar melewati tepi bawah kartilago krikoid

M menggambarkan metastasis jauh

M0 : Tidak ada metastasis jauh

M1 : Terdapat metastasis jauh

Pembagian stadium untuk KNF adalah stadium I (T1 N0 M0), stadium II (T0-1 N1 M0, T2 N0-1 M0), stadium III (T0-3 N2 M0, T3 N0-2 M0), stadium IVA (T4 Semua N M0, Semua T N3 M0), IVB (Semua T, Semua N, M1) (AJCC, 2018).

II.2.4 Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring

A. Kemoterapi

Kemoterapi diberikan pada pasien KNF stadium III-IV dan biasanya dikombinasikan dengan radioterapi. Kemoterapi dapat diberikan melalui beberapa cara yaitu neoadjuvant, adjuvant dan concomitant kemoterapi. Kemoterapi neoadjuvant diberikan sebelum tindakan definitif dan diberikan pada kanker



lanjut dengan maksud mengecilkan volume kanker dan mengurangi metastasis. Kemoterapi neoadjuvant ini biasanya menggunakan cisplatin atau

karboplatin ditambahkan docetaxel. Adjuvant chemotherapy diberikan pada pasien KNF oleh karena ukuran tumor yang terlampaui besar atau respon terhadap radioterapi sangat rendah. Kemoradiasi yang diikuti adjuvant kemoterapi dapat digunakan cisplatin + radioterapi diikuti cisplatin/5-FU (5-Fluorouracil) atau karboplatin/5-FU. Pasien KNF dengan ukuran tumor yang sangat besar dapat diberikan pula *concomitant chemotherapy* dengan cisplatin tiap minggu (40 mg/m²) selama radioterapi dan dosis radioterapi yang diberikan > 64,5 Gy. Pada KNF non keratin didapatkan komplit respon 70-90% (Kurnia; and Muchlis Ramli, 2008; Xiao *et al.*, 2013).

B. Radioterapi

Radioterapi merupakan terapi utama untuk KNF oleh karena sangat radiosensitif. KNF stadium I-II dapat diterapi dengan menggunakan radioterapi saja, sedangkan stadium III-IV dapat diberikan kemoterapi dan radioterapi. Untuk radioterapi, sebagian besar pasien menjalani fraksi radioterapi konvensional dengan energi tinggi 6-8 MV X-radiation (X-ray) dengan percepatan linear. Terdapat empat teknologi radioterapi yang dapat digunakan yaitu (Li *et al.*, 2012):

- (1) Radioterapi konvensional dua dimensi (2D-RT),
- (2) CT simulation treatment planning radiotherapy,
- (3) Radioterapi konformal tiga dimensi (3D-CRT),
- (4) Intensity-modulated radiotherapy (IMRT).

Akumulasi dosis yang digunakan untuk tumor primer yang besar termasuk

dan kelenjar getah bening di leher adalah sebesar 66-70 Gy dan daerah yang benjolan sebesar 50-60 Gy (Li *et al.*, 2012).



Penatalaksanaan KNF dengan IMRT dinilai lebih baik dibandingkan dengan teknik 2D-RT oleh karena IMRT merupakan teknik konformal radioterapi yang dapat memberikan dosis yang cukup pada target tumor dan dosis yang rendah untuk daerah disekitarnya dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Pemilihan teknik radioterapi ini ditentukan berdasarkan pada indikasi klinis dan modalitas yang dimiliki oleh masing-masing institusi kesehatan (Wang *et al.*, 2014; Faisal, 2016).

C. Operasi

Pilihan operasi pada KNF jarang dilakukan, hal ini disebabkan oleh karena lokasinya yang rumit disertai letaknya yang sangat berdekatan dengan organ penting sekitarnya hampir tidak memungkinkan untuk tepi sayatan bebas tumor. Tindakan operatif dapat dilakukan terutama pada kasus yang rekuren lokal atau regional apabila tumor primer sudah tidak ada, apakah lewat gambaran CT-Scan, biopsi maupun biologi molekuler, dan yang masih dapat dieksisi dengan tepi sayatan bebas kanker. Adapun beberapa pendekatan operasinya yaitu transnasal, palatal split, transpalatal flap, transcervico-mandibulo-palatal, infratemporal, maxillary swing (Kurnia; and Muchlis Ramli, 2008).

II.2.5 Faktor Prognostik

Prognosis pada pasien kanker sangat bergantung pada agresivitas tumor, karakteristik pasien dan intervensi terapi. Prognosis pada kasus karsinoma



g berhubungan dengan usia lebih dari 40 tahun, invasi lokal tumor, an kelenjar getah bening regional, stadium yang lebih lanjut, adanya