

TESIS

**EKSPRESI KADAR PD-L1 SEBAGAI PENANDA PROGNOSIS PADA
PASIEAN KARSINOMA NASOFARING**

**EXPRESSION OF PD-L1 AS PROGNOSTIC SIGN FACTOR IN
CARCINOMA NASOPHARYNGEAL PATIENT**

MILA HABIBASARI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**EKSPRESI KADAR PD-L1 SEBAGAI PENANDA PROGNOSIS PADA
PASIEN KARSINOMA NASOFARING**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

MILA HABIBASARI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**EKSPRESI KADAR PD-L1 SEBAGAI PENANDA PROGNOSIS PADA
PASIEN KARSINOMA NASOFARING**

Disusun dan diajukan oleh

MILA HABIBASARI

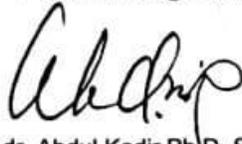
Nomor Pokok C035172002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Oktober 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

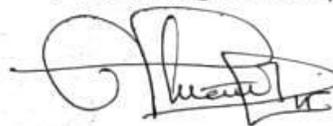
Menyetujui

Pembimbing Utama



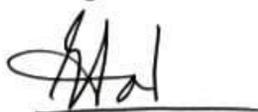
Prof. Dr. dr. Abdul Kadir, Ph.D., Sp.T.H.T.K.L.(K)
NIP. 19620523 198903 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS
NIP. 19620106 198910 2 002

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L.(K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : dr. Mila Habibasari

Nomor Pokok : C035172002

Program Pendidikan: Dokter Spesialis-1 (Sp-1) FK. UNHAS

Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 November 2021

Yang menyatakan



dr. Mila Habibasari

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Karya Akhir ini.

Penulisan Karya Akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis T.H.T.K.L di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Bidang Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L, Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa Karya Akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS** yang di tengah kesibukannya sebagai Direktur Jenderal Pelayanan Kesehatan Kementerian Kesehatan di Jakarta masih memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini, sebagai dosen pembimbing materi dan penelitian, yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Karya Akhir ini.

Ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L (K), FICS** sebagai dosen pembimbing materi dan penelitian dan juga memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah memberi banyak masukan dan perbaikan untuk Karya

Akhir ini, yaitu **Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp. T.H.T.K.L (K), Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp. T.H.T.K.L (K), Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp. T.H.T.K.L (K), Dr.dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp. PA (K), dan Dr. Abdul Salam, SKM, M.Kes.**

Terima kasih yang tak terhingga juga kami sampaikan kepada seluruh staf pengajar ilmu kesehatan T.H.T.K.L FK UNHAS yang telah membimbing dan mengarahkan kami selama mengikuti pendidikan sampai penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula kami menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. **Prof.Dr.dr.Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K)** selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L, **Prof. Dr.dr.Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)** selaku Ketua Program Studi dan **Dr.dr.Rafidawaty Alwi,Sp.T.H.T.K.L(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L, **Prof. Dr.dr Sutji P Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr.dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, Dr. dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr. Nova A.L.Pieter, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS , Dr. dr. Azmi Mi'rah Zakiah, Sp.T.H.T.K.L (K)** beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L, atas bimbingan dan asuhannya selama penulis menjalani pendidikan.

4. Mardiaty, Amd.Ak dan Juniarsih Tande Padang, Amd.Ak yang telah membantu proses pemeriksaan sampel dan pengolahan data beserta staf laboratorium HUM-RC RS. Universitas Hasanuddin.
5. Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan para direktur rumah sakit satelit atas kesediaannya memberikan kesempatan menjalani pendidikan di Rumah Sakit tersebut .
6. Staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L, Bagian PPDS dan Program Pascasarjana FK UNHAS atas bantuan dan kerjasamanya selama masa pendidikan penulis.
7. Semua Paramedis di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit satelit lainnya atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
8. Kedua orang tua tercinta ayahanda alm Drs. Ahmad dan ibunda Hj.Hadjerah serta mertua saya alm. Prof. Dr.Idris Arief, MS dan Prof. Dr. Hj. Rabihatun Idris, S.Sos yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan.
9. Saudara saya, Mita Faradibasari, S.Psi, anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungan, berupa moril maupun materil, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini
10. Akhirnya dari lubuk hati terdalam penulis ucapkan terima kasih kepada suami tercinta alm Dr.dr. Muhammad Hamzah Idris, SE, Ak.MM dan anak-anak saya Muh. Rafif dan Nuraqilah Zahra Hamzah, atas pengertian, pengorbanan waktu dan tenaga yang tak akan pernah tergantikan dan dengan penuh kesabaran

senantiasa mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis dalam menyelesaikan Karya Akhir ini.

11. Sahabat-sahabat seperjuangan PPDS T.H.T.K.L FK UNHAS terutama dr. Mahfuzah, dr.Helta Tandi Sarira, dr. Asmawati, dr. Subari, dr. Edward, dan dr. Muhammad Anwar. Terimakasih atas dukungan moril dan bantuannya selama ini, hingga dapat menyelesaikan karya akhir ini.

12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan Karya Akhir ini.

Akhirnya penulis berharap semoga hasil penelitian ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L di masa yang akan datang. Tak lupa penulis mohon maaf bilamana ada hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan Karya Akhir ini, karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa Karya Akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, November 2021

ABSTRAK

MILA HABIBASARI. *Ekspresi Kadar PD-L1 sebagai Penanda Prognosis pada Pasien Karsinoma Nasofaring* (dibimbing oleh Abdul Kadir, Nani Iriani Djufri, dan Abdul Salam).

Penelitian ini bertujuan mengukur kadar PD-L1 pada pasien KNF pada berbagai stadium dan menemukan prognosisis penyakit.

Penelitian ini merupakan penelitian observational analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Total sampel 25 pasien dengan KNF usia >18 tahun dengan menggunakan teknik *consecutive* sampling. Pasien yang telah didiagnosis KNF kemudian ditentukan stadium dan dilakukan pemeriksaan kadar PD-L1 dengan teknik pemeriksaan imunohistokimia.

Uji analisis dengan menggunakan Chi Square. Perbandingan PD-L1 berdasarkan stadium kanker pada pasien KNF pada penelitian ini adalah pada stadium dini terdapat 42.9% PD-L1 dengan nilai negatif, 57.1% low, dan 0% high. Adapun pada stadium lanjut terdapat 0% PD-L1 dengan nilai negatif, 44.4% low, dan 55.6% high, dilakukan uji Kruskal-Wallis didapatkan nilai $p=0,002$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan tersebut signifikan. PD-L 1 memiliki sensitivitas, spesifitas dan akurasi yang cukup dalam memprediksi pasien stadium lanjut pada pasien KNF. Hal ini berguna dalam prognosis KNF. Kadar PD-L1 meningkat pada karsinoma nasofaring stadium lanjut sehingga diduga ada hubungan dengan prognosis penyakit. Jadi, semakin tinggi PD-L1 maka prognosis karsinoma nasofaring semakin buruk.

Kata kunci: Karsinoma Nasofaring, PD-L1, Imunohistokimia, Prognosis



ABSTRACT

MILA HABIBASARI. *The Expression of PD-L1 as Prognostic Sign Factor In Carcinoma Nasopharyngeal Patient* (supervised by Abdul Kadir, Nani Iriani Djufri, and Abdul Salam)

The aims of this study are to measure PD-L1 level in NPC patients at various stages and determine the prognosis of the disease.

The method used was analytic observational research with a cross sectional research design. The total samples were 25 patients with NPC aged >18 years using consecutive sampling technique. Patients who had been diagnosed with NPC were then staged and examined for PD-L1 level using immunohistochemical examination technique. The analysis test used was Chi Square.

The results show the comparison of PD-L1 based on cancer stage in NPC patients in this study is 42.9% of PDL1 at an early stage with negative values of 57.1% low and 0% high. For the advanced stage, there is 0% of PD-L1 with negative values of 44.4% low, and 55.6% high. The Kruskal-Wallis test has a p value of 0.002 ($p < 0.05$), indicating that the difference is significant. PDL1 has a sufficient sensitivity, specificity, and accuracy in predicting advanced stage patients in NPC patients that is useful in the prognosis of NPC. Therefore, it can be concluded that PD-L1 level increases in advanced nasopharyngeal carcinoma, so it is suspected that is related to disease prognosis. Thus, the higher the PD-L1 is, the worse the prognosis for nasopharyngeal carcinoma is.

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma, PD-L1, Immunohistochemistry, Prognosis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.	iii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	4
C. TUJUAN PENELITIAN	4
D. MANFAAT PENELITIAN	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. DEFINISI DAN ANATOMI NASOFARING.....	6
B. EPIDEMIOLOGI KARSINOMA NASOFARING.....	7
C. ETIOLOGI KARSINOMA NASOFARING.....	10
D. GEJALA KLINIS KARSINOMA NASOFARING.....	12
E. DIAGNOSIS KARSINOMA NASOFARING.....	13
F. HISTOPATOLOGI KARSINOMA NASOFARING.....	17
G. PENENTUAN STADIUM KARSINOMA NASOFARING.....	18
H. PENATALAKSANAAN KARSINOMA NASOFARING.....	21
I. PD-L1.....	22

BAB III METODE PENELITIAN	35
A. DESAIN PENELITIAN	35
B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN	35
C. POPULASI PENELITIAN	35
D. SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL	35
E. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	36
F. KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI	37
G. IZIN SUBYEK PENELITIAN	37
H. METODE PENGUMPULAN DATA	38
I. IDENTIFIKASI VARIABEL	40
J. DEFINISI OPERASIONAL	40
K. ANALISIS DATA	40
BAB IV HASIL PENELITIAN	56
BAB V PEMBAHASAN	61
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Pembagian TNM berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2018)	26
Tabel 2. Pilihan regimen kemoterapi menurut NCCN 2020	29
Tabel 3. Diagnosis dan tatalaksana karsinoma nasofaring (Kemenkes RI, 2015)	31
Tabel 4.1 Karakteristik sampel umur dalam tahun berdasarkan stadium kanker.	56
Tabel 4.2 Karakteristik jenis kelamin berdasarkan stadium kanker	57
Tabel 4.3 Perbedaan PD-L1 berdasarkan stadium klinis	57
Tabel 4.4 Hasil perbandingan PD-L1 berdasarkan stadium kanker pada pasien karsinoma nasofaring	59
Tabel 4.5 Sensitivitas dan spesifitas PD-L1 untuk memprediksi stadium kanker pada pasien karsinoma nasofaring	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Immune Checkpoint</i> PD-1	23
Gambar 2. Mekanisme adaptif resistensi imun pada blokade alur PD-1/ PD-L1	27
Gambar 4.1 Kadar PD-L1	58
Gambar 4.2 Kurva ROC kadar PD-L1 berdasarkan stadium kanker pada Karsinoma Nasofaring	58
Gambar 4.3 Pewarnaan Imunohistokimia PD-L1	61

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Lembar informed consent	78
2. Data dasar penelitian	79
3. Rekomendasi persetujuan etik	97
4. Dokumentasi penelitian	98

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AJCC	American Joint Committe on Cancer
APC	Agent Presenting Cell
CD	Clusters of Differentiation
CT-Scan	Computed Tomography Scan
CTLA	Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen
DAB	Diaminobenzidine
EBV	Epstein Barr Virus
FDG	Fluorodeoxyglucose
HRP	Horseradish Peroxidase
ICOS	Inducible T-Cell COStimulator
KNF	Karsinoma Nasofaring
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCNN	National Comprehensive Cancer Network
NKT	Natural Killer Cell Target
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PET	Positron Emmision Tomography
SIRS	Sistem Informasi Rumah Sakit
SCC	Squamous Cell Carcinoma
TNM	Tumor Node Mestasis
UICC	Union for International Cancer Control
USG	Ultrasonografi
WHO	World Health Organizatio

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang jarang terjadi pada sebagian besar wilayah di dunia, tetapi menjadi endemik di beberapa populasi. Pada tahun 2002, terdapat 80.000 kasus KNF didiagnosis di seluruh dunia dengan perkiraan jumlah kematian melebihi 50.000 penduduk, hal ini menjadikan KNF sebagai urutan ke- 23 dalam kasus keganasan baru yang paling umum di dunia. Lima negara dengan insiden KNF tertinggi dan kasus kematian terbanyak di dunia adalah Cina, Indonesia, Vietnam, India dan Malaysia (Salehiniya, 2018)

Di Indonesia kejadian KNF hampir merata diseluruh daerah yaitu 3,9 per 100.000 kejadian setiap tahun (Putri, 2011). Di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo ditemukan adanya kasus KNF sebanyak 100 kasus baru setiap tahunnya (Roezin A *et al.*, 2014). Di RS H Adam Malik Medan ditemukan bahwa penderita KNF yang paling banyak yaitu berasal dari Suku Batak yaitu 46,7% dari 30 kasus. Berdasarkan data RS Kanker Dharmais pada tahun 2003-2007 diketahui bahwa kanker nasofaring ada di urutan ketiga setelah kanker mammae dan serviks. Sejak tahun 2006-2008 diketahui ada 45 kasus KNF yang berada di wilayah Sumatera Barat hal itu diketahui berdasarkan data dari Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr M. Djamil Padang dan RSUD Achmad Muchtar Bukittinggi. Tipe KNF

yang banyak terjadi yaitu tipe 2 dan 3. Menurut penelitian di RS H Adam Malik tahun 2011 ditemukan bahwa laki-laki lebih berisiko terkena KNF yaitu sebesar 68% dibandingkan perempuan 31,8% dan untuk usia yang paling sering terkena yaitu usia diatas 41 tahun (Melani W *et al.*, 2013).

Insidensi di Makassar provinsi Sulawesi Selatan, dilaporkan pada Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2004 sampai dengan Juni 2007 didapatkan 33% dari keganasan di bagian telinga, hidung dan tenggorok. (Punagi, 2013) Sedangkan selama periode 8 tahun (2011-2019) ditemukan 280 kasus KNF dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2:1, dimana didapatkan 188 kasus pada laki-laki (67%) dan 92 kasus pada perempuan (33%). (Bachri& Djufri, 2020) . Pada penelitian yang dilakukan oleh Miskad pada tahun 2014 di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin, selama periode 10 tahun, dari tahun 2005 – 2014, didapatkan 339 kasus KNF dari total sampel 11.023 kanker, dimana KNF menduduki urutan ke-9, dengan kanker payudara menduduki urutan pertama.

Menurut Zhang J, (2015) Radioterapi atau kemoradioterapi merupakan terapi yang sangat efektif pada kanker. Saat ini dengan kecanggihan pemeriksaan pencitraan radiologi dan teknik radioterapi, pada 5 tahun terakhir angka kontrol setempat mencapai hingga 95% dan survival bebas penyakit 5 tahun meningkat sampai 77% pada stadium awal KNF. Meskipun telah tercapai perbaikan pada kedua teknologi dan peralatan, prognosis KNF

tetaplah buruk dengan angka ketahanan 5 tahun kurang dari 60%. Penyebab utama kegagalan terapi dan metastasis adalah terjadinya resistensi terhadap zat radioaktif dan obat antitumor. Disamping itu, KNF menunjukkan beberapa gejala awal yang tidak spesifik dan letaknya yang tersembunyi sehingga seringkali terdiagnosis pada stadium lanjut, dengan angka keberhasilan pengobatan < 40 % pada stadium III dan IV. (*Kwong,2004*).

Penelitian yang dilakukan oleh *Pardoll(2012)* mengemukakan bahwa baru-baru ini imunoterapi telah diteliti lebih luas dalam meningkatkan respon imun dalam melawan sel kanker. Imunoterapi kanker telah menunjukkan prospek besar terhadap perkembangan terapi KNF. Baru- baru ini, telah ada terobosan dalam imunoterapi kanker dalam melawan berbagai jenis kanker dengan menggunakan blokade *immune checkpoint*, terutama menggunakan antibodi yang dapat memutus jalur PD-1 dan PD-L1. PD-1 merupakan reseptor immunosupresif yang secara fungsional terikat dengan PD-L1 yang telah dilaporkan pada berbagai kasus keganasan, (*Zhang J , 2015*) melaporkan bahwa lokal infiltrasi dari limfosit T merupakan faktor prognostik pada pasien KNF. Namun, banyak mekanisme immunosupresif dapat menonaktifkan sel T ini, menyebabkan peningkatan resiko rekurensi pasca terapi konvensional. PD-1 atau CD2749 merupakan salah satu reseptor immunosupresif pada sel T yang teraktivasi. PD-1 yang terikat dengan PD-L1 atau CD274 pada sel kanker dapat mengurangi aktivasi sel T dan mengurangi pelepasan imun tumor. Telah umum diketahui bahwa meningkatnya kadar PD-1/ PD-L1 berhubungan

dengan prognosis yang buruk dalam beberapa jenis tumor, seperti PD-1 pada kanker payudara dan sarkoma jaringan lunak, serta PD-L1 pada melanoma dan karsinoma ginjal. Namun, sampai saat ini sangat sedikit penelitian yang dilakukan mengenai peran PD-1 dan PD-L1 sebagai penanda prognostik pada KNF dan menemukan hasil yang tidak konsisten. Zhang et al menunjukkan bahwa banyaknya protein PD-L1 berhubungan dengan hasil yang buruk begitupula penelitian yang dilakukan oleh Zhou et al dan Green et al. Sebaliknya, didapatkan prognosis yang baik antara meningkatnya PD-L1 dengan KNF non metastasis pada penelitian yang dilakukan oleh Lee 2016 dan Kim et al dimana peningkatan ekspresi PD-L1 oleh sel imunitas bukan oleh sel tumor merupakan faktor prognostik yang baik untuk pasien KNF. Secara keseluruhan, nilai prognostik ekspresi PD-L1 pada pasien dengan karsinoma nasofaring sebagian besar masih belum diketahui.

Berdasarkan pemaparan diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi kadar PD-L1 sebagai penanda prognosis pada pasien karsinoma nasofaring yang dilakukan di Makassar. Studi kami mungkin memberikan strategi baru untuk terapi karsinoma nasofaring dengan pendekatan imunoterapi.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana kadar PD-L1 sebagai penanda prognosis pada pasien karsinoma nasofaring sebelum dilakukan pemberian terapi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengukur kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring pada berbagai stadium.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring stadium dini (Stadium I- Stadium II).
- b. Mengukur kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut (Stadium III-IV)
- c. Membandingkan kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring stadium dini dan stadium lanjut
- d. Menentukan prognosis penyakit berdasarkan kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring.

D. Hipotesis

H0 : tidak terdapat perbedaan kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring stadium dini dengan stadium lanjut

H1 : terdapat perbedaan kadar PD-L1 pada pasien karsinoma nasofaring stadium dini dengan stadium lanjut

E. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai kadar PD-L1 pada penderita karsinoma nasofaring.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu, misalnya sebagai prognostik dan penanda luaran hasil terapi.
3. Menambah khasanah ilmu pengetahuan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Karsinoma Nasofaring

1. Definisi dan Anatomi

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa atau jaringan limfoepitelial nasofaring terutama pada fosa Rosenmuller yang terletak di bagian belakang atas torus tubarius (Putri, et al., 2017) KNF sering tumbuh di dinding lateral nasofaring, termasuk Fossa Rosenmuller yang merupakan daerah transisional dimana epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa. Kemudian KNF dapat menyebar ke sisi dinding lateral lain, posterosuperior, dasar tengkorak, palatum, hidung, dan orofaring (Shah et al, 2020).

Nasofaring adalah suatu daerah yang terletak di antara hidung bagian belakang dengan tenggorok, merupakan daerah yang sempit dan tersembunyi yang dibatasi oleh sinus sphenoid pada bagian atas, koana pada bagian depan, palatum mole pada bagian bawah, muara tuba auditiva pada bagian samping serta tulang belakang pada bagian belakang, di dekat koana dilapisi epitel pseudo-stratified kolumner bersilia serta epitel transisional pada daerah atap dan dinding samping, serta epitel squamous berlapis pada daerah belakang dan bawah (Shah et al, 2020)

Vaskularisasi nasofaring berasal dari arteria pharyngeal ascendens, arteria maksilaris, arteria pterygoid,serta arteria sfenopalatina, yang

semuanya merupakan cabang arteri karotis eksterna. Nasofaring mendapat persyarafan dari cabang saraf Glosofaringeus (N IX), syaraf Vagus (N X) dan saraf simpatis maksilaris cabang saraf Trigeminus (N V).

Nasofaring mempunyai banyak pembuluh limfe terutama bagian atap dinding belakang (posterior) dan dinding samping (lateral), mempunyai 3 jaras : 1). Berasal dari nodus limfatikus pada dinding lateral faring berjalan ke nodus limfatikus parafaringeal atau *retroparotid space* yang terletak berdekatan dengan nodus *Rouviere.*; 2). Nodus limfatikus pada dinding lateral faring juga mempunyai cabang ke nodus limfatikus jugularis (*jugular chain*), terutama ke nodus limfatikus jugulodigastrik (*sub-digastric*); 3). Jaras nodus limfatikus yang ketiga adalah dari dinding lateral nasofaring langsung ke nodus limfatikus yang terletak dari dalam pada segitiga posterior (*posterior triangle*) nodus *spinal accessory*, yang terletak di bawah muskulus sternokleidomastoideus (*Lee,2004*).

2. Epidemiologi

Kejadian KNF sangat bervariasi di seluruh dunia. KNF menduduki urutan ke-5 di Indonesia di antara semua penyakit kanker setelah kanker rahim, payudara, dan kulit. Terdapat predileksi geografis dan etnis dalam distribusi penyakit, dengan 71 % dari kasus baru terkonsentrasi di Asia. Ada 15 sampai 30 per 100.000 kasus baru setiap tahunnya di Hong Kong, sedangkan di Amerika Serikat hanya 1 per 100.000 penduduk (Argirion, 2019). Dari data register di Depatemen THT-KL Rumah Sakit Dr. Cipto

Mangunkusumo, yang mencakup 6.000 kasus tumor ganas kepala dan leher yang terdaftar antara tahun 1995 hingga 2005, termasuk 1.121 kasus didiagnosis sebagai KNF, distribusi gender di antara kasus KNF menunjukkan 789 laki-laki berbanding 332 perempuan. Dari semua pasien tumor ganas kepala dan leher yang diamati antara tahun 2000 dan 2005, termasuk pasien dari rumah sakit regional, prevalensi KNF sekitar 28,35% (948 dari 3344), diikuti oleh prevalensi 14,35% untuk tumor ganas kulit dan 12,3% untuk keganasan limfoid. Insiden tahunan bervariasi, namun data keseluruhan secara konsisten diidentifikasi bahwa KNF sebagai yang paling umum dari tumor ganas kepala leher di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo untuk periode 10 tahun yang dipelajari (Kataki, 2011).

Data menunjukkan bahwa distribusi keganasan kepala leher di Indonesia pada laki-laki KNF menduduki peringkat pertama yaitu 1,9/100.000 penduduk, tiroid 0,44/100.000 penduduk dan laring 0,33/100.000 penduduk. Sedangkan pada perempuan peringkat pertama yaitu tiroid 1,48/100.000, KNF 0,91/100.000 penduduk dan keganasan pada lidah 0,23/100.000 penduduk (Registrasi Kanker Nasional 2019).

Terdapat 10 peringkat tertinggi keganasan secara umum menurut jenis kelamin karsinoma nasofaring berada pada peringkat ke-6 dengan total kasus laki-laki 10,5/100.000 penduduk, perempuan 2,9/100.000 penduduk (GLOBOCAN, 2018).

Di Indonesia kejadian KNF hampir merata diseluruh daerah yaitu 3,9 per 100.000 kejadian setiap tahun (Putri, 2011). Di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo ditemukan adanya kasus KNF sebanyak 100 kasus baru setiap tahunnya (Roezin A *et al.*, 2014). Menurut penelitian di RS H Adam Malik tahun 2011 ditemukan bahwa laki-laki lebih berisiko terkena KNF yaitu sebesar 68% dibandingkan perempuan 31,8% dan untuk usia yang paling sering terkena yaitu usia diatas 41 tahun (Melani W *et al.*, 2013). SIRS Wahidin Sudirohusodo (2018) angka kejadian kunjungan sebanyak 48 kasus.SIRS Pelamonia (2018) angka kejadian 15 kasus pasien baru Karsinoma Nasofaring, selama periode 9 tahun (2011-2019) ditemukan 280 (47,98%) kasus KNF dari tumor ganas kepala dan leher dengan perbandingan antara laki-laki dan wanita adalah 2,04 :1. Data dari distribusi usia menunjukkan bahwa penderita KNF laki-laki terbanyak di usia 40-50 tahun, sedangkan pada perempuan terbanyak pada usia 40-45 tahun (Registrasi Kanker Nasional,2019)

KNF relatif lebih tinggi di antara kelompok Mongoloid di wilayah timur laut India dibandingkan dengan populasi Kaukasia yang berada di bagian negara lain. Studi ini lebih lanjut menyatakan bahwa populasi Mongoloid, khususnya penduduk Nagaland mengalami risiko menengah untuk KNF dimana tingkat kejadiannya sekitar 4,3/100.000 orang/tahun (Kataki,2011)

Populasi lain yang termasuk resiko menengahadalah etnis Melayu di Asia Tenggara, Polinesia di Selandia Baru dan beberapa penduduk Afrika Utara di Lingkaran Artik. Menyoroti regional Asia Tenggara khususnya di Indonesia (Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo) dapat diperhatikan pada studi berikut, dimana studi ini menunjukkan asal etnis subkelompok dengan 213 pasien. Walaupun asal pasien di dominasi Jawa, Sunda dan Sumatra (30,5%, 25,8%, dan 23,9%), namun studi ini menyatakan bahwa tidak hanya orang Jawa tetapi juga kelompok etnis Indonesia lainnya yang dapat terkena KNF. Data yang lebih terbaru untuk periode studi pengobatan yang sedang berlangsung di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo 2007-2011 menegaskan bahwa Jawa adalah kelompok etnis yang paling lazim dirawat karena KNF (375/1173pasien, 32%), diikuti oleh Sunda (19,2%), Cina (10,6%), Batak (9,5%), Betawi (7,6%), Lampung (2,9%), dan Minangkabau (2,4%) (Sabarin,2014)

3. Etiologi

Karsinogenesis KNF disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu infeksi kronis virus Epstein-Barr (EBV), faktor genetik, dan faktor lingkungan (bahan karsinogenik). Meskipun penyebab yang pasti masih belum diketahui, banyak laporan berdasarkan penelitian in vitro dan in vivo yang mendukung peran EBV sebagai faktor etiologi utama pada KNF. Insiden KNF yang tinggi pada ras dan lokalisasi geografik tertentu

mengindikasikan adanya faktor lingkungan yang bersifat atau mengandung bahan karsinogenik (environmental carcinogenes) dan kerentanan genetik (genetic susceptibility) sebagai faktor penyebab penting dari KNF (Zeng & Zeng, 2010). Kerentanan genetik terhadap KNF pada populasi berisiko tinggi telah dilaporkan, terutama berhubungan dengan gen HLA kelas I di lokus MHC kromosom 6p21. Gen HLA kelas I mengode protein yang dapat mengidentifikasi dan mempresentasikan antigen asing (termasuk peptida hasil kode EBV) kepada sel T sitotoksik untuk memicu respon imun terhadap sel yang terinfeksi virus (Tsao, 2014).

Epstein Barr Virus (EBV) mempunyai peranan dalam karsinogenesis KNF, sebab genome EBV sering ditemukan dalam spesimen biopsi KNF (Pieter, N.A.L, 2013) EBV dapat ditemukan dimana-mana ditubuh manusia, sehingga tidak mungkin EBV hanya satu-satunya sebagai penyebab KNF. Faktor kebiasaan mengkonsumsi makanan terutama ikan asin yang mengandung nitrosamin dan bahan pengawet seperti formalin, merupakan mediator penting dan dapat menjadi "*alkylating Agent*" yang diketahui dapat menginduksi terjadinya karsinoma sel squamosa, adenokarsinoma dan tumor lain di kavum nasi dan sinus paranasal atau daerah nasofaring (Pieter, N.A.L, 2013).

Seringnya peradangan di daerah nasofaring menyebabkan mukosa nasofaring menjadi rentan terhadap karsinogen lingkungan dan

memudahkan perubahan mukosa ke arah prekanker serta faktor pendukung seperti lingkungan dan genetik sangat menentukan timbulnya KNF (Tsao, 2014).

4. Gejala Klinis

Gejala klinis yang muncul dapat berupa massa leher, epistaksis, sumbatan hidung, perubahan suara, otalgia, penurunan pendengaran, atau neuropati kranialis. Massa atau benjolan pada leher menjadi alasan paling sering pasien KNF melakukan pemeriksaan dan sekitar 60-90% penderita KNF memiliki metastasis kelenjar leher pada evaluasi menggunakan modalitas pencitraan. Benjolan yang muncul paling sering adalah unilateral namun tidak jarang terjadi pada bilateral leher. Benjolan tersebut biasanya tidak disertai nyeri kecuali terdapat proses inflamasi atau infeksi yang menyertai. (Adham M et al, 2012)

Pasien KNF juga sering memberikan keluhan pada hidung di antaranya ingus bercampur darah yang keluar dari anterior maupun posterior hidung serta sumbatan hidung unilateral atau bilateral. Pasien kadang bersuara sengau akibat sumbatan pada hidung sehingga kadang disalahartikan sebagai sinusitis atau rinitis. Apabila keluhan pada hidung ini terjadi maka sangat penting dilakukan evaluasi yang menyeluruh dari kondisi nasofaring. Selain itu pasien juga dapat merasakan kurangnya pendengaran yang disebabkan oleh sumbatan pada saluran tuba eustachius yang mengakibatkan otitis media efusi. Keluhan tersebut pada

keadaan normal jarang terjadi pada populasi dewasa, sehingga kondisi ini dapat menjadi tanda kemungkinan ke arah KNF. Oleh karena itu, pemeriksaan nasofaring dapat dilakukan apabila didapatkan otitis media yang tidak membaik dalam jangka waktu 2-3 minggu pada pasien dewasa. Keluhan telinga lainnya dapat berupa tinitus unilateral dan otalgia akibat infiltrasi tumor ke saraf glossofaringeus. (Chua D.T.T, et al., 2014)

Nyeri kepala dan keluhan yang berhubungan dengan keterlibatan intrakranial merupakan tanda bahwa penyakitnya telah mencapai stadium lanjut. Saraf kranialis yang paling sering terlibat adalah saraf V dan VI yang memberikan keluhan parestesia atau baal pada wajah dan diplopia. Saraf kranialis lain yang dapat terlibat adalah saraf III, namun kelumpuhan saraf ini tidak dapat terjadi tanpa gangguan saraf V dan VI. Keterlibatan saraf kranialis IX, X, XI dan XII dapat muncul pada KNF lokal lanjut. Gejala pada kasus yang lanjut di antaranya trismus, disfagia, dan proptosis. Trismus terjadi akibat infiltrasi pada otot pterygoid. (Lo S.S et al, 2010)

5. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis sistematis, pemeriksaan fisis THT, *distress screening*, pemeriksaan nasopharyngoskopy, radiologi yang meliputi foto polos, CT-Scan nasofaring axial reformat coronal dan atau MRI untuk melihat massa tumor, sedang untuk melihat adanya metastasis jauh, dapat diketahui

melalui pemeriksaan foto toraks, *bone survey*, USG abdomen dan PET Scan (NCCN, 2020).

Pemeriksaan patologi dapat berupa pemeriksaan sitologi; biopsi sikatan (*brush*) atau histopatologi dengan melakukan biopsi nasofaring dengan atau tanpa bantuan endoskop. Pemeriksaan serologis yaitu dengan mendeteksi antibodi yang dihasilkan oleh EBV, pemeriksaan lain meliputi pemeriksaan fungsi bicara dan menelan, pemeriksaan keadaan nutrisi pasien, pemeriksaan gigi, mata, dan tes hormonal (NCCN, 2020).

6. Histopatologi

Menurut WHO (2017) dalam (Shah et al, 2020), dibagi atas 3 tipe:

- a. Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi / *Keratinizing Squamous Cell Carcinoma* (WHO tipe I).

Tipe ini mempunyai sifat pertumbuhan yang jelas pada permukaan mukosa nasofaring. Sel kanker dapat berdiferensiasi baik sampai sedang dan menghasilkan relatif cukup banyak bahan keratin baik di dalam sitoplasma maupun di luar sel. Sebanyak 25% KNF merupakan karsinoma tipe I di Amerika Serikat, namun hanya 1-2% di populasi endemik (Lin et al, 2016).

- b. Karsinoma sel skuamosa non keratinisasi / *Non Keratinizing Carcinoma* (WHO tipe II)

Tipe ini dibagi lagi menjadi berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi.

Tipe berdiferensiasi ini menunjukkan diferensiasi sedang dan

sebagian lainnya dengan sel yang lebih kearah diferensiasi baik. Sel-sel ganas tersusun *stratified* atau berimpitan menyerupai gambaran pada karsinoma sel transisional, sedangkan tipe tidak berdiferensiasi ini mempunyai gambaran patologi yang sangat heterogen, sel ganas berbentuk *syncytial* dengan batas sel yang tidak jelas.

c. Basaloid squamous cell carcinoma (WHO tipe III)

Merupakan tipe histologis KNF yang jarang didapatkan. Tipe histologis KNF WHO tipe II dan WHO tipe III memiliki kecenderungan untuk metastasis lebih tinggi daripada WHO tipe I. Di sisi lain, WHO tipe II dan WHO tipe III memiliki derajat radiosensitivitas lebih tinggi sehingga mempunyai prognosis yang lebih baik (Sharif,2020)

7. Penentuan Stadium

Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan - dengan menggunakan sistem TNM. Penentuan stadium dilakukan berdasarkan atas kesepakatan antara UICC (*Union for International Cancer Control*) dan AJCC (*American Joint Committee On Cancer*) pada tahun 2018. Penentuan stadium merupakan suatu penilaian yang mampu mendeskripsikan seberapa jauh kanker telah menyebar. Hal-hal yang menjadi pertimbangan dalam staging adalah ukuran tumor/lesi primer, seberapa dalam penetrasi tumor tersebut, invasi terhadap organ sekitarnya, luas penyebaran ke kelenjar getah bening regional, serta

organ yang berada jauh dari tumor primer yang ikut terkena kanker (apabila ada). Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan dengan menggunakan sistem TNM.

Untuk KNF pembagian TNM sebagai berikut, berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018* :

Tabel 1. Pembagian TNM berdasarkan Merican Joint Committee on Cancer (AJCC, 2018)

Tumor primer (T)

T1	tumor terbatas di nasofaring atau meluas ke orofaring
T2	tumor dengan perluasan ke daerah parafaring dan ata infiltrasi pterygoid medial, pterygoid lateral dan atau otot prevertebralis
T3	tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak, struktur pterygoid dan/atau sinus paranasal
T4	tumor dengan perluasan intrakranial dan/atau terlibatnya saraf kranial, hipofaring, orbita, atau perluasan ke fossa infratemporal/ ruang masticator dan atau infiltrasi diluar permukaan lateral otot pterygoid lateral

KGB Regional (N)

N1	metastase kelenjar getah bening leher unilateral dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang, di atas batas caudal kartilago krikoid, dan/atau unilateral atau bilateral kelenjar getah bening retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang
N2	metastase kelenjar getah bening bilateral dengan diameter 6 cm atau kurang, di atas batas bawah kartilago krikoid

N3	diameter terbesar lebih dari 6 cm, metastase kelenjar getah bening unilateral atau bilateral diatas batas bawah kartilago krikoid
----	---

Metastasis jauh (M)

M0	tidak ada metastase jauh
M1	ada metastase jauh

Berdasarkan TNM tersebut di atas, stadium penyakit dapat ditentukan:

STADIUM	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Setiap T	N3	M0
Stadium IV B	Setiap T	Setiap N	M1

Stadium I dan II merupakan stadium awal dari KNF, sedangkan stadium III dan IV merupakan stadium lanjut dari KNF.

8. Penatalaksanaan

Karsinoma nasofaring berdasarkan lokasi anatominya relatif tidak dapat diakses dengan reseksi bedah kuratif, umumnya dikelola dengan pengobatan non-bedah. Selain itu, tumor ini sangat responsif terhadap radioterapi dan kemoterapi. Dengan demikian kombinasi kemoterapi dan radioterapi tetap menjadi pilihan pengobatan definitif awal. (Shah et al, 2020) Sampai saat ini terapi utama Karsinoma nasofaring (KNF) adalah radioterapi, tetapi persoalannya sampai saat ini yang timbul adalah angka kekambuhan KNF pasca radioterapi masih cukup tinggi, sekitar antara 18% - 45% didapatkan data bahwa antara 80%-90% KNF stadium awal yang dilakukan radioterapi terjadi remisi komplit, tetapi angka keberhasilan hidup selama 5 tahun pada KNF stadium lanjut hanya mencapai 10% - 40%, dan apabila sudah didapatkan metastasis jauh 85% akan meninggal pada tahun pertama (Kadir et al., 2018)

Pilihan terapi awal KNF terutama didasarkan pada stadium kanker. Pada stadium T1N0M0 dapat diberikan pemberian radioterapi, dosis yang diberikan sebesar 66- 70 Gy dan 56 Gy, pemberian radiasi dosis tinggi maupun dosis rendah bila didapatkan sel kanker pada kelenjar getah bening. Pada stadium T1N1-3; T2-4, N0-3, M0 pilihan terapi meliputi uji klinis dimana diperlukan lebih banyak penelitian untuk mempelajari

pengobatan mana yang terbaik, kemoradioterapi konkuren diikuti kemoterapi adjuvant atau kemoterapi induksi diikuti dengan kemoteradioterapi sistemik ataupun kemoradioterapi konkuren tanpa kemoterapi adjuvant. Cisplatin adalah obat yang paling sering digunakan dengan terapi radiasi. Kemoradioterapi mencapai hasil yang lebih memuaskan dibandingkan dengan hanya memberikan terapi radioterapi saja. Pada stadium T1-4, No-3, M1 pilihan pengobatan meliputi kemoterapi kombinasi yang diikuti dengan radioterapi atau kemoterapi konkuren dan adjuvant. Untuk kanker metastasis jauh, terapi sistemik adalah pengobatan yang umum. Cisplatin atau carboplatin merupakan regimen yang biasa diberikan. Regimen berikut dapat menjadi pilihan (NCCN,2020):

Tabel 2. Pilihan regimen kemoterapi menurut NCCN 2020

<p>Kemoterapi induksi dan kemoradiasi: Doxitaxel, cisplatin dan 5-FU Cisplatin dan 5-FU Cisplatin, epirubicin, dan paclitaxel Doxitaxel dan cisplatin</p> <p>Regimen kemoradiasi: Cisplatin atau carboplatin sering digunakan setelah pemberian kemoterapi induksi</p>
<p>Kemoradiasi dan kemoterapi adjuvant: Regimen kemoradiasi : cisplatin Regimen adjuvant : cisplatin dan 5-FU ataupun carboplatin dan 5-FU</p>

Terapi radiasi dan pembedahan mungkin bukan pilihan pengobatan. Ini sering terjadi pada kanker dengan metastasis. Sebaliknya, terapi sistemik dapat digunakan. Jenis terapi sistemik meliputi kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi (NCCN,2020)

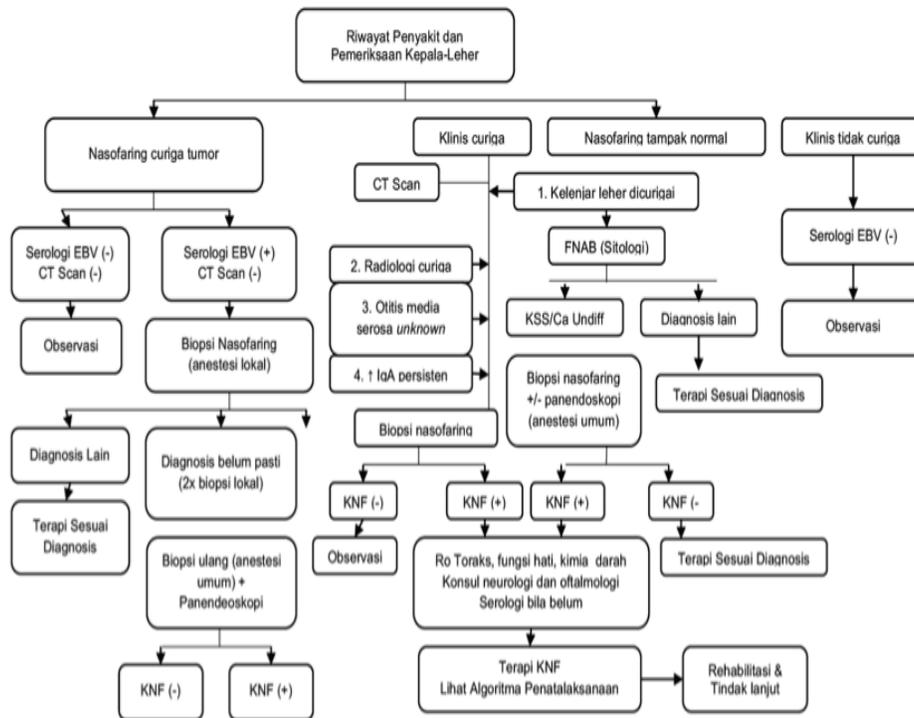
Regimen lini pertama meliputi, regimen kombinasi seperti cisplatin dan gemcitabin, cisplatin dan 5-FU, (cisplatin atau carboplatin) dan docetaxel, (cisplatin atau carboplatin) dan paclitaxel, carboplatin dan cetuximab. Regimen tunggal meliputi cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, 5-FU, methotrexate, gemcitabine, dan capecitabine. *Second-lineregimens* meliputi nivolumab untuk kasus rekuren atau kasus metastasis *non keratinizing cancer*, pembrolizumab untuk kasus rekuren atau metastasis dengan PD-L1 positif (NCCN,2020)

Diseksi leher dapat dilakukan apabila pada penilaian klinis tidak ditemukan adanya tanda kanker akan tetapi pada CT atau MRI menunjukkan tanda-tanda kanker akan tetapi sebelumnya dilakukan FDG-PET (NCCN,2020)

Setelah dilakukan terapi pada KNF, perawatan selanjutnya yang penting untuk dilakukan adalah *follow-up* yang meliputi dilakukan pencitraan berupa CT atau MRI serta pemeriksaan Epstein- Barr virus pada tahun pertama setelah terapi yakni setiap 1 sampai dengan 3 bulan, tahun ke-dua setelah terapi yakni setiap 2 sampai dengan 6 bulan, tahun

ke-tiga sampai ke-lima setelah terapi yakni setiap 4 sampai dengan 8 bulan, tahun ke-enam setiap 12 bulan (NCCN, 2020).

Tabel 3. Diagnosis dan tatalaksana karsinoma nasofaring (Kemenkes RI,2015)



B. PD-1/PD-L1

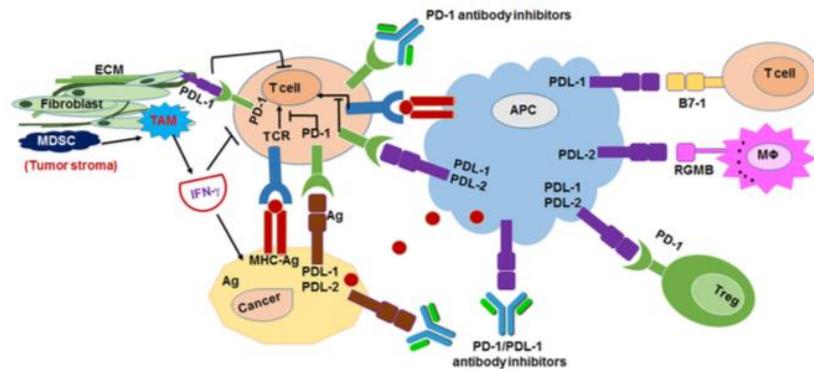
1. Definisi

PD-1 (CD279) merupakan protein transmembran, anggota famili reseptor CD28/CTLA-4/ICOS CD28 pertama kali diidentifikasi pada tahun 1992. Pengkodean gen PD-1 (*pdc1*) terletak pada kromosom 2 PD-1 sebagai anggota superfamili B7-CD28 memiliki 15% kesamaan dengan urutan asam amino dengan CD28, 20% denganterkait limfosit

T sitotoksik antigen(CTLA4) dan 13% dengan costimulator sel T yang diinduksi . PD-1 adalah protein transmembran 55-kDa dengan 288 asam amino dari keluarga B7-CD28, yang memiliki domain N-terminal ekstraseluler (IgV-Like), domain permeabel membran dan ekor sitoplasma yang memiliki dua basa tirosin di N-terminal dan C-terminal. *Immune checkpoint* PD-1 (CD279) diekspresikan pada berbagai jenis sel, antara lain sel T, B, sel dendritik, makrofag, dan *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL). PD-1 juga diregulasi pada permukaan sel T yang terus-menerus terpapar antigen dan merupakan salah satu penanda sel T yang kelelahan (Alsaab, 2017). Pada tahun 1992, Tasuku Honjo menemukan protein PD-1. Honjo melakukan penelitian yang intensif terhadap protein tersebut, dan hasilnya menunjukkan bahwa PD-1 ini berperan sebagai rem terhadap sel-T (Kresno, 2018).

Setelah PD-1 mengikat ligan, sel imun aktif dihambat. Dua ligan PD-1 yang diketahui adalah PD-L1 (juga disebut CD279 dan B7-H1) dan PD-L2 (juga disebut CD273 dan B7-DC), yang termasuk dalam keluarga B7 (Sanmamed & Chen, 2014). Gen penyandi PD-L1 terletak di lokasi kromosom 9p24. PD-L1 adalah glikoprotein 33-kDa yang melewati membran Tipe 1 dengan 290 asam amino, yang memiliki domain seperti Ig dan IgC di wilayah ekstraselulernya. PD- 1 merupakan regulator negatif dari sel T yang membatasi aktivitas sel T dalam berbagai stadium respons imun, apabila ia berinteraksi dengan ligan PD-L1 dan

PD-L2. Bila terikat pada ligan melalui aktivitas fosfat, PD-1 menghambat jalur sinyal kinase yang dalam keadaan normal berujung pada aktivasi sel T. PD-1 dianggap menghambat fase efektor aktivitas sel T dalam jaringan dan tumor. (Kresno,2018)



Gambar 1. Immune Checkpoint PD-1(Alsaab ,2017)

PD-1 diekspresikan pada sel T teraktivasi. Interaksi antara PD-1 dengan PD-L1 dan PD-L2, merupakan proses yang kompleks dan terjadi melalui beberapa tahapan respons imun. Sebagai ilustrasi dalam gambar 1 diperlihatkan interaksi awal dalam kelenjar limfe dimana PD-L1/PD-L2 pada antigen presenting cell (pada gambar berupa sel DC) secara negatif mengatur aktivitas sel T melalui PD-1 dan melalui interaksi antara PD-1 dengan B7. Jalur PD-1 juga penting dalam lingkungan mikro dimana PD-L1 yang diekspresikan pada tumor

berinteraksi dengan PD-1 pada sel T yang berakibat supresi fungsi sel T efektor (Kresno, 2018).

PD-1 merupakan glikoprotein transmembran monomerik tipe1 terdiri dari 268 asam amino. Kebanyakan diekspresikan pada sel T yang teraktivasi namun juga dapat dideteksi pada sel lainnya seperti sel B dan sel natural killer (NK) setelah induksi. (Kresno, 2018). Struktur PD-1 terutama terdiri dari daerah ekstraseluler yang terdiri dari urutan sinyal yang lebih tinggi dan struktur immunoglobulin seperti V (IgV), daerah transmembran hidrofobik dan daerah intraseluler. (Ran X, 2018)

PD-1 memiliki dua ikatan yaitu PD-L1 (CD274, B7-H1) dan PD-L2 (CD273, B7-DC) yang merupakan anggota keluarga protein B7-CD28. PD-L1 diekspresikan pada sel tumor namun juga tampak pada permukaan tipe sel lain termasuk sel T, sel B, sel dendritik, makrofag, stem sel mesenkimal, epitelial, endothelial, dan jaringan lemak. PD-L2 secara tipikal diekspresikan setelah stimulasi sitokin interferon- γ (IFN γ), disekresi dengan mengaktivasi sel T. (Zerdes, 2018).

IFN- γ yang disekresikan oleh sel TCD8 menyebabkan peningkatan regulasi PD-L1 pada sel kanker ovarium, yang berhubungan dengan perkembangan penyakit. Penghambatan reseptor IFN- γ 1 (IFNGR1) dapat mengurangi ekspresi PD-L1 melalui jalur MEK/extracellular signal-regulated kinase (MEK/ERK) dan MYD88/TRAF6 pada model tikus leukemia myeloid akut (AML). Protein

kinase D isoform 2 yang diinduksi oleh IFN- γ merupakan faktor penting dalam regulasi PD-L1. Penghambatan aktivitas PKD2 menghambat ekspresi PD-L1 dan meningkatkan respons imun antitumor yang kuat. Sel NK meningkatkan ekspresi PD-L1 pada permukaan sel tumor melalui sekresi IFN- γ melalui jalur JAK1, JAK2, dan STAT1. Studi yang dilakukan pada sel melanoma menunjukkan bahwa IFN- γ yang disekresikan oleh sel T melalui jalur JAK1/JAK2-STAT1/STAT2/STAT3-IRF1 dapat mengatur ekspresi gen PD-L1. Tampaknya sel T dan NK mensekresi IFN- γ , yang pada gilirannya menginduksi ekspresi PD-L1 pada permukaan sel target termasuk sel tumor (Salmaninejad, 2018)

Axis PD-1/PD-L1 berperan penting pada regulasi imunitas sel T dan telah ditunjukkan berpengaruh terhadap autoimun dan infeksi. Interaksi PD-1/PD-L1 khas sebagai *immune checkpoint* karena pengaruhnya pada pengaturan respon imun terhadap antigen tumor. Bersama dengan protein 4 sitotoksik limfosit T (CTLA4, CD152), memodulasi aktivasi sel T menyebabkan gangguan immunosurveillance. (Zerdes, 2018)

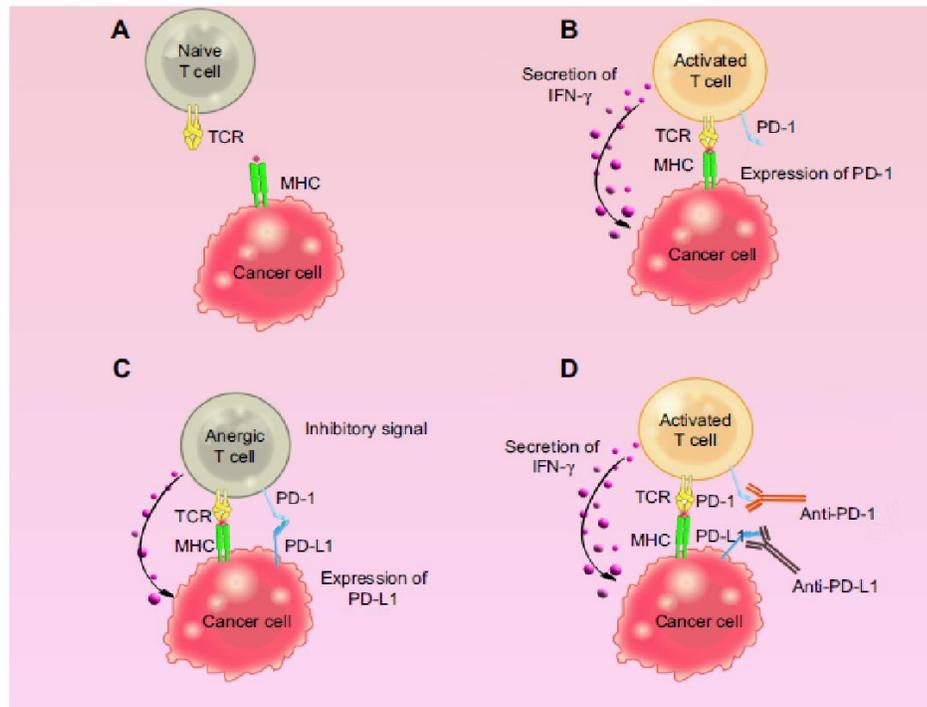
Aktivasi sel T melibatkan dua model sinyal, pertama dari reseptor sel T (TCR) yang mengenali antigen sepanjang kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) tampak pada permukaan APC. Sinyal kedua mencakup interaksi stimulasi antara CD28 pada permukaan sel

T dan CD80 (B7.1) atau CD86 (B7.2) pada permukaan APC.(Zerdas, 2018).

2. Fungsi Imun PD-1/PD-L1

Ikatan PD-1 dan ikatannya PD-L1 menyebabkan inhibisi aktivasi dan respon sel T, melalui mekanisme yang melibatkan blok proliferasi, induksi apoptosis, dan regulasi diferensiasi sel T dan juga inhibisi imun. Blok axis PD-1/PD-L1 dengan antibodi monoklonal mewakili target dari imunoterapi kanker. (Zerdas, 2018)

Struktur PD-L1 dan PD-L2 terutama terdiri dari daerah ekstraseluler yang terdiri dari struktur seperti Ig-V dalam seri dan struktur immunoglobulin konstan seperti daerah transmembran hidrofobik dan wilayah intraseluler dengan ujung sitoplasma yang pendek. Daya tarik daerah ekstraseluler PD-L1 dengan PD-1 lebih rendah dibanding daerah ekstraseluler PD-L2. Namun, daerah ekstraseluler PD-L1 juga dapat berikatan dengan daerah ekstraseluler B7-A (CD80). PD-L2 diekspresikan hanya pada aktivasi makrofag dan dendrit, oleh sebab itu hanya beberapa penelitian yang sudah dilakukan pada PD-L2. Penekanan pada review ini adalah PD-L1.(Ran X, 2018)



Gambar 2. Mekanisme adaptif resistensi imun pada blokade alur PD-1/PD-L1 (Ran-X, 2018)

(A) Sel T baru di sekeliling sel kanker dikumpulkan (B) TCR dikenali dan diaktivasi sel T dengan MHC, selain itu mereka menginduksi sel T untuk mengekspresikan PD-1 dan sekret IFN (C) kadar lokal IFN meningkat untuk menginduksi ekspresi PD-1 pada sel kanker. PD-L1 dan sel T mengekspresikan PD-1 dikenali dan menghasilkan sinyal penghambat, dan akibatnya aktivasi sel T kehilangan aktivitasnya (D) aplikasi obat antibodi PD-1/PD-L1 memblok alur sinyal PD-1/PD-L1 dan menghilangkan sinyal inhibitor, mengizinkan sel T untuk menyerang sel tumor.(Ran X, 2018)

3. Pola ekspresi dan mekanisme antitumor PD-1/PD-L1 dan bentuknya pada HNSCC

A. Pola ekspresi PD-1/PD-L1

PD-1 diekspresikan dengan aktivasi sel T setelah induksi oleh reseptor antigen sel T dan reseptor sitokin. PD-1 juga diekspresikan pada kadar rendah sel T negatif ganda di timus ($CD4^-CD8^-$), mengaktivasi natural killer sel T, sel B, monosit, dan sel Langerhans' immatur. Transkripsi PD-1 pada sel T membutuhkan translokasi nuklear dari faktor nuklear dari aktivasi sel T (NFAT) juga mengikat NFATc1 (NFAT2) terhadap promotor PDCD1. (Ran X, 2018)

PD-L1 diekspresikan secara kontinyu pada kadar rendah sel antigen-presenting (APCs) dan berbagai macam sel tipe non-hematopoetik, termasuk sel endotelial vaskuler, sel islet pankreatik, dan sel pada daerah kekebalan imun (seperti plasenta, testis dan mata). sitokin inflamasi seperti interferon tipe I dan II juga merupakan faktor tumor α dan faktor pertumbuhan endotelial vaskuler dapat mengurangi ekspresi PD-L1. (Ran X, 2018)

Sel tumor meningkatkan regulasi ekspresi PD-L1 dengan 4 mekanisme. Mekanisme pertama adalah aktivasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), protein kinasi aktivasi mitogen, phosphoinositide 3-kinase (PI3K-Akt atau Janus kinase 2/transduser dan

aktivator transkripsi alur signaling 1), meningkatkan ekspresi STAT3 dan faktor transkripsi faktor 1 yang menginduksi hipoksia dapat meningkatkan regulasi ekspresi PD-L1. Mekanisme kedua adalah penegasan pengkodean gen PD-L1 (9p24.1). Mekanisme ketiga adalah induksi EBV, kanker gaster, dan kanker nasofaringeal EBV+ dapat menyebabkan ekspresi tinggi PD-L1 walaupun tanpa penegasan gen 9p24.1. namun, apakah itu HPV positif pada HNSCC tidak berhubungan dengan ekspresi PD-L1, mekanisme terakhir adalah epigenesis. Beberapa RNA mikro (miR-34a, miR0200, miR-513, dan miR-570) memiliki hubungan negatif dengan ekspresi PD-L1. Lingkungan mikro tumor, efek stimulasi faktor inflamasi juga dapat mengurangi ekspresi PD-L1, dimana interferon- γ merupakan faktor stimulasi terpenting. (Ran X, 2018)

B. Mekanisme antitumor PD-1/PD-L1

Aktivasi lengkap sel T tergantung dengan regulasi sistem dual sinyal. Sinyal pertama diantar oleh ikatan spesifik antara reseptor sel T dan kelas kompleks histokompabiliti mayor yang disebut pengenalan antigen sel T. Sinyal kedua datang dari stimulasi molekul yang disebut sinyal yang dimediasi oleh interaksi antara ekspresi APC stimulasi molekul dan respon reseptor atau ikatan permukaan sel T. Contohnya, CD-28/B7 merupakan molekul stimulasi positif yang penting. Untuk memastikan sel T tidak terlalu distimulasi, ada molekul stimulasi negatif yang meregulasi alur sinyal sel T dan terutama terdiri dari

proteiner 4 sitotoksik terkait limfosit T (CTLA4)-B7 dan alur sinyal PD-1/PD-L1. Setelah PD-1 dan PD-L1 mengikat satu sama lain pada sel T yang teraktivasi, tirosin dalam domain struktur ITSM dari PD-1 mengalami phosphorylation, yang menyebabkan dephosphorylation dari protein kinase tepi Syk dan PI3K. Mekanisme ini menyebabkan inhibisi aktivasi channel tepi seperti Akt dan ERK. Akhirnya, inhibisi transkripsi dan translasi gen dan sitokin membutuhkan aktivasi sel T yang menyebabkan regulasi aktivitas sel T. Setelah invasi oleh sel tumor, channel signal ini digunakan untuk menghambat aktivasi sel T juga untuk menghindari serangan sistem imun. Inhibitor titik imun telah diteliti, dan yang paling sering digunakan secara luas adalah antibodi monoklonal CTLA-4, PD-1, dan PD-L1. Efek anti tumor terlihat dari inhibisi aktivitas titik imun, blokade imunosupresi pada lingkungan mikro tumor, dan reaktivasi respon imun sel T terhadap tumor (gambar 1). (Ran X, 2018).

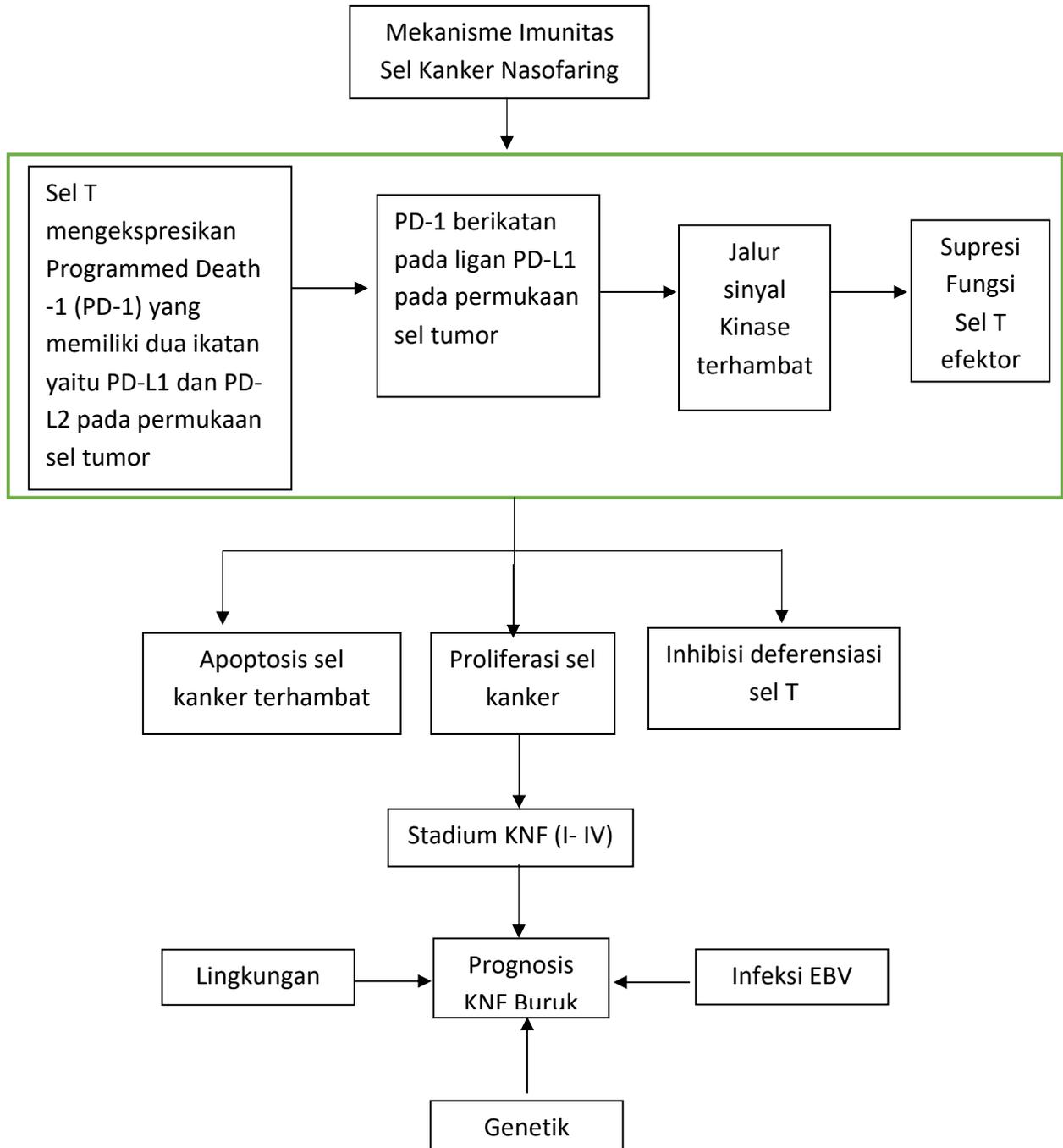
C. Bentuk ekspresi PD-1/PD-L1 pada HNSCC

Peningkatan ekspresi PD-1/PD-L1 pada lingkungan mikro HNSCC bebas dari status HPV. Yu et al melakukan meta analisis terhadap 18 data dari ekspresi gen HNC dan disimpulkan bahwa jumlah cetakan DNA CD274 (gen yang mengkode PD-L1) dan CD279 (gen yang mengkode PD-1) dan juga ekspresi mRNA pada gen ini,

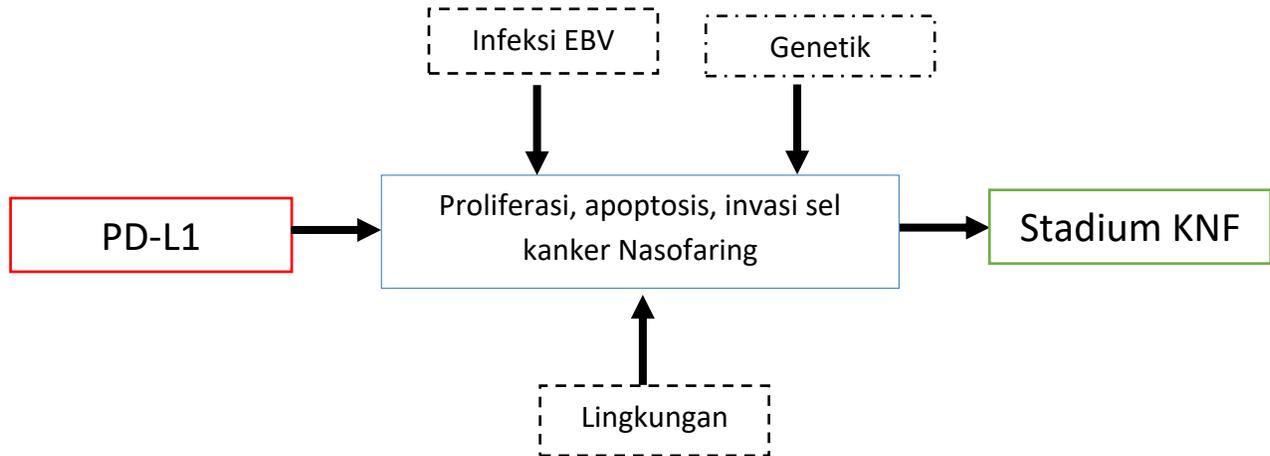
meningkat secara signifikan pada HNSCC ($p < 0,05$). Juga, melalui analisis perbandingan HNSCC dan mukosa normal, ekspresi PD1-1/PD-L1 pada sel tinggi pada lingkungan mikro HNSCC namun tidak ada perbedaan jelas pada sub kelompok HPV+ ($n=12$) atau HPV- ($n=74$). (Ran X, 2018)

Pada lingkungan mikro tumor, PD-L1 diekspresikan namun tidak hanya pada sel imun yang terkait pada lingkungan mikro namun juga pada tumor sitomembran dan sitoplasma. Lyford-Pike et al membandingkan jaringan tonsil non kanker HPV+ dengan jaringan kanker HNSCC dan menyimpulkan bahwa pada tingkat sel, ekspresi lokal PD-L1 ada dalam kript tonsiler bagian dalam, tempat infeksi awal HPV dan asal dari HPV-HNSCC. PD-L1 pada sel tumor diekspresikan terutama pada membran (permukaan sel dan sebagian di sitoplasma.) (Ran X, 2018)

Kerangka Teori



Kerangka Konsep



Keterangan:

 : Variabel independen

 : Variabel dependen

 : Variabel antara

 : Variabel eksternal

Alur Penelitian

