

**TESIS**

**PERBANDINGAN RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT SEBELUM DAN  
SETELAH KEMOTERAPI PADA KARSINOMA NASOFARING  
BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI**

**Disusun dan diajukan oleh**

**AKSIMITAYANI**

**C103216204**



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

**PERBANDINGAN RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT SEBELUM DAN  
SETELAH KEMOTERAPI PADA KARSINOMA NASOFARING  
BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI**

Karya Akhir

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

**AKSIMITAYANI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG**

**TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**PERBANDINGAN RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT SEBELUM DAN  
SETELAH KEMOTERAPI PADA KARSINOMA NASOFARING  
BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI**

Disusun dan diajukan oleh

**AKSIMITAYANI**

**Nomor Pokok C103216201**

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 1 Maret 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp. T.H.T.K.L.(K), M. Kes  
NIP. 19620523 1989031001

Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp. T.H.T.K.L.(K)  
NIP. 19710303 2005021005

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp. T.H.T.K.L.(K)

NIP. 196202211988032003



Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed.

NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aksimitayani  
No. Pokok : C103216201  
Program Studi : Ilmu Kesehatan THTKL  
Jenjang : Spesialis-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya 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, Maret 2021

Yang menyatakan



## PRAKATA

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 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** 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.Muh.Fadjar Perkas, Sp.T.H.T.K.L(K)** yang di tengah kesibukannya sebagai masih memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** sebagai dosen pembimbing statistik yang senantiasa membimbing dan memberikan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Karya Akhir 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. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.K.L(K),FICS dan Dr. dr. Masyita Gaffar Sp.T.H.T.K.L(K).**

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. Bapak 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.Muh Fadjar Perkasa,Sp.T.H.T.K.L(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L, **Dr. dr. Nani I. Djufri Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr.Azmi Mir'ah 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. Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan para direktur rumah sakit satelit atas kesediaannya memberikan kesempatan menjalani pendidikan di Rumah Sakit tersebut .
5. 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.
6. 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.
7. Kedua orang tua tercinta, Ibunda Yenni Gosal dan saudara saya yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan.
8. Akhirnya dari lubuk hati terdalam penulis ucapkan terima kasih kepada suami tercinta Adhyatma Azhar Darwis, SE dan anak saya Faeyza Alaric Adhyatma, 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.
9. Sahabat-sahabat seperjuangan PPDS T.H.T.K.L FK UNHAS terutamadr. Nanda mayasari, dr.Rahmat hidayat, dr. Joy L. Tobing, dr. Rifa septian, dan dr .Mariska Regina, Terimakasih atas dukungan moril dan bantuannya selama ini, hingga dapat menyelesaikan karya akhir

10. 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, Maret 2021



Aksimitayani

## ABSTRAK

**AKSIMITAYANI.** *Perbandingan Rasio Trombosit Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi pada Karsinoma Nasofaring Berdasarkan Gambaran Histopatologi* (dibimbing oleh Abdul Kadir dan Muhammad Fadjar Perkasa).

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan rasio trombosit limfosit (PLR) pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi berdasarkan tipe histopatologi.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort. Penyampelan menggunakan metode konsekutif. Terdapat 44 pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi selama tiga siklus, di antaranya 21 pasien dengan KNF tipe-II dan 23 pasien dengan KNF tipe-III.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada rerata PLR sebelum dan setelah menjalani kemoterapi tiga siklus pada KNF tipe- III ( $p=0,023$ ), tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada KNF tipe-II ( $p=0,131$ ). Kemampuan prognostik PLR prakemoterapi KNF tipe-II dalam menilai progresivitas penyakit didapatkan sebagai prognostik yang baik (AUC 0,763), nilai sensitivitas 100,0% dan nilai spesifitas 73,68%, sedangkan kemampuan prognostik PLR prakemoterapi KNF tipe-II dalam menilai progresivitas penyakit didapatkan sebagai prognostik yang sangat baik (AUC 0,881), nilai sensitivitas 100,0% dan nilai spesifitas 76,19%. Penurunan PLR didapatkan setelah kemoterapi siklus ke-3 yang signifikan pada KNF tipe-III dibandingkan pada KNF tipe-II. Hal ini kemungkinan dikarenakan penggunaan regimen terapi cisplatin yang lebih respon terhadap KNF tipe-III. Juga nilai PLR pada KNF tipe-III sebelum menjalani kemoterapi dapat dijadikan sebagai prediktor dalam menilai progresivitas penyakit.

Kata kunci: PLR, KNF, histopatologi, kemoterapi, respon terapi



## ABSTRACT

**AKSIMITAYANI.** *Comparison of Platelet Lymphocyte Ratio (plr) before and after Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Based on Histopathology* (Supervised by Abdul Kadir and Muhammad Fadjar Perkasa)

The research aims to compare PLR in NPC patients before and after undergoing chemotherapy based on histopathological type.

This was an observational study with cohort design, using a consecutive sampling method. 44 NPC patients received chemotherapy for three cycles, including 21 patients with NPC type-2 and 23 patients with NPC type-3.

The results show that there are significant differences in the average PLR before and after undergoing three cycles of chemotherapy in NPC type-III ( $p=0.023$ ). At the same time, there are no statistically significant differences in type-II NPC ( $p=0.131$ ). Prognostic ability of NPC type-II pre-chemotherapy PLR in assessing disease progressivity obtains as an excellent prognostic (AUC 0.763), sensitivity value of 100.0%, and specificity value of 73.68%, while the prognostic ability of type-II NPC pre-chemotherapy PLR in assessing the progressivity of the disease is obtained as an excellent prognostic (AUC 0.881), sensitivity value of 100.0% and specificity value of 76.19%.

A significant decrease in lymphocyte platelet ratio (PLR) is obtained after the 3<sup>rd</sup> cycle of chemotherapy in NPC type-III compared to NPC type-II. This is likely due to the use of cisplatin therapy regimens that are more responsive to NPC type-III. Also, PLR value in NPC type-III before undergoing chemotherapy can be used as a predictor in assessing the progressivity of the disease.

**Keywords:** PLR, NPC, Histopathology, Chemotherapy, therapeutic response



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR ISTILAH	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	8
D. Hipotesis Penelitian	9
E. Manfaat Penelitian	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Karsinoma Nasofaring	11
1. Definisi	11
2. Anatomi	11
3. Epidemiologi	13
4. Etiologi	16
5. Histologi KNF	17
6. Manifestasi Klinis	20
7. Diagnosis	22
8. Stadium	23
9. Penatalaksanaan	26
a. Radioterapi	28
b. Kemoterapi	33

c. Kombinasi	48
B. Trombosit Dan Limfosit	59
C. Hubungan Proses Inflamasi Dengan Keganasan	65
D. Hubungan Trombosit Limfosit pada keganasan	67
E. Hubungan kemoterapi terhadap Trombosit Limfosit	72
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	76
A. Kerangka Teori	76
B. Kerangka Konsep	77
BAB IV. METODE PENELITIAN	78
A. Desain Penelitian	78
B. Tempat dan Waktu Penelitian	78
C. Populasi Penelitian	78
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	79
E. Perkiraan Besar Sampel	78
F. Kriteria Inklusi, Eksklusi	80
G. Ijin Subyek Penelitian	81
H. Cara Kerja	81
I. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	84
J. Metode Analisis	86
K. Skema Alur Penelitian	87
BAB V. HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN	88
A. Hasil penelitian	88
B. Pembahasan	103
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	117
A. Kesimpulan	117
B. Saran	117
DAFTAR PUSTAKA	118
LAMPIRAN	127

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Stadium karsinoma nasofaring	Hal. 26
Tabel 2	Rekomendasi penanganan KNF dari <i>Cancers of the Nasopharynx</i>	Hal. 28
Tabel 3	Follow-up Karsinoma Nasofaring	Hal. 59
Tabel 4	Fungsi Heterogen sel T	Hal. 63
Tabel 5	Distribusi & karakteristik pada populasi penelitian berdasarkan tipe KNF klasifikasi WHO	Hal. 89
Tabel 6	Perbandingan kadar Platelet, limfosit, leukosit dan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 2	Hal. 90
Tabel 7	Perbandingan kadar Platelet, limfosit, leukosit dan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 3	Hal. 92
Tabel 8	Perbandingan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi berdasarkan stadium, jenis terapi dan respon terapi pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 2	Hal. 94
Tabel 9	Perbandingan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi berdasarkan stadium, jenis terapi dan respon terapi pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 3	Hal. 96
Tabel 10	Karakteristik ROC pada PLR sebelum kemoterapi pada KNF	Hal 99
Tabel 11	Sensitifitas dan spesifisitas nilai RTL terhadap progressive disease pada KNF tipe 2	Hal 99
Tabel 12	Sensitifitas dan spesifisitas nilai PLR terhadap progressive disease pada KNF tipe 3	Hal. 100
Tabel 13	Hubungan PLR dengan Stadium klinis KNF tipe 2	Hal. 101
Tabel 14	Hubungan PLR dengan Stadium klinis KNF tipe 3	Hal. 102

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Potongan mid-sagital nasofaring dan struktur sekitar <i>(Wolden SL. 2001).</i>	Hal. 13
Gambar 2	Keratinizing Carcinoma	Hal 19
Gambar 3	Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma	Hal 19
Gambar 4	Thrombopoiesis	Hal 61
Gambar 5	Perjalanan menuju keganasan	Hal. 67
Gambar 6	Kurva ROC (Receiver operating characteristic) untuk nilai RTL (Platelet-limfosit ratio) pada KNF tipe 2	Hal. 99
Gambar 7	Kurva ROC (Receiver operating characteristic) untuk nilai RTL (Platelet-limfosit ratio) pada KNF tipe 3	Hal. 100

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	Perbandingan kadar Platelet, limfosit, leukosit dan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 2	Hal. 90
Grafik 2	Perbandingan kadar Platelet, limfosit, leukosit dan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 3	Hal. 92
Grafik 3	Perbandingan rerata Rasio Trombosit-limfosit (RTL) pre dan post kemoterapi pada KNF berdasarkan klasifikasi tipe histopatologi	Hal. 93
Grafik 4	Perbandingan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi berdasarkan stadium, jenis terapi dan respon terapi pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 2	Hal. 95
Grafik 5	Perbandingan Rasio Trombosit-limfosit (RTL) sebelum dan setelah 3 siklus kemoterapi berdasarkan stadium, jenis terapi dan respon terapi pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) tipe 3	Hal. 97

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Rekomendasi Persetujuan Etik	Hal. 127
Lampiran 2	Data Dasar Hasil penelitian	Hal. 128
Lampiran 3	Dokumentasi Penelitian	Hal. 129

## DAFTAR ISTILAH

AJCC	: <i>American Joint Committee On Cancer</i>
CR	: Complete Respons
CT	: <i>Computed Tomography</i>
COX 2	: <i>Cyklooksigenase 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
EDTA	: <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Imunosorbent Assay</i>
Gy	: <i>Gray</i>
GTV	: <i>Gross Tumor Volume</i>
IMRT	: <i>Intensity-Modulated Radiotherapy</i>
KGB	: Kelenjar Getah Bening
KNF	: Karsinoma Nasofaring
LGL	: <i>Large Granular Lymphocyte</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volime</i>
NET	: <i>Nekrolisis Epidermo Toksik</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>

NR	: <i>No Respons</i>
PD	: <i>Progressive Disease</i>
PDW	: <i>Platelet Distribution Width</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PLD	: <i>Potentially Lethal Damage</i>
PLT	: <i>Platelet Count</i>
PLR	: <i>Platelet Limfosit Ratio</i>
PLD	: <i>Potentially Lethal Damage</i>
PR	: <i>Partial Respons</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
RAD	: <i>Radiation Absorbed Dose</i>
RLM	: <i>Rasio Limfosit-Monosit</i>
RNL	: <i>Rasio Neutrofil-Limfosit</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RT	: <i>Terapi Radiasi</i>
RTL	: <i>Rasio Trombosit-Limfosit</i>
SCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SLD	: <i>Sublethal Damage</i>
TILs	: <i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i>
THT	: <i>Telinga Hidung Tenggorokan</i>
TNM	: <i>Tumor Nodul Metastase</i>

TPM-1 : *Tropomyosin alpha 1*

UICC : *Union Internastional Contre Cancer*

USG : *Ultrasonografi*

VAS : *Visual Analog Scale*

VEGF : *Vascular Endotelial Growth Factor*

WHO : *World Health Organization*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan karsinoma sel skuamosa non limfomatous yang terjadi di lapisan epitel nasofaring. Neoplasma ini menunjukkan berbagai tingkat diferensiasi dan sering terlihat pada recessus faringus (fossa Rosenmuller), posteromedial ke sisi medial dari ostium tuba Eustachius di nasofaring (*Tabuchi K., dkk, 2011 dan Kemenkes, 2013*).

Karsinoma nasofaring (KNF) umumnya ditemukan di Cina Selatan dan Asia Tenggara termasuk di Indonesia. Tingkat kejadian tahunan KNF adalah 20-30 per 100.000 orang di Cina Selatan dibandingkan dengan rata-rata dunia kurang dari 1 per 100.000 orang (Fung dkk, 2016). Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru. Berdasarkan GLOBOCAN 2012, sebanyak 87.000 kasus KNF muncul setiap tahunnya sedangkan angka mortalitas adalah 51.000 (*Kemenkes, 2013*). Sebagian besar datang berobat dalam stadium lanjut, sehingga hasil pengobatan dan prognosis menjadi buruk. Di RSUD Dadi dan RS.Dr.Wahidin Sudirohusodo selama periode 10 tahun (1990- 1999) ditemukan 274 (47,98%) kasus KNF dari tumor ganas kepala dan leher dengan perbandingan antara laki-laki dan wanita adalah 2,6:1. Dari data profil karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin

Sudirohusodo-Makassar, propinsi Sulawesi Selatan periode Januari 2004 sampai dengan Juni 2007 KNF merupakan 33% dari keganasan di bagian telinga, hidung dan tenggorok, (2000-2009) yaitu ditemukan 362 kasus (57,28%) dari tumor ganas kepala dan leher (*Kuhuwael,2010*) 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.

Penyakit ini mungkin muncul akibat interaksi antara infeksi Epstein-barr virus (EBV), faktor lingkungan dan faktor genetik (*Pastor M., dkk, 2018 dan Adham M., 2014*). Infeksi Epstein-Barr virus (EBV) memainkan peran penting dalam patogenesis KNF. Infeksi primer EBV umumnya terjadi pada awal kehidupan dan bersifat asimtomatik. Infeksi primer EBV yang berlanjut bermanifestasi sebagai infeksi mononukleosis yang merupakan infeksi oleh virus, bersifat *self limiting* namun sangat menular dengan karakteristik demam, sakit pada tenggorok dan kondisi tubuh yang lemah. *Epstein-Barr virus* menetap sepanjang kehidupan pada >95% populasi manusia dewasa yang

terinfeksi. Epstein-Barr virus dikontrol dengan sempurna oleh sistem imun namun sebagian kecil berkembang menjadi penyakit terkait, pada sebagian besar individu terutama dalam bentuk keganasan primer dari sel B dan sel epitel. Penelitian *in vitro* mendapatkan infeksi EBV yang menetap pada sel epitel menyebabkan sel epitel menjadi rentan terhadap paparan karsinogen lingkungan (*Dhingra PL dan Shruti D. 2014*).

Karsinoma nasofaring secara umum sensitif terhadap radioterapi, tapi untuk stadium lanjut diperlukan upaya untuk kombinasi modalitas terapi kanker yaitu baik secara kemoterapi berbasis platinum, yang dikombinasi dengan radioterapi (kemoradioterapi). Pemberian dapat secara kemoterapi *adjuvant* (pemberian kemoterapi diberikan setelah pasien dilakukan radioterapi), kemoterapi *neoadjuvant* (pemberian sitostatika lebih awal yang dilanjutkan pemberian radiasi), kemoterapi *concurrent* (pemberian diberikan bersamaan dengan radiasi). (*Santosa, 2009*).

Berdasarkan tipe histopatologi yang didapatkan dari pemeriksaan biopsi pada karsinoma nasofaring, WHO 2017 mengklasifikasikan karsinoma nasofaring ke dalam beberapa tipe, yaitu *keratinizing squamous cell carcinoma*, *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma* yang terbagi atas *differentiated subtype* dan *undifferentiated subtype*, serta *basaloid squamous cell carcinoma*. Dari banyak studi didapatkan bahwa tipe histopatologi

KNF terbanyak ialah *nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma undifferentiated subtype*. (Petersson BF, et al. 2017).

Pengklasifikasian karsinoma nasofaring berdasarkan tipe histopatologi sangat penting karena akan mempengaruhi tatalaksana dan prognosis pada pasien KNF. Setiap tipe histopatologi KNF diketahui akan memberikan respon yang berbeda terhadap radioterapi. *Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma*, baik *differentiated subtype* ataupun *undifferentiated subtype* bersifat radiosensitif sehingga radioterapi sangat disarankan dalam penatalaksanaan KNF jenis ini. *Keratinizing squamous cell carcinoma* bersifat radioresisten dan menyebabkan tatalaksananya menjadi lebih sulit dan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan KNF tipe lainnya. Prognosis pasien KNF ditentukan terutama dari temuan klinis, yaitu berdasarkan pada *Union International Contre le Cancer/American Joint Cancer Commite (UICC/AJCC) TNM staging system*. Prognosis pasien dengan KNF dapat sangat berbeda antara subkelompok yang satu dengan subkelompok yang lain. Penelitian tentang faktor-faktor yang dapat memengaruhi prognosis masih terus berlangsung hingga saat ini. Kebanyakan faktor-faktor prognosis bersifat genetik ataupun molekuler klinik.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inflamasi sistemik merangsang perkembangan dan metastasis tumor dengan cara menghambat apoptosis, merangsang angiogenesis dan kerusakan DNA. Indeks hematologi untuk kondisi inflamasi sistemik, seperti

jumlah leukosit, hitung monosit, jumlah trombosit, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), Rasio Limfosit-Monosit (RLM), dan Rasio Trombosit-Limfosit (RTL), telah ditemukan untuk menjadi faktor prognostik untuk pasien dengan Keganasan.

Berdasarkan hasil penelitian cen dan dkk tahun 2019, ditemukan bahwa peran rasio trombosit limfosit sebagai prognosis pada kelangsungan hidup pasien karsinoma nasofaring menunjukkan bahwa rasio trombosit limfosit meningkat jika dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk dan nilai RTL yang tinggi berhubungan dengan stadium (N) pada pasien KNF (*Cen dan Li. 2019*). Penelitian kong yew, dkk tahun 2017 menunjukkan bahwa ada perbedaan secara signifikan antara kelompok pasien KNF yang mengalami rekurensi dengan tidak rekurensi dengan rasio netrofil limfosit; kegagalan pengobatan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan nilai RNL yang tinggi (*Kong Yew, et al. 2018*). Peningkatan RNL dan RTL berhubungan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada pasien KNF berdasarkan penelitian Yang, tahun 2019 (*Yang S, et al. 2019*). Adanya hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), Rasio Limfosit-Monosit (RLM), dan Rasio Trombosit-Limfosit (RTL) dengan perkembangan dan metastasis Karsinoma Nasofaring (*Ye Lu, et al. 2018*), dimana semakin tinggi nilai rasio trombosit terhadap limfosit maka semakin buruk prognosisnya (*Akuntanto, 2014*).

Beberapa penelitian juga telah menyarankan bahwa trombosit memainkan peran penting dalam perkembangan kanker dan metastasis. Misalnya, trombosit yang aktif mendorong pertumbuhan sel kanker, abnormal angiogenesis, dan invasi. Sel-sel tumor cenderung beragregasi membentuk gumpalan dalam sirkulasi dengan adhesi homotipik antar sel-sel tumor itu sendiri dan adhesi heterotipik antara sel tumor dan trombosit. Agregasi trombosit dengan sel tumor mempromosikan sel tumor menjadi hidup lebih lama. Beberapa indeks pengukuran trombosit, seperti jumlah trombosit (RTL), berarti trombosit Volume (MPV), lebar distribusi trombosit (PDW), dan rasio trombosit limfosit (RTL). Pemeriksaan tersebut mudah dilakukan dan telah menunjukkan hubungannya dengan prognosis berbagai jenis kanker. Seperti pada penelitian Hartono dkk dimana didapatkan hasil bahwa Tindakan yang diberikan baik kemoterapi dan/atau operasi pada pasien karsinoma payudara memengaruhi proses hemopoetik (penurunan hitung neutrofil, trombosit, nilai NLR, nilai RTL) dan penurunan kadar CRP, serta peningkatan limfosit dan kadar albumin saat dibandingkan sebelum dan setelah diberikan perlakuan (*Hartono B, 2015*).

Limfosit merupakan komponen penting dari sistem imun adaptif, dan infiltrasi limfosit menunjukkan adanya respon imun seluler anti tumor yang efektif. Rendahnya nilai limfosit menandakan respon imun terhadap tumor yang buruk dan menunjukkan prognosis yang buruk pula (*Chen S, et al. 2016*). Sehubungan dengan keganasan, limfosit

menekan maturasi tumor. Rendahnya nilai hitung limfosit berhubungan dengan kondisi buruk dari pasien yang terkena kanker stadium lanjut.

Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa RTL merupakan faktor yang berpengaruh pada prognosis pasien karsinoma nasofaring berdasarkan gambaran histopatologi. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi rasio trombosit limfosit dengan gambaran histopatologi sebelum dan setelah kemoterapi pada karsinoma nasofaring.

## **B. Rumusan Masalah**

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

1. Bagaimana perbandingan nilai rasio trombosit limfosit pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III) ?.
2. Bagaimana perbandingan nilai rasio trombosit limfosit pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 berdasarkan stadium, respon terapi, dan regimen kemoterapi pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III) ?.
3. Berapa nilai cut off point dari nilai rasio trombosit limfosit sebelum menjalani kemoterapi pada tipe *Non-keratinizing carcinoma*

*Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III) ?.

4. Bagaimana hubungan nilai rasio trombosit limfosit dengan stadium pada pasien KNF sebelum menjalani kemoterapi selama 3 siklus pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III) ?.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengevaluasi perbandingan rasio trombosit limfosit sebelum dan setelah kemoterapi pada karsinoma nasofaring berdasarkan gambaran histopatologi.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Membandingkan nilai rasio trombosit limfosit pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III).
- b. Membandingkan nilai rasio trombosit limfosit pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 berdasarkan stadium, respon terapi, dan regimen kemoterapi pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III).
- c. Untuk menentukan nilai cut off point berdasarkan respon terapi pada pasien KNF sebelum menjalani kemoterapi pada tipe Non-

keratinizing carcinoma Differentiated (WHO tipe II) dan Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated (WHO tipe III).

- d. Menilai hubungan rasio trombosit limfosit dengan stadium pada pasien KNF sebelum menjalani kemoterapi pada tipe Non-keratinizing carcinoma Differentiated (WHO tipe II) dan Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated (WHO tipe III).

#### **D. Hipotesis**

1. Terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai rasio trombosit limfosit pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III).
2. Terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai rasio trombosit limfosit pada pasien KNF sebelum dan setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 berdasarkan stadium, respon terapi, dan regimen kemoterapi pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III).
3. Pasien dengan Nilai Rasio trombosit limfosit dibawah nilai cutt off point lebih respon terhadap terapi setelah menjalani kemoterapi siklus ke-3 pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III).

4. Terdapat hubungan antara nilai rasio trombosit limfosit terhadap stadium sebelum menjalani kemoterapi siklus ke-3 pada tipe *Non-keratinizing carcinoma Differentiated* (WHO tipe II) dan *Non-keratinizing carcinoma Undifferentiated* (WHO tipe III).

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Aspek pengembangan teori/ilmu
  - a. Hasil penelitian diharapkan dapat menambah khazanah informasi ilmiah mengenai nilai rasio trombosit limfosit terhadap terapi KNF berdasarkan stadiumnya.
  - b. Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan sebagai prediktor prognostik pasien karsinoma nasofaring.
  - c. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan, misalnya: 1) Penelitian multisenter untuk menguji validitas marker ini sebagai prognostik dan penanda luaran hasil terapi pasien, 2) Penelitian kohort tentang pengembangan biomarker hematologi sebagai marker prognostik survival pada KNF.
2. Aspek aplikasi

Nilai Rasio trombosit limfosit pada kadar tertentu dapat menjadi penanda bagi klinisi terhadap perburukan keadaan pasien KNF.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Karsinoma Nasofaring**

##### **1. Definisi**

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring merupakan karsinoma skuamosus sel (SCC). Neoplasma ini menunjukkan berbagai tingkat differensiasi dan sering terlihat pada recessus faringus (fossa Rosenmüller), posteromedial ke sisi medial dari ostium tuba Eustachius di nasofaring (*Tabuchi dkk, 2011 dan Kemenkes, 2013*).

KNF adalah bentuk berbeda dari kanker kepala dan leher yang membedakannya dari keganasan lain dari saluran aerodigestif atas dalam hal etiologi, epidemiologi, patologi, presentasi klinis, dan respon terhadap pengobatan (*Tabuchi dkk, 2011*). Karsinoma nasofaring (KNF) lazim ditemukan di Cina Selatan dan Asia Tenggara. Tingkat kejadian tahunan KNF adalah 20-30 per 100.000 orang di Cina Selatan dibandingkan dengan rata-rata di dunia kurang dari 1 per 100.000 orang (*Fung S dkk, 2016*).

##### **2. Anatomi**

Nasofaring adalah bagian dari faring, yang berada di belakang cavum nasi dan memanjang kebawah sejauh level *pallatum molle*. NP adalah ruangan kosong, saluran yang berisi udara. Dinding posterior

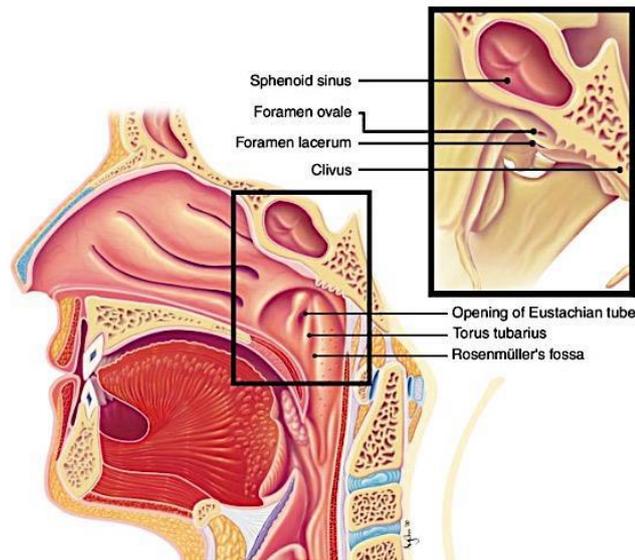
adalah sudut antara bagian atas basis cranii dan columna vertebra. Di anterior, NP berhubungan dengan cavum nasi melalui nares posterior atau choanae. Pada bagian bawah dari dinding anterior dibentuk oleh palatum molle. Dinding lateral dibentuk oleh m.constrictor superior. Ostium tuba eustachius terletak pada dinding lateral dari NP dan lateral recessus faringus atau fossa rossenmuller. Di area ini merupakan tempat bertemunya epitel skuamous dan silia. Yang disebut sebagai zona transisional dan besar kemungkinan dapat terjadi perubahan metaplastik dan neoplastik (*Adham M dkk, 2014*).

Telah disebutkan bahwa pintu masuk dari tuba eustachius bergantung pada kerja m.tensor veli palatina. Gangguan dari kerja otot ini oleh infiltrasi yang berhubungan dengan disfungsi tuba dan masalah pada telinga bagian tengah seperti kehilangan pendengaran, yang mana merupakan tanda awal dari KNF (*Adham M dkk, 2014*).

NP membentuk bagian dari cincin limfoid yaitu cincin waldeyer. Sistem drainase limfatik juga sangat luas. Limfatik nasofaring, termasuk adenoid dan ujung faring dari tuba eustachius, mengalir ke nodus cervical atas secara langsung atau tidak langsung melalui kelenjar getah bening retrofaringeal dan parafaringeal. Mereka juga mengalir ke rantai aksesorius spinal di segitiga posterior leher. Limfatik nasofaring juga dapat melintasi garis tengah untuk mengalir ke kelenjar getah bening kontralateral (*Dhingra dan Shruti, 2014*).

Jaringan kapiler padat di mukosa ada di seluruh faring dan memberi asal dari tiga kelompok utama batang kolum sub-mukosa. Ruang

retrofaringeal membutuhkan lebih banyak perhatian karena mengandung kelompok median dan lateral dari kelenjar getah bening retrofaringeal termasuk nodus rouviere. Pemahaman yang baik tentang sistem limfatik yang luas ini sangat penting dalam *staging* tumor dan penatalaksanaan penyebaran tumor (Adham M dkk, 2014).



**Gambar 1.** Potongan mid-sagital nasofaring dan struktur sekitar  
(Wolden SL. 2001).

Vaskularisasi nasofaring berasal dari arteria pharyngea 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 Trigemimus (N V).

Nasofaring mempunyai banyak pembuluh limfe terutama bagian atap dinding belakang (posterior) dan dinding samping (lateral), mempu

nyai 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 (*Dhingra dan Shruti, 2014*).

### **3. Epidemiologi**

KNF adalah keganasan yang relatif langka di sebagian besar daerah di dunia. Penyakit ini menyumbang 2% dari semua karsinoma sel skuamosa kepala dan leher (*Tabuchi dkk, 2011*). Karsinoma nasofaring lazim di Cina Selatan dan Asia Tenggara. Tingkat kejadian tahunan KNF adalah 20-30 per 100.000 orang di Cina Selatan dibandingkan dengan rata-rata dunia kurang dari 1 per 100.000 orang (*Fung S dkk, 2016*). Karsinoma nasofaring sangat jarang ditemukan di daerah Eropa dan Amerika Utara dengan angka kejadian di Eropa tahun 2012 adalah 0,4 kasus/100.000/tahun (di Spanyol, 0,5 kasus/100.000/tahun) (*Fung S dkk, 2016, Pastor dkk, 2018, Kemenkes, 2013*).

Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru (*Kemenkes, 2013*). Berdasarkan GLOBOCAN 2012, sebanyak 87.000 kasus KNF muncul setiap tahunnya (dengan 61.000 kasus baru terjadi pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan). Angka mortalitas 51.000 akibat KNF (36.000 pada laki-laki dan 15.000 pada perempuan). KNF terutama ditemukan pada pria usia produktif (perbandingan pasien pria dan wanita adalah 3:1) dan 60% pasien berusia antara 25 hingga 60 tahun (*Kemenkes, 2013*).

Insidensi KNF di Indonesia dilaporkan oleh *Soeripto (1998)* sebesar 3.9/100.000 populasi, sedangkan insidensi di Makassar propinsi Sulawesi Selatan, *Kuhuwael (2001)* melaporkan pada RSU Dadi dan RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo selama periode 10 tahun (1990-1999) ditemukan 274 (47,98%) kasus KNF dari tumor ganas kepala dan leher dengan perbandingan antara laki-laki dan wanita adalah 2,6:1. Sedangkan *Bastiana (2010)* melaporkan pada RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 10 tahun kedua (2000-2009) ditemukan 362 kasus (57,28%) dari tumor ganas kepala dan leher. Belum ditemukan secara pasti penyebab tingginya penderita laki-laki daripada perempuan pada kanker ini. Laki-laki mungkin cenderung lebih sering terpapar zat-zat karsinogen di lingkungan kerjanya dibanding perempuan sehingga lebih berisiko untuk menderita kanker (*Faiza s dkk, 2016*). Dari hasil penelitian Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Universitas Hasanuddin Makassar periode 2011-2019 didapatkan 286

pasien KNF. Distribusi berdasarkan jenis kelamin laki-laki 194 (68%) kasus dan perempuan 92 (32%) kasus.

KNF adalah tumor yang menarik karena distribusi penyakitnya sesuai ras dan geografik, dan merujuk pada peran genetik, sosial, dan lingkungan sebagai etiologi dari jenis tumor ini (*Adham M. dkk, 2012*). Sedangkan berdasarkan tipe histopatologi, yang terbanyak adalah *nonkeratinizing carcinoma, undifferentiated type* 75%, diikuti keratinizing SCC 13,64%, dan *nonkeratinizing carcinoma - differentiated type* 11,36% (*Faiza s dkk, 2016*).

#### **4. Etiologi**

Karsinoma nasofaring merupakan penyakit kompleks yang disebabkan oleh interaksi beberapa faktor: infeksi Epstein-Barr virus (EBV), faktor lingkungan, seperti asupan makanan diawetkan yang tinggi dan merokok, dan predisposisi genetik (*Pastor dkk, 2018, Adham M., 2014*). Infeksi Epstein-Barr virus (EBV) memainkan peran penting dalam patogenesis KNF. Transmisi virus ini adalah saliva, infeksi primernya terjadi saat usia anak dengan replikasi virus pada lapisan sel orofaring oleh infeksi laten limfosit B (target primer EBV). Virus Epstein-Barr berawal dari infeksi aktif (litik) dini, virus selanjutnya dapat bertahan dalam kondisi laten sampai direaktivasi akibat kondisi immunosupresi atau karena penyakit. Peningkatan titer *EBV-associated antigen* (terutama IgA), infeksi laten EBV diidentifikasi pada sel neoplastik pada semua kasus KNF, genom klonal EBV dideteksi pada karsinoma invasif

dan lesi displastik *high-grade* yang mendukung peran kritis EBV pada pathogenesis KNF di daerah endemis (*Fung dkk, 2016, Adham M., 2014*).

Faktor lingkungan dan kebiasaan makan juga dilaporkan berhubungan dengan KNF. Konsumsi ikan asin dari semenjak kanak-kanak telah berkorelasi dengan insidens tinggi kanker nasofaring pada komunitas nelayan di Hongkong. *N-nitrosodimethylamin* pada ikan asin, mungkin ditambah dengan defisiensi vitamin, kemungkinan besar bersifat karsinogen. Hazard pekerjaan seperti formaldehid, debu, partikel rokok dan hidrokarbon aromatik, telah diteliti sebagai faktor risiko dari kanker nasofaring (*Adham M., 2014, Wijaya, 2017*). Peran genetik diusulkan karena tingginya insidens KNF pada populasi *Cantonese* dan pasien dengan profil histokompatibilitas spesifik yang kompleks, seperti HLA-A2, HLA-B46, dan HLA-B58. AW19, BW46 dan B17 juga dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko sedangkan HLA-A11 berhubungan dengan penurunan risiko (*Adham M., 2014, Wijaya, 2017*).

## **5. Histologi KNF**

Nasofaring adalah ruang tubular yang terletak di dasar tengkorak. Merupakan daerah transisi antara rongga hidung dan orofaring, membentuk bagian dari jaringan limfoid cincin Waldeyer. Mukosa nasofaring menunjukkan banyak lipatan dan kripte. Epitel permukaan mukosa nasofaring berupa epitel skuamosa dan epitel *pseudostratified*

*columnar*. Epitel sel maligna pada KNF adalah sel poligonal besar tanpa karakter sinsitial. Nukleusnya bulat atau oval dengan sedikit nukleoli yang berbeda-beda, berhubungan erat dengan jaringan limfoid, sehingga disebut limfoepitelioma. Gambaran histologi daerah lateral nasofaring merupakan epitel transisional antara perbatasan epitel respiratori *pseudostratified columnar* dan epitel skuamosa yang mana merupakan area paling sering terjadinya karsinoma nasofaring. Selain di kelenjar seromukous, infiltrasi limfosit berlimpah ditemukan pada stroma pada epitel nasofaring (Tsao, 2014, Wijaya F., 2017).

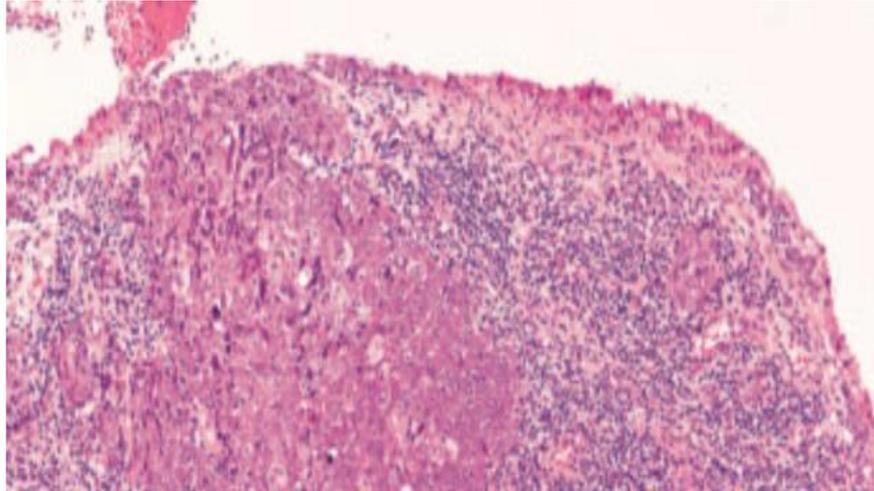
KNF telah terbukti bersifat multifokal dari patogenesis awal dalam beberapa kasus. Karena peradangan dan infeksi sangat umum di saluran pernapasan bagian atas, hiperplasia ringan sering terjadi pada epitel nasofaring normal, dan merupakan lesi ringan reversibel. Lesi awal KNF termasuk displasia berat atau karsinoma in situ (CIS) telah dijelaskan, tetapi sulit untuk membedakan satu sama lain dan sangat jarang. Pada tingkat molekuler, lesi ini terinfeksi virus klonal Epstein-Barr (EBV) dan mengekspresikan protein virus EBV yang sama dengan KNF, dan karena itu sudah menjadi tumor klonal (Tao dan Anthony, 2007).

Sistem klasifikasi World Health Organization (WHO) membuat klasifikasi histologi (Pastor M., dkk, 2018).

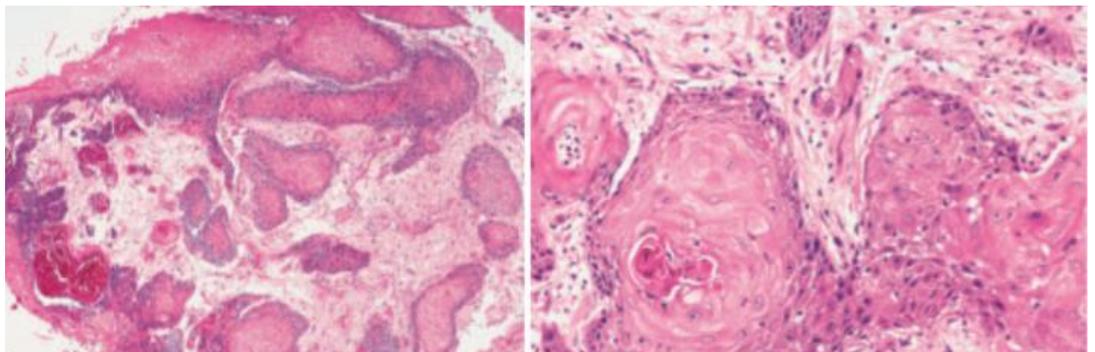
a. *Keratinizing squamous cell carcinoma* (WHO tipe I)

*Non-keratinizing carcinoma:*

- b. *Differentiated type* (WHO tipe II)
- c. *Undifferentiated type* (WHO tipe III)
- d. *Basaloid squamous cell carcinoma*



**Gambar 2.** *Keratinizing Carcinoma (Barnes et al.2005)*



**Gambar 3.** *Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (Barnes et al.2005)*

Gambaran histologis karsinoma sel skuamosa keratinisasi dari KNF mirip dengan karsinoma sel skuamosa yang muncul dari tempat lain di daerah kepala dan leher dengan histologis yang terdiferensiasi baik.

Gambarannya termasuk adanya jembatan interseluler, produksi keratin dan pembentukan *epithelial pearl*. KNF di daerah endemis wilayah Cina Selatan banyak ditemukan terutama dari karsinoma non-keratinisasi yang menempati hingga 99% dari semua kasus. Karsinoma non-keratinisasi tidak memiliki gambaran keratinisasi dan sering dikaitkan dengan infeksi EBV (Tsao, 2014).

## 6. Manifestasi Klinis

Wei dan Sham membagi gejala yang disajikan oleh pasien KNF menjadi empat kategori (Tabuchi dkk, 2011):

- a. gejala yang disebabkan oleh adanya massa tumor di nasofaring (epistaksis, sumbatan hidung, dan keluarnya cairan),
- b. gejala yang terkait dengan disfungsi tuba eustachius (gangguan pendengaran),
- c. gejala yang terkait dengan perluasan tumor superior (sakit kepala, diplopia, nyeri wajah, dan mati rasa), dan
- d. massa pada leher.

Massa di leher merupakan gejala klinis terbanyak yang ditemukan pada penderita sebesar 90,91%. Massa di leher menunjukkan telah terjadinya perluasan tumor ke kelenjar getah bening (KGB). KNF biasanya menyebar melalui limfe ke KGB leher. Aliran limfatik dari Fossa Rossenmuller mengalir ke Nodus Rouvier sampai ke ruang retrofaringeal dan berlanjut ke KGB leher atas dalam. Hal ini menjelaskan bahwa massa di leher sering menjadi gejala klinis dari KNF

yang membuat pasien berobat ke dokter. Kanker ini akan menyebar melalui aliran darah ke daerah yang jauh seperti tulang, paru dan hati. Obstruksi hidung dikarenakan massa tumor yang telah menginvasi rongga hidung atau sinus paranasal. Massa tumor yang awalnya tumbuh di daerah Fossa Rossenmuller biasanya akan menginfiltrasi daerah tuba eustachius di dekatnya dan menyebabkan penyumbatan tuba dan bermanifestasi klinis terhadap menurunnya pendengaran. Kesulitan menelan biasanya dikarenakan massa tumor yang telah menginvasi daerah orofaring dan menekan saraf daerah tenggorok. Sakit kepala biasanya diakibatkan oleh gejala neurologis yang diikuti gejala di mata pada KNF akibat inflasi tumor ke daerah otak, mata dan juga gejala psikologis yang diakibatkan tumor (Faiza s, 2016).

Pada pemeriksaan klinis, pasien yang ditemukan dengan keadaan pembesaran KGB leher sebesar 90,91%. Tanda klinis lainnya adalah tuli sebesar 79,55%, diikuti dengan pembesaran KGB leher ke fossa supraklavikula dan *cranial nerve palsy* yang masing-masing sebesar 29,55 % (Faiza s, 2016).

## **7. Diagnosis**

Karena gejala yang terkait dengan KNF pada tahap awal biasanya tidak spesifik, sebagian besar pasien KNF didiagnosis pada stadium lanjut. Oleh karena itu, hasil pengobatannya tidak memuaskan pada stadium lanjut, Diagnosis dini dan manajemen yang tepat adalah penting untuk mencapai hasil pengobatan yang menguntungkan. Pengembangan protokol skrining KNF primer yang baik dapat

berkontribusi pada deteksi dini dan meningkatkan hasil pengobatan (*Tabuchi dkk, 2011*).

Diagnosis karsinoma nasofaring harus berdasarkan pada riwayat penyakit (anamnesis), pemeriksaan fisis, dan pencitraan. Untuk diagnosis definitif dilakukan biopsi pada lesi. Endoskopi memberikan informasi adekuat tentang status lokalis dari penyakit ini. Pemeriksaan endoskopi memungkinkan pengambilan biopsi langsung pada lesi untuk pemeriksaan histopatologi (*Adham M., 2014*). Biopsi dapat dilakukan dengan anestesi lokal maupun anestesi umum. Pada kasus dimana tumor tidak tampak, namun sangat dicurigai karena adanya nodus metastatis, *blind biopsy* diambil dari beberapa lokasi pada nasofaring (*Dhingra dan Shruti, 2014*).

Pemeriksaan radiologi diperlukan untuk mendapatkan informasi adanya tumor, perluasan, serta kondisi setelah terapi. Pemeriksaan radiologi untuk karsinoma nasofaring yaitu foto polos *skull*, USG abdomen, CT scan, dan MRI. Untuk lokalisasi *gross tumor volume* (GTV), dapat digunakan MRI dan CT scan. MRI lebih unggul daripada CT dalam menilai jaringan lunak, deteksi infiltrasi dasar tengkorak dan perluasan penyakit ke intrakranial. Namun CT masih diperlukan untuk perencanaan RT karena CT akan memperlihatkan anatomi yang tidak terdistorsi dan informasi kepadatan elektron yang diperlukan untuk perhitungan dosis radiasi (*Kam dkk, 2013*). CT scan dapat menunjukkan perluasan ke daerah parafaring, mendeteksi erosi tulang dan keterlibatan intracranial (*Wijaya dan Bogi S., 2017*). Untuk

sebagian besar senter, perencanaan CT scan dilakukan dengan pasien dalam *thermoplastic cast* dan gambar digabungkan dengan MRI untuk lokalisasi target. Ketika *18F-fluoro- 2-deoxy-D-glukosa* (*18F-FDG*) *positron emission tomography* (PET)/CT tersedia, pemeriksaan ini juga biasa digunakan untuk melengkapi penilaian luas tumor lokal untuk memfasilitasi penggambaran target (*Kam M., dkk, 2013*). Namun, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa PET/CT kurang mungkin untuk mendeteksi perluasan ke intrakranial dan keterlibatan dasar tengkorak bila dibandingkan dengan MRI (*Kam M., dkk, 2013*). X-ray atau CT thorax digunakan untuk melihat metastatis ke paru-paru. CT abdomen dan USG diperlukan untuk melihat metastasis ke hepar (*Dhingra dan Shruti, 2014*).

## **8. Stadium**

Klasifikasi stadium TNM telah dimodifikasi pada tahun 2018. 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)* tahun 2018:

#### Tumor primer (T)

- Tx : tumor primer tidak dapat dinilai
- T0 : tidak terbukti adanya tumor primer
- Tis : karsinoma in situ
- T1 : tumor terbatas di nasofaring atau meluas ke orofaring  
dan/kavum nasi tanpa perluasan ke parafaring
- T2 : tumor dengan perluasan ke daerah parafaring, dan/ atau  
keterlibatan jaringan lunak yang berdekatan (pterygoid medial,  
pterygoid lateral. Otot prevertebral)
- T3 : tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak, vertebra  
cervical, struktur pterigoid, dan/atau sinus paranasal
- T4 : tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf  
kranial, hipofaring, orbita, glandula parotis, atau infiltrasi  
jaringan lunak yang luas di luar permukaan lateral otot  
pterygoid lateral

#### KGB Regional (N)

- Nx : KGB regional tidak dapat dinilai

- N0 : tidak ada metastasis ke KGB regional
- N1 : metastase kelenjar getah bening leher unilateral pada KGB retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar, di atas batas bawah dari kartilago krikoid
- N2 : metastase kelenjar getah bening bilateral dengan diameter 6 cm atau kurang, di atas batas bawah dari kartilago krikoid
- N3 : metastase pada kelenjar getah bening di atas 6 cm dan/atau pada fossa supraklavikular, dan atau ekstensi di bawah batas bawah kartilago krikoid

Metastasis jauh ( M )

- M0 : tidak ada metastase jauh
- M1 : ada metastase jauh
- pM1 : metastase jauh, di konfirmasi secara mikroskopis

Berdasarkan TNM tersebut di atas, stadium penyakit dapat ditentukan (*Pastor dkk, 2018*):

**Tabel 1.** Stadium karsinoma nasofaring (*Pastor dkk, 2018*):

Stage 0	T1s	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T1	N0, N1	M0
	T2	N0, N1	
Stage III	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	
Stage IVA	T4	N0, N1, N2	M0
	Any T	N3	
Stage IVB	Any T	Any N	M1

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

## 9. Penatalaksanaan

Terapi radiasi (RT) adalah pengobatan andalan dan merupakan komponen penting dari pengobatan kuratif (*Chan dkk, 2012*). Keputusan terapeutik saat ini terutama didasarkan pada stadium penyakit (*Lee A., dkk, 2015*). Penyakit stadium I dan II diterapi dengan RT saja, sementara stadium penyakit III, IVA, IVB diterapi dengan RT dan kemoterapi bersamaan (*Chan dkk, 2012*).

Radioterapi dan kemoterapi telah lama menjadi modalitas tatalaksana tumor. Kedua modalitas ini memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing, sehingga dapat saling melengkapi. Kombinasi kedua modalitas ini merupakan salah satu hasil kemajuan ilmu pengetahuan dan telah memberi dampak yang besar kepada hasil terapi kanker. Tantangan dalam menangani mortalitas dan morbiditas akibat kanker telah menjadi pemicu untuk terus mencari terapi terbaik

bagi para penderita kanker. Salah satunya adalah upaya kombinasi modalitas terapi kanker. Adanya toksisitas yang signifikan penggunaan kemoradioterapi dan prognosis yang umumnya baik saat dilakukan IMRT pada stadium II KNF, pemberian kemoterapi bersamaan dengan radioterapi pada stadium II masih harus dipertimbangkan berdasarkan risiko adanya nodus, perluasan tumor ke parafaringeal, dan kadar EBV plasma (*Pastor M., dkk, 2018*). Strategi perawatan optimal pasien dengan KNF tingkat lanjut harus didiskusikan dalam tim multidisiplin. RT ditargetkan ke tumor primer dan daerah yang berdekatan yang dianggap berisiko untuk menyebar secara mikroskopis, dan ke kedua sisi leher (dan kelenjar retrofaringeal). Untuk pasien dengan nodus leher bawah, fossa supraklavikula harus dimasukkan juga. Iradiasi nodular elektif direkomendasikan untuk penyakit stadium N0 (*Chan dkk, 2012, Wijaya F., dan Bogi S., 2017*). KNF dari jenis karsinoma *undifferentiated* (WHO tipe 3) dan karsinoma non keratinisasi (WHO tipe 2) lebih radiosensitif dibandingkan dengan jenis karsinoma keratinisasi dan hubungannya dengan EBV lebih dari 90% kasus (*Paia F., dkk, 2012*).

**Tabel 2.** Rekomendasi penanganan KNF dari *Cancers of the Nasopharynx* (*Chan dkk, 2012*)

Early stage	Stage I	Radiation alone
Intermediate stage	Stage II	Concurrent chemoradiotherapy (I, B)
Advanced stage	Stage III, IVA, IVB	Concurrent chemoradiotherapy +/- adjuvant chemotherapy (I, A)
Problematic radiation therapy (RT) planning (e.g. tumor abutting chiasm)	Stage IVA, IVB	Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (II, B)

a. Radioterapi

Pengobatan KNF dengan radiasi atau radioterapi adalah pengobatan dengan menggunakan sinar pengion untuk membunuh atau menghilangkan (eradikasi) seluruh sel kanker yang ada di nasofaring dan metastasisnya di kelenjar getah bening leher. Radioterapi sampai sekarang masih merupakan pengobatan pilihan utama (*treatment of choice*) untuk penderita KNF (*Santosa BS., dkk, 2009*). Radioterapi adalah penanganan pada stadium awal tumor, termasuk adanya nodus pada leher dan retrofaringeal (*Pastor M., dkk, 2018*).

Pertimbangan pemilihan radiasi sebagai pengobatan pilihan utama untuk KNF terutama didasarkan fakta bahwa secara histopatologis kebanyakan (75%-95%) KNF dari jenis karsinoma *undifferentiated* (WHO tipe 3) dan karsinoma non keratinisasi (WHO tipe 2) yang sangat radiosensitif. Alasan lainnya adalah

faktor anatomi nasofaring yang terletak didasar tengkorak dengan banyak organ vital menyebabkan tindakan pembedahan ekstensif untuk memperoleh daerah bebas tumor (*free margin*) sangat sulit dikerjakan

Radioterapi dilaporkan sebagai terapi utama untuk tujuan kuratif pada KNF loko-regional, yang belum ada metastasis jauh. Tujuan radioterapi adalah mengeradikasi tumor in vivo dengan memberikan sejumlah dosis radiasi yang diperlukan secara tepat pada daerah target radiasi tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya, dengan harapan dapat memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang angka kelangsungan hidup penderita (*Santosa BS., dkk, 2009*). Karsinoma nasofaring bersifat radioresponsif sehingga radioterapi tetap merupakan terapi terpenting. Mekanisme radiasi dalam merusak DNA dibagi menjadi efek langsung maupun tidak langsung. Radiasi pada jaringan dapat menimbulkan ionisasi air dan elektrolit dari cairan tubuh baik intra maupun ekstra seluler, sehingga timbul ion H<sup>+</sup> dan OH<sup>-</sup> yang sangat reaktif. Ion itu dapat bereaksi dengan molekul DNA dalam kromosom yang dapat menyebabkan kerusakan, proses ini disebut mekanisme tidak langsung. Radiasi juga dapat langsung mengionisasi DNA yang menyebabkan kerusakan langsung pada basis DNA atau *sugar phosphate backbone*. Melalui mekanisme langsung dan tidak langsung ini, radiasi menyebabkan kerusakan DNA secara luas seperti terjadi pemecahan rantai ganda DNA,

perubahan *cross-linkage* dalam rantai DNA dan perubahan *base* yang menyebabkan degenerasi atau kematian sel (*Santosa BS. dkk, 2009, Symond P. dkk, 2012*).

Radioterapi diberikan dengan dosis 65-75 Gy untuk tumor primer dan 65-70 Gy untuk nodus pada leher, sedangkan dosis profilaktik untuk nodus leher yang negatif adalah 50-60 Gy. Penanganan ini berhasil dalam mengontrol tumor T1 dan T2 pada 75-90% kasus dan tumor T3 dan T4 pada 50-75% kasus (*Adham M., 2014*).

Keterbatasan *2D planning* pada KNF, sekarang dapat diatasi dengan *3D conformal radioterapi* dan *intensity-modulated radioterapi* (IMRT). Tujuan utama penggunaan 3D-CRT dan IMRT adalah untuk menghasilkan kurva isodose dengan kesesuaian tinggi untuk volume target, dengan pengurangan dosis ke jaringan sekitar (*Adham M., 2014*). Mereka memungkinkan pengiriman dosis yang lebih tinggi ke tumor dengan mengurangi kerusakan pada struktur normal yang berdekatan seperti medula spinalis, batang otak dan kelenjar parotid. IMRT juga telah digunakan untuk penyakit berulang di mana radioterapi konvensional menghasilkan efek samping yang lebih serius seperti mielitis transversa (*Dhingra dan Shruti, 2014*). Pada pasien yang diobati dengan IMRT saja, *5-year distant-metastases-free survival rate* adalah 92-94% (*Pastor M., dkk, 2018*).

Hal ini juga menunjukkan bahwa sekali radioterapi dimulai, seluruh proses radiasi harus diberikan dalam 45-47 hari, karena fakta bahwa jumlah sel-sel klonogenik dalam siklus akan meningkat setelah radioterapi dimulai. Interupsi pemberian telah terbukti berbahaya untuk hasil radioterapi yang diharapkan, karena fenomena yang dikenal sebagai *accelerated repopulation* yang terjadi pada jaringan tumor (Adham M., 2014).

Radioterapi pada KNF adalah tantangan, sebab nasofaring secara anatomis dikelilingi oleh struktur yang radiosensitif seperti batang otak, medula spinalis pituitari-hipotalamus, lobus temporal, mata, telinga dalam dan tengah, dan glandula parotis. KNF cenderung menginfiltrasi dan menyebar ke organ yang normal, sehingga volume target dari radiasi sangat ireguler (Wei W. dan Dora K., 2010). Efek samping radioterapi yang paling sering adalah xerostomia. Penelitian oleh Siala W dkk tahun 2014, 236 pasien (98,7%) mengalami xerostomia. Xerostomia dapat menetap beberapa bulan bahkan setahun setelah radioterapi. Penyembuhan fungsi salivary bervariasi dan bergantung pada volume glandula saliva yang diradiasi, dosis total dan kerentanan individu tersebut. *Oral dryness* menyebabkan kesulitan dalam proses mastikasi, digesti, menguyah, dan berbicara serta dapat menyebabkan kerusakan pada gigi (Siala W., dkk, 2014). Efek samping radioterapi lainnya seperti, *postirradiation neck fibrosis*, hipersensitivitas pada gigi, osteonekrosis, neurotoksisitas, dan

bahkan stenosis arteri karotis (*Wei W. dan Dora K., 2010, Siala W., dkk, 2014*).

### **Cara Pemberian Radioterapi**

Ada 3 cara utama pemberian radioterapi yaitu

1. Radiasi Eksterna / Teleterapi dengan sumber sinar berupa aparat sinar-X atau radioisotop yang ditempatkan di luar tubuh. Sinar diarahkan ke tumor yang akan diberi radiasi.
2. Radiasi Interna / Brachiterapi dengan sumber energi ditaruh di dalam tumor atau berdekatan dengan tumor di dalam rongga tubuh
3. Intravena dengan larutan radioisotop disuntikkan ke dalam vena, misalnya  $I^{131}$  intra vena akan diserap oleh tiroid untuk mengobati kanker tiroid.

Pada kongres Radiologi Internasional ke VIII tahun 1953, ditetapkan RAD (Radiation Absorbed Dose) sebagai banyaknya energi yang di serap per unit jaringan. Saat ini unit Sistem Internasional ( SI ) dari dosis yang di absorpsi telah diubah menjadi Gray (Gy) dan satuan yang sering dipakai adalah satuan centi gray (cGy).  $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$  dan  $1 \text{ rad} = 1 \text{ cGy} = 10^{-2} \text{ Gy}$ .

### **Respon Radioterapi**

Setelah diberikan radiasi, maka dilakukan evaluasi berupa respon terhadap radiasi. Respon dinilai dari pengecilan kelenjar

getah bening leher dan pengecilan tumor primer di nasofaring.

Penilaian respon radiasi berdasarkan kriteria WHO :

1. *Complete Response* : menghilangkan seluruh kelenjar getah bening yang besar.
2. *Partial Response* : pengecilan kelenjar getah bening sampai 50% atau lebih.
3. *No Change* : ukuran kelenjar getah bening yang menetap
4. *Progressive Disease* : ukuran kelenjar getah bening membesar 25% atau lebih.

b. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan pemberian obat-obatan tertentu (sitostatika/obat anti kanker) yang bertujuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker ataupun membunuh sel kanker. Menurut prioritas indikasinya terapi kanker dapat dibagi dua yaitu terapi utama dan terapi adjuvan (tambahan/komplementer/ profilaksis). Terapi utama dapat diberikan secara mandiri, namun terapi adjuvan tidak dapat mandiri. Semua kemoterapi yang diberikan untuk menangani tumor lokoregional merupakan terapi adjuvan (*Lee, A., et al. 2015*).

Selain menghambat pertumbuhan atau eradikasi (mematikan) sel kanker, beberapa jenis sitostatika dapat meningkatkan kepekaan tumor terhadap radiasi. Prioritas pemberian kemoterapi terutama untuk KNF stadium lanjut (T3-T4), atau bila

dicurigai adanya metastasis jauh (*Lee, A., et al. 2015; Paiar, F., et al. 2012*).

Skipper pada tahun 1960-an mengungkapkan prinsip-prinsip trial kemoterapi, sebagai berikut :

- Sel kanker single dapat tumbuh sampai mencapai masa tumor letal.
- Tumor doubling time menurun dengan meningkatnya tumor burden pada stadium lanjut dari pertumbuhan tumor.
- Kebanyakan obat kemoterapi menunjukkan "log cell kill kinetics" dan peningkatan yang sama dan log cell kill sebanding dengan dosis.
- Tumor burden berbanding terbalik dengan angka kesembuhan.

#### **Tujuan dari kemoterapi:**

- a. Sebagai radiosensitizer dan meningkatkan control locoregional
- b. Mengobati penyakit micrometastatic dan meningkatkan kualitas hidup
- c. Preservasi organ
- d. Terapi palliative
- e. Debulking tumor besar sehingga memungkinkan untuk dilakukan tindakan operasi

#### **Mekanisme kerja obat-obat kemoterapi**

Obat anti kanker terutama bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel.

Cara kerjanya pada sel- sel kanker ada yang :

1. Menghambat atau mengganggu sintesa DNA dan atau RNA
2. Merusak replikasi DNA
3. Mengganggu transkripsi DNA oleh RNA
4. Mengganggu kerja gen

Obat anti kanker itu ada yang bekerja pada :

- a. Fase spesifik, yaitu Fase M, Fase S, Fase G1, Fase G2
- b. Fase nonspesifik, yaitu pada semua fase dalam siklus sel.

Terdapat 5 fase proliferasi sel, baik pada sel normal maupun pada sel tumor. Adapun fase- fase tersebut adalah :

- Fase G 0 ( Gap 0 ): Fase istirahat, sel diprogram untuk melaksanakan fungsi-fungsi khusus.
- Fase G 1 ( Gap 1 ) : Merupakan interfase, terjadi sintesa protein dan RNA
- Fase S ( Sintesa ) : Fase sintesa DNA
- Fase G 2 (Gap 2) : fase premitosis, setelah sintesa DNA selesai, sintesa protein dan RNA berlanjut dan precursor microtubular dari mitosis dihasilkan.
- Fase M ( Mitosis ) : Fase pembelahan sel, setelah fase ini selesai, maka siklus akan berulang ke awal.

Tumor maligna bisa terdiri fraksi sel yang aktif berproliferasi, sehingga memiliki sensitifitas yang tinggi terhadap kemoterapi, bisa juga

terdiri dari sel yang non proliferasi sehingga memiliki sensitifitas yang rendah terhadap kemoterapi. Mayoritas tumor solid hanya sedikit fraksi yang berproliferasi sehingga tumor solid tidak sensitif terhadap kemoterapi. Pengetahuan akan kinetik selular dapat menuntun kita untuk menentukan pemilihan obat anti kanker yang akan dipergunakan. Siklus pertumbuhan kanker, obat anti kanker ada yang bekerja pada :

a. Semua siklus ( Cell Cycle Non Spesific )

Obat anti kanker jenis ini dapat bekerja pada semua siklus sel, apakah sedang berada dalam siklus pertumbuhan sel atau tidak. Pada umumnya sel yang pertumbuhannya cepat lebih sensitif terhadap obat daripada yang lambat, hanya perbedaannya yang tidak terlalu besar.

b. Pada siklus pertumbuhan tertentu pada semua phase (Cell Cycle Non Phase Spesifik)

Obat hanya bekerja pada sel yang berada dalam siklus pertumbuhan, tetapi tidak pada sel yang tidak tumbuh ( G 0 ). Toksisitas sel tergantung dari dosis obat dan lama paparan (exposure).

c. Pada siklus pertumbuhan tertentu pada fase tertentu ( Cell Cycle Phase Spesific )

Obat bekerja hanya pada phase tertentu saja dalam siklus pertumbuhannya cepat lebih peka daripada yang pertumbuhannya lambat, tetapi ada sel yang tidak peka terhadap obat walaupun dosisnya tinggi. Untuk sel kanker golongan ini

sebaiknya diberi obat anti kanker dalam waktu yang pendek dan dengan dosis yang tinggi.

**Berdasarkan mekanisme cara kerja obat:**

- Alkylating agent

Obat golongan ini menghambat sintesa DNA dengan menukar gugus alkali sehingga membentuk ikatan silang DNA dan mengganggu fungsi sel dengan melakukan transfer gugus alkali pada gugus amino, karboksil, sulfidril atau fosfat.

Contoh: Cyclophosphamid, Carboplatin, Cisplatin

- Antibiotik

Obat golongan ini mekanisme kerjanya menghambat sintesa DNA dan RNA.

Contoh: Bleomicin, Mitomicin, Epirubicin, Doxorubicin

- Antimetabolit

Bekerja dengan cara menghambat sintesa asam nukleat.

Contoh: Leukovorin, Fluorouracil, Metotrexate, Hydroxyurea

- Mitotic Spindle

Obat golongan ini akan berikatan dengan protein mikrotubuler sehingga menyebabkan disolusi struktur mitotic spindle pada fase mitosis.

Contoh: Paclitaxel, Vincristine, Doxetaxel

- Topoisomerase inhibitor

Obat golongan ini bekerja dengan cara mengganggu fungsi enzim topoisomerase sehingga menghambat proses transkripsi dan replikasi

Contoh: Etoposid, Irinotecan dan Topotecan

- Hormonal

Beberapa hormonal dapat digunakan dalam kemoterapi.

Contoh: adrenokortikosteroid (Prednison, metilprednisolon, dexametason)

- Monoclonal antibodies

Obat ini memiliki selektifitas relative untuk jaringan tumor dan toksisitasnya relative rendah. Obat ini dapat menyerang sel tertentu secara langsung dan dapat digabungkan dengan zat radioaktif atau kemoterapi tertentu.

Contoh: Rituximab dan Trastuzumab

### **Metoda Pemberian Kemoterapi**

Secara umum metode kemoterapi digunakan dengan cara kerja yaitu

:

1. Sebagai neoadjuvan yaitu pemberian kemoterapi mendahului pembedahan dan radiasi
2. Sebagai terapi kombinasi yaitu kemoterapi diberikan bersamaan dengan radiasi pada kasus karsinoma stadium lanjut (konkuren atau konkomitan).

3. Sebagai terapi adjuvant yaitu sebagai terapi tambahan paska pembedahan dan atau radiasi

### **Indikasi dan Kontraindikasi Pemberian Kemoterapi**

Indikasi Kemoterapi, menurut Brule, cs ( WHO 1973 ), ada 7 indikasi pemberian kemoterapi, yaitu :

1. Untuk menyembuhkan kanker
2. Memperpanjang hidup dan remisi
2. Memperpanjang interval bebas kanker
3. Menghentikan progresi kanker
4. Paliasi symptom
5. Mengecilkan volume kanker
6. Menghilangkan gejala para neoplasma

Kontraindikasi Kemoterapi, menurut Brule, cs ( WHO 1973 ) :

#### 1. Kontraindikasi Absolut

- a. Penyakit stadium terminal
- b. Hamil trimester pertama kecuali akan digugurkan
- c. Septikemia
- d. Koma

#### 2. Kontraindikasi Relatif

- a. Usia lanjut terutama untuk tumor yang tumbuhnya lambat dan sensitivitasnya rendah

- b. Status penampilan yang sangat jelek
- c. Ada gangguan fungsi organ vital yang berat seperti : hati, ginjal, jantung, sumsum tulang.
- d. Dementia
- e. Penderita tidak dapat mengunjungi klinik secara teratur.

### **Teknik Pemberian Kemoterapi**

Peroral, Intravena, Intraarteri, Intraperikardial, Intratekal, Intraperitoneal.

### **Obat-obat kemoterapi**

Obat-obat yang biasa digunakan untuk tumor daerah kepala dan leher :

### **Agen Platinum-Based**

Obat ini termasuk kedalam agen alkilasi bersama dengan nitrogen mustard (mustine, cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil dan melaphalan), sulfonat alkil (busulphan), aziridine (thiotepa) dan nitrosurea (carmustine, lomustine). Obat golongan ini telah lama dikenal sebagai kemoterapi yang poten. Mekanisme antitumornya berupa inhibisi sintesis DNA. Mekanisme sekundernya adalah inhibisi elongasi transkripsi oleh DNA. Bahan dasar logamnya membuatnya memiliki afinitas yang tinggi terhadap electron dan bereaksi secara selektif dengan electron yang terhidrasi. Mekanisme pasti kematian sel pada kombinasi radiasi dan kemoterapi ini belum diketahui. Namun, bukti-bukti klinis mengarah kepada inhibisi PLDR dan radiosensitasi sel tumor yang hipoksik. Cisplatin dan

radiasi memiliki efek sinergistik yang tidak hanya sekedar aditif, terutama jika diberikan pada radiasi terfraksinasi. Hal ini dijelaskan oleh mekanisme inhibisi SLDR. Generasi kedua dari golongan agen berbasis platinum adalah carboplatin. Meta analisis oleh Hotta et. al yang mempelajari mengenai carboplatin sebagai pengganti cisplatin pada terapi kombinasi NSCLC menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan angka kesintasan antara kedua agen. Namun efek samping carboplatin dapat lebih ditoleransi.

Efek samping hematologi yang timbul adalah leukopeni dan trombositopeni, sedangkan anemia biasanya timbul setelah beberapa kali pemberian. Mual dan muntah sering dijumpai dan biasanya bertahan sampai 24-96 jam. Berdasarkan klasifikasi *emetic power* cisplatin tergolong *very emetic kemoterapi*. Sedangkan nephrotoxicity (peningkatan level serum creatinin dan BUN) tergantung dosis yang diberikan dan biasanya jarang dijumpai jika rehidrasi dilakukan secara adekuat (*Chan, ATC., et al. 2012*).

Selain itu dapat pula terjadi ototoxicity, jenis yang timbul adalah high frequency hearing loss atau tinnitus, lebih sering dijumpai pada penderita yang mendapat dosis > 100 mg/m<sup>2</sup> dengan pemberian IV cepat (*Chan, ATC., et al. 2012*).

Pada beberapa kasus, cisplatin dapat menimbulkan abnormalitas jantung (cardiotoxicity) berupa bundle branch block, gelombang ST-T yang abnormal, atrial fibrilasi dan supraventrikular takikardi. Pemberian cisplatin juga dapat menimbulkan neuropati perifer berupa glove and stocking

neuropathy, klinis berupa mati rasa, kesemutan dan terasa tebal pada kedua tangan-kaki bagian distal .

Cisplatin dapat menimbulkan toksisitas pada hepar, reaksi alergi dari yang ringan sampai syok anafilaksis. Reaksi alergi dan syok anafilaksis dapat timbul hanya beberapa menit setelah pemberian. Timbulnya komplikasi ini dapat diatasi dengan pemberian epinefrin, kortikosteroid dan antihistamin.

### **Taxane**

Paclitaxel dan Docetaxel merupakan obat yang paling efektif melawan kanker kepala dan leher. Paclitaxel pada awalnya didapat dari kulit pohon yew pacific, tetapi saat ini sudah dibuat sintesis. Golongan taxane ini menstabilkan polimerisasi tubulin dan menghambat pemisahan sel. Docetaxel mempunyai aktivitas yang hampir sama dengan paclitaxel. Kedua obat ini dianggap sebagai lini pertama pengobatan kanker kepala dan leher tingkat lanjut.

Golongan kemoterapi ini berasal dari tumbuh-tumbuhan. Paclitaxel (Taxol) dan docetaxel (Taxotere) merupakan contoh dari golongan ini. Administrasi taxane akan berakibat berhentinya sel pada fase G2/M dari siklus sel yang merupakan titik dimana sensitifitas sel terhadap efek ionisasi radiasi meningkat. Namun fakta bahwa sel non proloferatif juga tersensitisasi oleh paclitaxel mengindikasikan adanya mekanisme selain G2/M arrest. Secara umum, penelitian in vitro menunjukkan bahwa efek

sensitisasi ini paling optimal ketika sel proliferasi telah diinkubasi dengan konsentrasi sedang paclitaxel selama 24 jam sebelum radiasi.

Secara lokal dimana vaskularisasi jaringan tumor yang masih baik, akan lebih sensitif menerima kemoterapi sebagai antineoplastik agen. Karsinoma sel skuamosa biasanya sangat sensitif terhadap kemoterapi ini. (Paiar, F., et al. 2012.).

Penelitian di Anderson Cancer Center menunjukkan bahwa paclitaxel juga menginduksi terjadinya kematian sel terprogram (apoptosis), sedangkan observasi oleh Milas et.al. menyimpulkan bahwa :

- Penyusutan massif sel tumor melalui jalur apoptosis terjadi terbatas pada region perivaskular.
- Radio enhancement yang terjadi pada periode ini bahkan lebih bermakna lagi ketika sel apoptotik ini disingkirkan dari tumor.

Tampaknya kombinasi efek pada siklus sel, reoksigenasi dan drug induced apoptosis, menjelaskan kemampuan radiosensitisasi paclitaxel. Agen terbaru dari golongan taxane diantaranya taxol, docetaxel, dan taxane oral.

Golongan taxol ini telah dipakai sebagai agen kombinasi dengan radiasi pada kasus-kasus keganasan kepala leher dan paru (NSCLC).

### **Mitomycin C**

Alasan penggunaan mitomycin C sebagai terapi kombinasi berdasarkan kemampuannya untuk menargetkan sel hipoksik yang

radioresisten. Bukti preklinik menunjukkan bahwa pemberian mitomycin sebelum radiasi menimbulkan interaksi supraaditif. Berhubungan sel normal tidak hipoksik, efek selektif mitomycin C mampu meningkatkan efek terapi tanpa meningkatkan resiko toksisitas jaringan normal. Namun, agen ini tetap memiliki keterbatasan. Penggunaan mitomycin C dibatasi oleh toksisitas hematologiknya. Para peneliti berusaha mengatasi hal ini melalui pengembangan tirapazamine, suatu benzotriazine di N-oksida, yang bersifat toksik terhadap sel hipoksik pada dosis yang jauh lebih rendah daripada kadar dosis untuk tujuan radiosensitisasi. Agen ini memiliki perbedaan toksisitas paling tinggi antara sel hipoksik dan nonhipoksik. Pada hakikatnya obat ini bekerja melalui fungsi reduktor intraseluler yang menghasilkan radikal bebas reaktif yang mampu menyebabkan terjadinya SSB dan DSB. Pada keadaan teroksidasi, elektron bebas akan diabsorpsi dan zat aktif akan dioksidasi menjadi bentuk prodrug kembali.

### **Antimetabolit**

Dasar efek sitotoksik obat ini diperkirakan merupakan kombinasi beberapa efek berikut :

1. Inkorporasi ke dalam RNA, sehingga mengganggu fungsinya.
2. Inhibisi fungsi thimidilat sintetase berakibat pada inhibisi sintesis DNA.
3. Inkorporasi langsung ke dalam DNA.

Optimalisasi dari penjadwalan administrasi obat sangat penting untuk mendapat keuntungan dari kombinasi obat ini dengan radiasi.

Blackstock menyimpulkan toksisitas pada pemberian kemoradiasi concurrent dengan gemcitabine dua kali dalam seminggu yang diberikan 30 menit sebelum radiasi, memberikan hasil yang baik dengan toksisitas yang masih dapat diterima.

Gemcitabine merupakan salah satu contoh obat dari golongan ini yang merupakan suatu radiosensitizer yang poten. Efek biologis dari obat ini hampir sepenuhnya merupakan akibat efeknya terhadap metabolisme DNA. Namun selain itu, efek sitotoksik diakibatkan juga oleh inkorporasi obat ke dalam DNA dan apoptosis. Gemcitabine berkerja spesifik pada sel dalam fase S, oleh karena itu obat ini memiliki toksisitas selektif terhadap sel proliferative, sehingga meurunkan jumlah proliferasi yang berlangsung selama fraksinasi terapi radiasi.

### **Inhibitor Topomerase I**

Camptothecin adalah tumbuhan alkaloid yang berasal dari pohon *Camptotheca acuminata*. Zat ini pertama kali di uji antara tahun 1960 dan 1970, namun penelitiannya ditinggalkan akibat perdarahan sistitis berat yang tidak dapat diprediksi. Camptothecin dan turunannya (irinotecan, topotecan, 9-aminocamptotecin, SN-38) menargetkan DNA topoisomerase. DNA topoisomerase adalah enzim yang berperan dalam berbagai proses esensial sel, termasuk transkripsi dan replikasi. Kompleks camptothecin- topoisomerase I DNA menjadi stabil ketika berikatan

dengan fragmen SSB DNA. Kompleks stabil ini berinteraksi dengan replication fork saat fase S atau pada replikasi DNA spontan post stress genomic, dan menyebabkan konversi SSB menjadi DSB irreversible, dan berujung pada kematian sel.

### **5-Fluorouracil**

Obat ini bekerja spesifik sebagai analog urasil pada fase S yang dapat diaktivasi melalui dua jalur utama intraseluler yaitu menggabungkan fosforilasi menjadi RNA dan aktivasi menjadi 5fluorodeoxyuridine monophosphate yang menghambat enzim thymidylate synthase dan konversi senyawa uridin menjadi timidin. Sehingga sel akan kekurangan timidin dan tidak dapat mensintesis DNA. Efek samping yang ditemukan adalah mielosupresi, mukositis, diare, dermatitis dan kardiotosik.

### **Cetuximab (Erbix)**

Merupakan obat kanker yang masuk golongan 'terapi target'. Obat ini bekerja sangat selektif dengan menjadikan zat-zat spesifik dalam tubuh yang berperan dalam proses pertumbuhan sebagai target pengobatan. Cetuximab menghambat produksi VEGF (Vascular epithelial growth factor) karsinoma epidermosa, sehingga mengurangi jumlah pembuluh darah tumor, down regulation VEGF, IL-8 dan ekspresi bEGF (basic fibroblast growth factor) pada xenograf tumor. Obat ini diberikan secara intravena dengan dosis 200-400 mg/m<sup>2</sup> dan memiliki waktu paruh 114 (75-188 jam), sehingga memungkinkan diberikan setiap minggu. Pada saat dosis awal

diberikan secara perlahan secara intravena dalam dosis besar diberikan sekitar 2 jam. Untuk pemberian berikutnya diberikan seminggu sekali dalam waktu 1 jam. Pada kanker kepala dan leher cetuximab diberikan dengan kombinasi radioterapi. Efek samping cetuximab biasanya ringan seperti rash, jerawat, kulit kering dan fissure.

Faktor- faktor yang harus diperhatikan dalam merencanakan kemoterapi adalah regimen pengobatan, dosis, cara pemberian dan jadwal pemberian. Faktor penderita yang harus diperhatikan adalah usia, status gizi, status penampilan dan fungsi paru, ginjal, hati, jantung serta penyakit penyerta lainnya. Factor yang berhubungan dengan tumor adalah jenis dan histologi, tumor primer atau metastasis, lokasi serta ukuran tumor. Akhir-akhir ini Cisplatin dikombinasi dengan Taxane (missal Docetaxel, Paclitaxel) atau Gemcitabine dilaporkan efektif untuk penderita karsinoma nasofaring maupun keganasan di daerah kepala dan leher lainnya. (Kentjona, 2013b)

Penilaian hasil pengobatan dengan kemoterapi biasanya dilakukan setelah 3-4 minggu. Hasil kemoterapi dapat dilihat dari 2 aspek yaitu respon terapi (reponse rate) dan angka ketahanan hidup penderita (survival rate). (Kentjono, 2013b) menurut AJCC Cancer Staging Manual (2010) edisi ke-7 survival rates 5 tahun untuk stadium I sebesar 72%, stadium II 64%, stadium III 62% dan stadium IV 38%.

### **Respon kemoterapi**

WHO membedakan respon kemoterapi menjadi :

1. Complete Respons (CR) : Tumor menghilang, yang ditentukan melalui dua penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu.
2. Partial Respons (PR) : Ukuran tumor berkurang  $\geq 50\%$ , melalui dua penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu dan tidak ada pertumbuhan tumor baru atau peningkatan lesi yang telah ada.

Pengukuran dapat berupa :

a. Bidimensional :

Lesi tunggal : Ukuran tumor berkurang 50 %

Lesi multipel : Jumlah tumor berkurang 50 %

b. Unidimensional : Ukuran tumor berkurang 50 % secara linier

3. No Respons (NR) : Ukuran tumor  $\leq 50\%$  atau pertumbuhan sebanyak 25 %.
4. Progressive Disease (PD) : Ukuran tumor bertambah besar 25 % atau ada pertumbuhan tumor baru.

c. Kombinasi

Kemoterapi dapat diberikan bersamaan atau postradioterapi. Tujuan kemoradioterapi pada karsinoma nasofaring adalah untuk meningkatkan kontrol lokal tumor dan untuk mengobati metastasis jauh (*Dhingra dan Shruti, 2014*). Sejak publikasi hasil oleh *Intergroup study 0099*, penanganan kemoradioterapi (CRT) dan adjuvan kemoterapi telah diterima secara luas sebagai standar penanganan pasien dengan KNF stadium III dan IV (Paier

dkk, 2012). Agen standar yang digunakan untuk kemoradioterapi adalah cisplatin (*Adham M., 2014*).

#### Mekanisme interaksi kemoterapi dengan radiasi

1. Menambah kerusakan awal akibat radiasi

Radiasi menyebabkan kerusakan pada DNA melalui berbagai mekanisme. Diantaranya adalah single strand break (SSB), double strand break (DSB), kerusakan basa dan sebagainya. DSB dan aberasi kromosom yang muncul akibat DSB dipikirkan sebagai mekanisme utama dalam kematian sel. Agen apapun yang dapat menyebabkan DNA lebih rentan terhadap radiasi dapat meningkatkan kemampuan membunuh sel. Obat-obatan tertentu contoh agen kemoterapi golongan ini adalah cisplatin, bleomisin, doxorubisin dan hidroxyurea.

2. Menghambat perbaikan sel

Kerusakan letal dan potentially lethal damage (PLD) yang diakibatkan oleh radiasi dapat diperbaiki. Reparasi PLD atau yang dikenal sebagai potentially lethal damage repair (PLDR) adalah proses yang terjadi ketika suatu sel yang berproliferasi cepat mengalami perbaikan yang suboptimal atau kondisi pertumbuhan yang terganggu. Sedangkan sublethal damage (SLD) merupakan cedera sel yang masih dapat diperbaiki dalam keadaan normal. Pada keadaan ini, sel akan menjadi lebih sensitive terhadap radiasi yang berurutan. Sublethal damage

repair (SLDR) mengindikasikan peningkatan cell survival antar dua fraksi yang dipisahkan oleh jeda waktu tertentu, sedangkan PLDR mengindikasikan peningkatan cell survival antara dua fraksi yang dipisahkan oleh jeda waktu tertentu, sedangkan PLDR mengindikasikan peningkatan cell survival akibat kondisi lingkungan pasca radiasi. PLDR terjadi jika setelah radiasi, sel memasuki fase plateau dan kondisi milieu akan menentukan terjadinya kematian sel. Proses terjadinya SLDR sangat singkat, berkisar antara 4-6jam setelah radiasi. Dalam waktu ini, diantara dua fraksi radiasi, dapat terjadi perbaikan DSB DNA. PLDR terjadi ketika kondisi lingkungan mencegah sel membelah diri selama beberapa jam, sehingga sel memiliki kesempatan untuk memperbaiki lesi yang seharusnya lethal seandainya DNA berreplikasi.

### 3. Redistribusi siklus sel

Kemoterapi dan radiasi keduanya lebih efektif terhadap sel proloferatif dibandingkan yang tidak. Telah diketahui bahwa sel pada fase G2 dan M tiga kali lebih sensitive dibandingkan fase S. Strategi ini memanfaatkan sifat tersebut untuk memaksimalkan hasil terapi. Contohnya beberapa agen kemoterapi, seperti taxane, dapat memblok transisi sel saat mitosis, sehingga sel terakumulasi pada fase G2 dan M yang radiosensitive. Eliminasi sel yang berada pada fase S yang radioresisten merupakan bagian dari strategi redistribusi.

#### 4. Mengatasi radioresistensi akibat hipoksia

Tumor padat biasanya memiliki karakteristik defek vaskularisasi, baik pada jumlah dan fungsinya, sehingga pendarahan menjadi inadkuat. Sel tumor menjadi hipoksik, bersifat asam dan akhirnya nekrotik. Adanya hipoksia ini menyebabkan tumor menjadi lebih agresif (hipoksia kondusif untuk munculnya sel tumor yang lebih virulen dan menstimulasi metastasis) dan lebih resisten terhadap radiasi dan agen kemoterapi. Sel hipoksik 2,5-3 kali lebih resisten terhadap radiasi dibandingkan yang teroksigenasi dengan baik. Mengkombinasi agen kemoterapi dengan radiasi dapat menurunkan atau menghilangkan hipoksia dan dampak buruknya terhadap respon radiasi tumor. Sebagian besar agen kemoterapi membunuh sel yang berproliferasi, yang biasanya berada pada region tumor yang teroksigenasi dengan baik karena berada dekat dengan pembuluh darah. Destruksi sel pada region ini membuat oksigenasi region hipoksik lebih baik dan pengecilan ukuran tumor juga membuatnya lebih dekat dengan pembuluh darah. Konsep klasik mengemukakan bahwa region hipoksik adalah region yang lokasinya jauh dari pembuluh darah. Namun diluar perkiraan ternyata bagian hipoksik tumor dapat ditemukan pada daerah yang dekat dengan pembuluh darah. Hal ini mengindikasikan adanya susunan pembuluh darah yang disfungsional. Feng-Li melakukan percobaan in vivo yang

menunjukkan bahwa mikrometastasis dengan ukuran <1mm mengalami hipoksia berat, sedangkan tumor ukuran 1-4mm memiliki perfusi yang baik dan teroksigenasi dengan baik pula. Faktor lain yang juga mempengaruhi adalah daur hidup sel tumor. Sehingga pola hipoksia pada tumor merupakan sesuatu yang kompleks.

5. Menghambat repopulasi sel tumor

Tumor akan kehilangan sejumlah sel setelah tiap fraksi radiasi dan hal ini menginduksi terjadinya kompensasi berupa regenerasi sel (repopulation). Peningkatan kecepatan proliferasi yang diinduksi oleh terapi ini dikenal sebagai *accelerated repopulation*.

*Accelerated repopulation* memiliki dampak positif bagi jaringan sehat karena berfungsi sebagai pelindung dari kerusakan akibat radiasi. Namun *accelerated repopulation* memiliki dampak yang bervariasi terhadap control lokal tumor oleh radiasi atau kemoterapi. Maka dari itu pendekatan apapun yang dapat mengurangi atau menghilangkan *accelerated population* dari sel klonogen diperkirakan dapat meningkatkan respon radioterapi. Agen kemoterapi memiliki kemampuan sitotoksik atau sitostatik dan dapat mengurangi kecepatan proliferasi jika diberikan bersamaan dengan radioterapi (konkuren), sehingga meningkatkan efektivitas terapi. Tetapi yang menjadi keterbatasan dalam pemberian kemoradiasi

konkuren adalah meningkatnya toksisitas terhadap jaringan normal yang memiliki tingkat proliferasi tinggi, karena sebagian besar agen kemoterapi memiliki selektivitas yang rendah.

### **Mengenai waktu pemberian obat berkaitan dengan radioterapi**

Obat kemoterapi diberikan sebelum (*induction or neoadjuvant kemoterapi*), bersamaan (*concurrent or concomitant*) atau setelah (*adjuvant kemoterapi*) radiasi. Keuntungan dan kerugian dari masing-masing pemberian ini.

Kemoterapi induksi membuat tumor primer lebih terkontrol oleh radiasi dengan mengurangi sel klonogen dan reoksigenasi sel hipoksik. Meskipun demikian manfaat terapeutiknya masih dibawah ekspektasi. Sejumlah faktor diperkirakan menyebabkan hal ini, termasuk fenomena *accelerated repopulation*.

Jika tujuannya adalah untuk mengatasi repopulasi cepat dari sel klonogen tumor, maka lebih efektif untuk memberikan agen kemoterapi cell specific pada paruh kedua fraksi radioterapi ketika *accelerated repopulation* lebih dominan. Faktor lain yang harus dipertimbangkan adalah faktor *cost benefit* dan kenyamanan pasien.

Penjadwalan kemoradiasi konkuren yang optimal sangat penting, tidak hanya untuk memaksimalkan respon tumor terhadap radiasi, tetapi juga untuk meminimalisasi toksisitas pada organ kritis. Seperti telah disinggung sebelumnya, masalah toksisitas jaringan normal ini merupakan limitasi utama pemberian kombinasi radiasi dan kemoterapi secara

konkuren. Namun, concurrent chemoradiation telah memberikan bukti klinis yang lebih baik dibandingkan mode kombinasi kemoradiasi lainnya dalam hal kontrol lokal dan kesintasan hidup pasien. Beberapa penelitian bahwa walaupun toksisitas kemoradiasi konkuren memang lebih besar dibandingkan modalitas tunggal, namun masih dapat ditoleransi. Dan dengan mempertimbangkan dampak positif kemoradiasi terhadap angka survival, toksisitas ini masih dapat diterima (Paiar, F., *et al.* 2012.).

### **Meningkatkan efikasi agen kemoterapi**

Saat ini telah tersedia berbagai agen kemoterapi baru yang sangat efektif terhadap kanker yang umum pada manusia dan merupakan radiosensitizer yang cukup poten. Tetapi efek toksik terhadap jaringan normal telah menjadi salah satu limitasi utama. Untuk mengatasi hal ini, digunakan obat polimer larut air, seperti asam poliglutamat. Konjugat ini akan berakumulasi dalam tumor dan melepaskan zat aktif ke dalam tumor dalam dosis tinggi dan untuk waktu yang lebih lama. Contohnya konjugat yang telah dikembangkan adalah konjugat asam poliglutamat dengan paclitaxel.

### **Inkorporasi molecular targeting**

Penelitian terkini telah berhasil menemukan sejumlah reseptor, enzim, atau growth factor yang bertanggung jawab atas resistensi sel kanker terhadap radiasi atau agen sitotoksik diantaranya adalah epidermal growth factor (EGFR), siklooksigenase 2 (COX 2) enzim, mutated ras,

CHK1 (protein control checkpoint siklus sel), sejumlah enzim perbaikan DNA seperti DNA-PK, ATM, RAD51 dan lainnya.

Penelitian *invivo* telah membuktikan bahwa blok EGFR, atau interferensi dalam proses signalingnya dapat meningkatkan outcome terapi tumor dengan radiasi ataupun kemoterapi.

### **Proteksi jaringan normal**

Toksisitas jaringan normal merupakan limitasi utama kemoradiasi *concurrent*. Karena itu pula dikembangkan suatu strategi inkorporasi radioprotektor atau kemoprotektif kedalam terapi. Agen radioprotektor yang paling banyak diteliti adalah senyawa Thiol, Contohnya amifostine. Prinsip kerja dari amifostine adalah dengan scavenging radikal bebas yang dibentuk oleh ionisasi radiasi dan agen kemoterapi tertentu seperti agen alkilasi, dan mendonasikan atom hydrogen untuk memfasilitasi repair DNA. Obat ini secara selektif diuptake oleh jaringan normal. Namun belakangan ini telah muncul berbagai penelitian mengenai efek samping amifostine yang cukup serius seperti syndrome steven johnsons (SSJ) dan nekrolisis epidermo toksik (NET). Efek samping yang cukup serius ini berakibat dihentikannya pemberian amifostine, penundaan radiasi sampai resiko kematian. Oleh karena itu amifostine saat ini jarang digunakan. Growth factor bermanfaat untuk ameliorasi toksisitas akibat agen kemoterapi, khusus pada keganasan hematopoetik.

### **Interaksi agen kemoterapi spesifik dengan radiasi**

Agen kemoterapi memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda. Perbedaan mekanisme kerja antar golongan kemoterapi menyebabkan adanya perbedaan interaksi dengan radiasi. Selanjutnya akan dibahas mengenai interaksi spesifik masing-masing golongan dengan radiasi.

Pemberian kemoterapi terbagi dalam 3 kategori :

### 1. **Kemoterapi adjuvan**

Pemberian kemoterapi diberikan setelah pasien dilakukan radioterapi. Tujuannya untuk mengatasi kemungkinan metastasis jauh dan meningkatkan kontrol lokal. Terapi adjuvan tidak dapat diberikan begitu saja tetapi memiliki indikasi yaitu bila setelah mendapat terapi utamanya yang maksimal ternyata: - Kanker masih ada, dimana biopsi masih positif. - Kemungkinan besar kanker masih ada, meskipun tidak ada bukti secara makroskopis. - Pada tumor dengan derajat keganasan tinggi. (oleh karena tingginya resiko kekambuhan dan metastasis jauh)

### 2. **Kemoterapi neoadjuvan**

Pemberian sitostatika lebih awal yang dilanjutkan pemberian radiasi. Maksud dan tujuan pemberian kemoterapi neoadjuvan untuk mengecilkan tumor yang sensitif sehingga setelah tumor mengecil akan lebih mudah ditangani dengan radiasi. Kemoterapi neoadjuvan telah banyak dipakai dalam penatalaksanaan kanker kepala dan leher. Alasan utama penggunaan kemoterapi neoadjuvan pada awal perjalanan penyakit adalah untuk menurunkan beban sel tumor sistemik pada saat terdapat sel tumor yang resisten. Vaskularisasi

intak sehingga perjalanan ke daerah tumor lebih baik. Terapi bedah dan radioterapi sepertinya akan memberi hasil yang lebih baik jika diberikan pada tumor berukuran lebih kecil. Teori ini dapat disingkirkan karena akan terjadipeningkatan efek samping, durasinya, dan beban biaya perawatan yang meningkat. Dan yang lebih penting, sel yang bertahan setelah kemoterapi akan menjadi lebih tidak respon setelah dilakukan radioterapi sesudahnya. Berdasarkan penelitian pemberian neoadjuvan kemoterapi dalam 2-3 siklus yang diberikan setiap 3 minggu dengan syarat bila adanya respon terhadap kemoterapi.

### **3. Kemoterapi concurrent.**

Kemoterapi diberikan bersamaan dengan radiasi. Umumnya dosis kemoterapi yang diberikan lebih rendah. Biasanya sebagai radiosensitizer. Kemoterapi sebagai terapi tambahan pada KNF ternyata dapat meningkatkan hasil terapi terutama pada stadium lanjut atau pada keadaan relaps. Hasil penelitian menggunakan kombinasi cisplatin radioterapi pada kanker kepala dan leher termasuk KNF, menunjukkan hasil yang memuaskan. Cisplatin dapat bertindak sebagai agen sitotoksik dan radiation sensitizer. Jadwal optimal cisplatin masih belum dapat dipastikan, namun pemakaian sehari-hari dengan dosis rendah, pemakaian 1 kali seminggu dengan dosis menengah, atau 1 kali 3 minggu dengan

dosis tinggi telah banyak digunakan. 14 Agen kemoterapi telah digunakan pada pasien dengan rekurens lokal dan metastatik jauh. Agen yang telah dipakai yaitu metothrexat, bleomycin, 5 FU, cisplatin dan carboplatin merupakan agen yang paling efektif dengan respon berkisar 15-31%. Agen aktif yang lebih baru meliputi paklitaxel dan gemcitabine. (Adham M., 2014).

Pemeriksaan remisi komplis di nasofaring dan leher melalui pemeriksaan klinis dan endoskopi dan/atau studi pencitraan. MRI sering digunakan untuk mengevaluasi respon terhadap RT atau kemoradioterapi, terutama untuk tumor T3 dan T4, meskipun perbedaan antara perubahan pasca-iradiasi dan tumor berulang mungkin sulit diketahui. Tindak lanjut untuk pasien termasuk pemeriksaan periodik nasofaring dan leher, fungsi saraf kranial dan evaluasi keluhan sistemik untuk mengidentifikasi metastasis jauh. Untuk tumor T3 dan T4, MRI dapat digunakan pada 6 hingga 12 bulan untuk mengevaluasi nasofaring dan basis cranii setidaknya untuk beberapa tahun pertama setelah perawatan. Evaluasi fungsi tiroid pada pasien dengan iradiasi ke leher dianjurkan pada 1, 2 dan 5 tahun (Chan dkk, 2012). Di bawah ini tabel *follow-up* berdasarkan Pastor dkk.

**Tabel 3.** Follow-up KNF (Pastor M., dkk, 2018).

---

Final assessment (2–3 months after the end of treatment)

Local and regional exam plus nasopharyngeal fibroscopy  
FDG-PET/CT and/or RMI

First two years

Local and regional exam plus nasopharyngeal fibroscopy (every 3 to 4 months)  
Chest X-ray, thyroid function test, CT/MRI (yearly)

Two to five years

Local and regional exam plus nasopharyngeal fibroscopy (every 6 months)  
Chest X-ray, thyroid function test, CT/MRI (yearly)

---

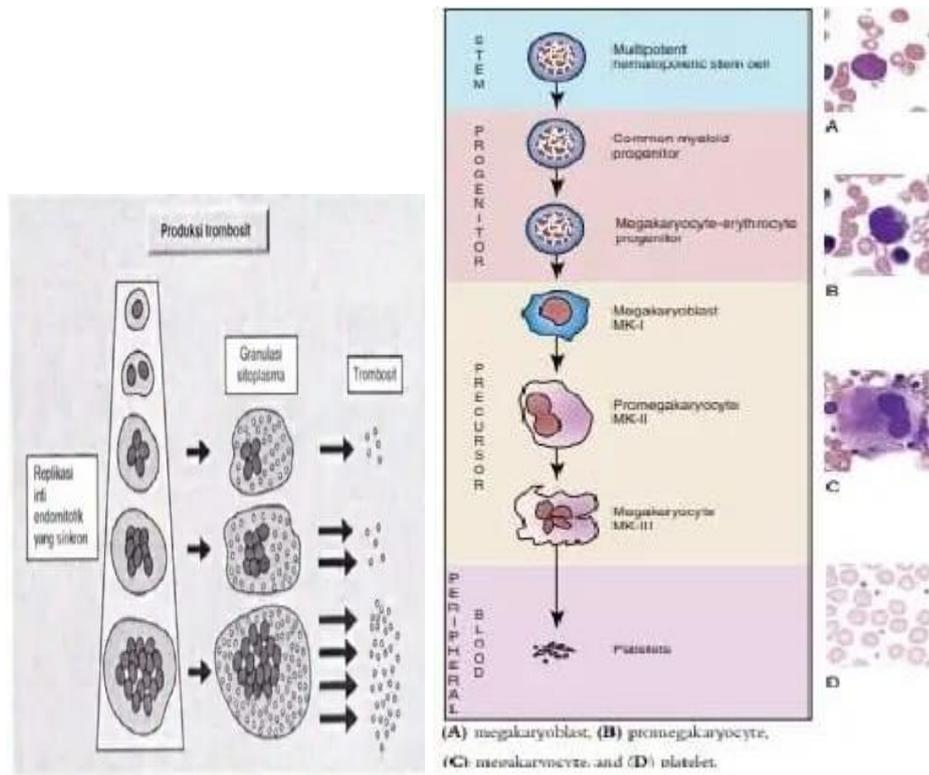
## **B. TROMBOSIT DAN LIMFOSIT**

Trombosit (trombosit) adalah fragmen sitoplasma yang tidak berinti dan terbentuk di sumsum tulang. Trombosit matang berukuran 2-4  $\mu\text{m}$ , berbentuk cakram bikonveks. Jumlah trombosit normal dalam darah tepi adalah 150.000-400.000/  $\mu\text{L}$ , dengan proses pematangan selama 7-10 hari di sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang (stem sel) yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit ini melakukan replikasi inti endomitotiknya kemudian volume sitoplasma akan membesar seiring dengan penambahan lobus inti, kemudian sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk trombosit atau keping-keping darah. Enzim pengatur utama produksi trombosit adalah trombopoetin yang dihasilkan di hati dan ginjal. Trombosis atau trombosit sangat penting menjaga hemostatis tubuh. Abnormalitas pada vaskuler, trombosit, koagulasi atau fibrinolisis akan mengganggu hemostasis sistem vaskuler yang mengakibatkan perdarahan abnormal / gangguan perdarahan. Trombosit akan menjaga agar pembuluh darah tetap utuh setelah terjadi

luka atau kerusakan dengan membentuk sumbat trombosit. Pembentukan sumbat trombosit ini dilakukan melalui proses adhesi, reaksi pelepasan, agregasi dan fusi trombosit. (Longo and York, 2010), (Kaushansky, Kenneth, et al. 2015).

Kelainan kuantitatif trombosit antara lain :

- a. Trombositosis yaitu dimana didapatkan jumlah trombosit dalam darah tepi lebih dari batas atas nilai rujukan ( $>400.000/\mu\text{L}$ ) dapat bersifat primer (trombositosis essensial) atau sekunder. Biasanya pada keadaan infeksi , inflamasi dan keganasan.
- b. Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit yang kurang dari batas bawah nilai rujukan ( $<150.000/\mu\text{L}$ ). Keadaan ini dapat bersifat kongenital ( trombositopenia neonatal). Trombositopenia dapat disebabkan oleh produksi trombosit yang berkurang, kelainan distribusi dan destruksi yang meningkat. Keadaan lain seperti kelainan yang disebabkan autoimun.



**Gambar 4.** Thrombopoiesis (Kaushansky, Kenneth, et al. 2015)

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih (leukosit). Limfosit merupakan sel yang penting dalam proses respon imun spesifik karena sel-sel limfosit dapat mengenal setiap jenis antigen, baik antigen yang terdapat pada intraseluler maupun ekstraseluler. (Keohane et al, 2020).

Terdapat tiga kelompok limfosit yang dibedakan berdasarkan fungsinya, yaitu :

1) Sel B

Sel B merupakan 5-25% dari limfosit dalam darah yang berjumlah sekitar 1000-2000 sel/mm<sup>3</sup> . Sel B berkembang dalam sumsum tulang. Aktivasi dan diferensiasinya diinduksi antigen di perifer. Sel B yang

diaktifkan dapat berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi dan mensekresi antibodi atau sel B memori.

Pada kebanyakan antigen, respon tersebut memerlukan sel Th yang disebut timus dependen. Pada keadaan tertentu sel B juga dapat memberikan respons dan berproliferasi melalui mekanisme yang tidak memerlukan sel T (T independen), biasanya pada respon terhadap beberapa antigen seperti LPS dan molekul polimerik dengan epitop yang panjang dan berulang sehingga memungkinkan terjadinya ikatan silang dengan reseptor immunoglobulin pada permukaan sel B.

Sifat respon antibodi primer dan sekunder tidaklah sama. Respon primer memerlukan waktu yang lebih panjang untuk membentuk antibodi. Antibodi IgM merupakan antibodi pertama yang diproduksi dan diikuti oleh pengalihan perlahan ke kelas lain. Respon sekunder memerlukan waktu yang lebih singkat dan respon berlangsung lebih lama. Antibodi IgG dan isotip lainnya merupakan produk utama yang dilepas pada respon sekunder dibanding IgM dan rata-rata afinitas antibodi yang diproduksi lebih tinggi.

## 2) Sel T

Sel T merupakan bagian dari sel limfosit yang sebagian besar terdapat dalam sirkulasi darah, yakni sebanyak 65-85%. Progenitor sel asal 10 sumsum tulang yang bermigrasi ke timus berdiferensiasi menjadi sel T. Sel T terlibat dalam regulasi respons imun dan imunitas selular. Satu sel limfosit hanya mengekspresikan reseptor untuk satu

jenis antigen sehingga sel tersebut hanya dapat mengenal satu jenis antigen saja. Reseptor sel T ditemukan pada semua sel T matang, dapat mengenal peptida antigen yang diikat MHC dan dipresentasikan APC. Sel T terdiri atas sel CD4+ , CD8+ , sel T naif, NKT, dan Tr/Treg/Ts/Th3. Sel T naif yang terpajan dengan kompleks antigen MHC dan dipresentasikan APC atau rangsangan sitokin spesifik, akan berkembang menjadi subset sel T berupa CD4+ dan CD8+ dengan fungsi efektor berlainan.

**Tabel 4.** Fungsi Heterogen sel T

Subtipe	Simbol	Ag permukaan	Restriksi MHC	Sel sasaran	Fungsi
<b>Sitotoksik</b>	Tc	CD8	Kelas I	Tumor, sel terinfeksi, virus	Membunuh sel
<i>Helper</i>	Th	CD4	Kelas II	Sel B, Sel T	Sekresi IL
<i>Inducer</i>	Th	CD4	Kelas II	Prekursor Sel B, T, makrofag	Sekresi IL
<b>Supresor</b>	Ts	CD8	Kelas I	B, Th, Tc	Menekan pertumbuhan sel
<b>DTH</b>	Tdth	CD4	Kelas II	Sel Langerhans, Makrofag	Menekan pertumbuhan sel, Melepas MAF, MIF, dan limfokin lain

### 3) Sel NK (Natural Killer)

Sel NK berkembang dari sel asal progenitor yang sama dari sel B dan sel T, namun bukan sel progenitor sel B dan sel T. Jumlahnya sekitar 5-15% dari limfosit dalam sirkulasi dan 45% dari limfosit dalam jaringan. Istilah NK berasal dari kemampuannya yang dapat membunuh berbagai sel tanpa bantuan tambahan untuk aktivasinya. Sel NK dikenal sebagai Large Granular Lymphocyte (LGL) yang merupakan limfosit besar berisi sitoplasma dengan granula azurofilik, pseupodia, dan nukleus eksentrik.

Sel NK mengandung perforin atau sitolisin yang dapat membuat lubang-lubang kecil (perforasi) pada membran sel sasaran. Sel NK mengenal atau membunuh sel terinfeksi atau sel yang menunjukkan transformasi ganas, tetapi tidak membunuh sel sendiri yang normal oleh karena dapat membedakan sel sendiri dari sel yang potensial bahaya. Reseptor aktivasi berperan dalam kemampuan sel NK untuk membunuh berbagai sasaran seperti sel tumor.

Sel NK juga terlibat dalam fenomena ADCC, yakni fenomena antibodi yang melapisi sel sasaran dan dirusak oleh sel killer khusus. Pembunuhan sel sasaran dilakukan dengan memacu pelepasan enzim litik di tempat kontak melalui Fc dan juga dapat dengan melibatkan perforin yang merusak membrane.

### **C. HUBUNGAN PROSES INFLAMASI DENGAN KEGANASAN**

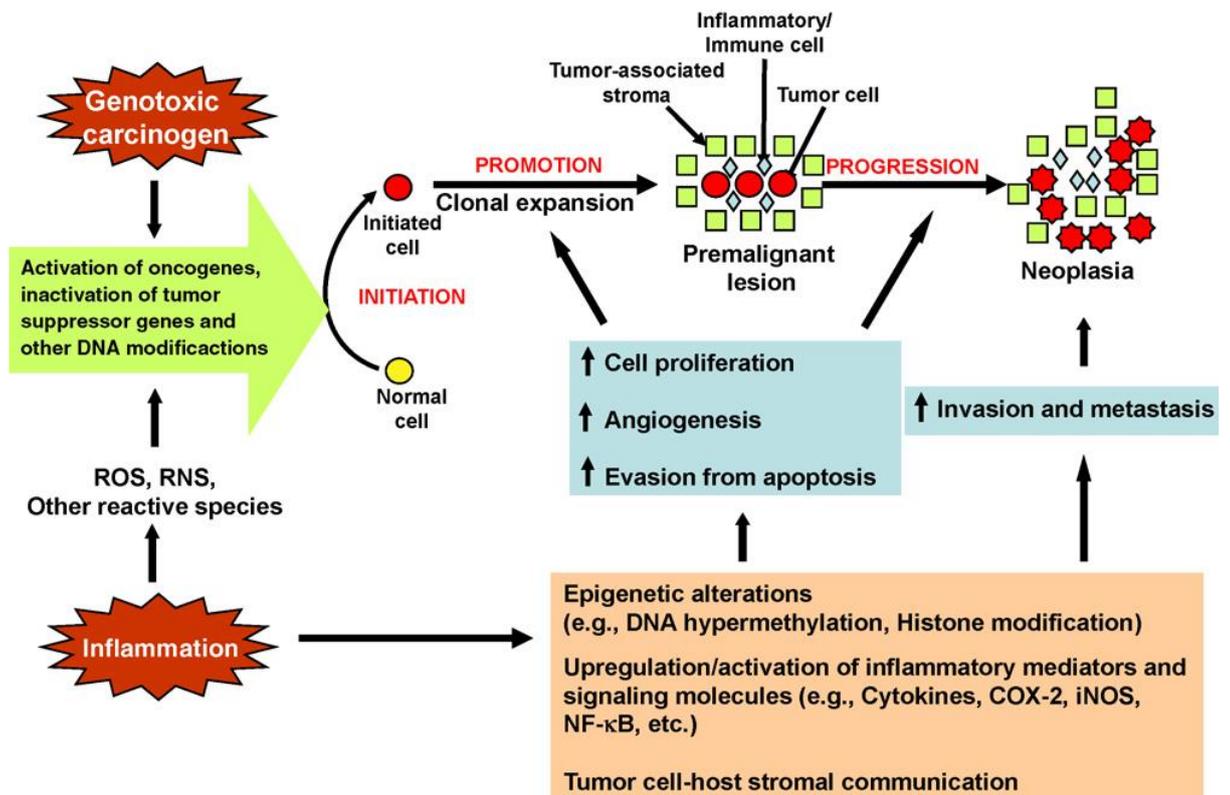
Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap kerusakan jaringan, yang dapat disebabkan antara lain cedera fisik, cedera iskemik, infeksi, paparan terhadap toksin, dan tipe trauma lainnya. Respon inflamasi tubuh menyebabkan perubahan seluler dan respon imun yang menyebabkan perbaikan jaringan yang cedera dan proliferasi seluler pada lokasi dimana terjadi cedera jaringan. Inflamasi dapat menjadi kronis jika penyebab inflamasi persisten atau proses untuk mengatasi inflamasi gagal. Saat respon inflamasi menjadi kronis, dapat terjadi mutasi dan proliferasi sel yang selanjutnya dapat berkembang menjadi kanker. Mekanisme inflamasi dimana penting untuk regenerasi jaringan normal, namun dapat juga menyebabkan terjadinya pembentukan tumor. (*Singh et al, 2019*).

Banyak studi epidemiologi yang menunjukkan bahwa inflamasi kronis merupakan faktor predisposisi terjadinya berbagai jenis keganasan. Keganasan dan inflamasi dihubungkan oleh dua jalur yaitu, jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik diaktifkan oleh peristiwa genetik yang menghasilkan neoplasia. Peristiwa ini meliputi aktivasi berbagai jenis onkogen dengan mutasi, amplifikasi, dan inaktivasi gen supresor tumor. Sel yang diubah dengan cara ini menghasilkan mediator inflamasi, sehingga terbentuk lingkungan mikro inflamasi pada tumor. Sebaliknya, pada jalur ekstrinsik, inflamasi atau infeksi meningkatkan risiko perkembangan kanker pada lokasi anatomi tertentu.

Berbagai sel-sel inflamasi direkrut ke tempat infeksi atau inflamasi. Sel inflamasi menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang dapat berfungsi sebagai efektor kimia inflamasi yang mendorong karsinogenesis. Dengan demikian, salah satu mekanisme dimana inflamasi kronis dapat memulai tumorigenesis adalah peningkatan ROS dan RNS dalam jaringan inflamasi dan kerusakan DNA yang menyebabkan aktivasi onkogen dan/ atau inaktivasi gen supresor tumor . Inflamasi kronis terlibat dalam semua tahap karsinogenesis, yaitu tahap awal, pertumbuhan dan perkembangan kanker. Jaringan yang mengalami inflamasi persisten menyebabkan ROS/RNS berlebihan yang dapat menyebabkan ketidakstabilan gen dan mengarah ke tahap awal kanker. Sel yang mengalami proliferasi menghasilkan mutasi sel yang membentuk massa premalignansi, dan peristiwa tersebut disebut pertumbuhan tumor . Sel tumor yang mengalami proliferasi dikelilingi oleh stroma sel dan sel inflamasi atau sel imun yang membentuk sebuah lingkungan mikro tumor yang mencerminkan keadaan inflamasi persisten. Dalam *tumor microenvironment*, berbagai mediator pro inflamasi berpartisipasi dalam sinyal inflamasi yang kompleks, dan memfasilitasi ekstravasasi sel tumor melalui stroma, sehingga mendorong perkembangan tumor.

Inflamasi berperan dalam mengatur pertumbuhan dan perkembangan tumor melalui beberapa mekanisme, seperti mempercepat perkembangan siklus sel dan proliferasi sel, menghindari apoptosis atau kematian sel, dan merangsang neovaskularisasi tumor.

Diantara molekul yang memainkan peran utama dalam hubungan inflamasi dan kanker adalah sitokin, kemokin, *Cyclooxygenase 2* (COX2), *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), *Nitric Oxide* (NO), dan *Factor-κB* (NF-κB) (Kundu, J.K., Surh, Y.J., 2008).



**Gambar 5.** Perjalanan menuju keganasan (Kundu, J.K., Surh, Y.J., 2008).

#### D. HUBUNGAN TROMBOSIT LIMFOSIT PADA KEGANASAN

Beberapa faktor yang terlibat dalam respon imun terhadap neoplasia seperti terbentuknya reaktan fase akut, metabolisme protein yang abnormal, nekrosis, gangguan hemodinamik semuanya itu

mempengaruhi aktivitas koagulasi darah pasien kanker. Sel-sel ganas dapat berinteraksi dengan sistem hemostasis.

Respon inflamasi telah menunjukkan korelasi yang dekat dengan progresi tumor, termasuk angiogenesis dan invasi tumor melalui peningkatan regulasi sitokin. Sebagai respon dari berbagai bentuk inflamasi, lingkungan mikro tumor mengandung sel imun innate (termasuk makrofag, neutrofil, sel mast, sel dendritik dan sel natural killer), dan sel imun adaptif (limfosit T dan B) yang akan berkorelasi satu sama lain dalam hubungannya dengan produksi sitokin dan kemokin dan bekerja secara autokrin dan parakrin untuk mengatur dan membentuk pertumbuhan dan progresi tumor. Inflamasi sistemik berhubungan dengan pelepasan beberapa mediator proinflamasi seperti interleukin-1, IL-3 dan IL-6 yang diketahui dapat menstimulasi proliferasi megakariosit dan aktivasi trombosit yang nantinya akan menghasilkan faktor pro-angiogenik yang merupakan hal penting dalam pertumbuhan tumor. Selain itu, sejumlah mediator immunologi seperti IL-10 dan TGF- $\beta$  dilepaskan, yang akan menyebabkan efek immunosupresif yang signifikan dengan konsekuensi gangguan fungsi limfosit dan pengurangan jumlah limfosit.

Trombosit adalah fragmen sel kecil anukleasi yang berasal dari megakariosit sumsum tulang dan merupakan efektor seluler reaktif dari hemostasis, inflamasi dan imunitas. Trombosit merupakan satu dari reservoir terbesar faktor pertumbuhan angiogenik dan onkogenik pada tubuh manusia. Trombosit memiliki peran dalam proses angiogenesis

dan metastasis hematogen dari kanker, sehingga mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan kanker. Konsep dimana trombosit memegang peranan dalam invasi dan metastasis tumor cukup panjang. Penelitian yang menilai trombotosis terjadi pada pasien dengan kanker solid telah dilakukan lebih dari 100 tahun lalu. Hampir 40% pasien dengan keganasan pada gastrointestinal, paru, payudara dan ovarium, dijumpai jumlah trombosit lebih dari 400.000 mm<sup>3</sup> (Oh et al., 2014). Hal terpenting yang mencetuskan trombotosis pada kanker adalah sekresi tumor derived-cytokines seperti IL-1, G-CSF dan IL-6 yang akan menstimulasi trombopoiesis melalui mekanisme thrombopoetic-dependent, mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi megakariopoetik secara besar. Megakariopoetik juga mempunyai kemampuan yang sama untuk menghasilkan sitokin inflamasi, yang juga mempengaruhi sel endotel sumsum tulang untuk menyokong . Adhesi trombosit dengan sel tumor dapat membantu sel tumor membentuk koloni intravaskular atau ekstrasvasasi ke organ target. Adherensi trombosit dengan sel tumor pada penelitian eksperimental dapat meningkatkan interaksi sel tumor dengan monosit, dan meningkatkan lisis sel tumor oleh sel natural killer. Adherensi trombosit juga melindungi sel tumor dari sistem imun, mendukung ketahanan, proliferasi dan invasi sel. Sebagai tambahan, trombosit juga dapat melepaskan faktor pro-angiogenik yang menstabilkan vaskularisasi tumor (Ma, et al., 2014). Beberapa penelitian sebelumnya telah menyebutkan bahwa Sistemik biomarker inflamasi seperti rasio limfosit trombosit (RTL), rasio limfosit

neutrofil (NLR) dan monosit rasio limfosit (MLR) muncul sebagai prognostik penanda dalam berbagai kanker, termasuk diantaranya kanker nasofaring. Beberapa mekanisme potensial menjelaskan hasil penelitian tersebut, yaitu trombosit dapat kontak secara langsung dengan sel tumor yang bersirkulasi. Ini mendorong ekstravasasi sel tumor ke lokasi metastasis. Selain itu, peningkatan trombosit dan neutrofil dalam sirkulasi dapat menghasilkan vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, dan fibroblast growth factor-2 yang menyebabkan angiogenesis tumor.

Limfosit merupakan komponen penting dari sistem imun adaptif, dan infiltrasi limfosit menunjukkan adanya respon imun seluler anti tumor yang efektif. Limfosit sitotoksik memainkan peran penting dalam penghancuran imunologis yang dimediasi oleh sel sel kanker. Sirkulasi limfosit dapat mengeluarkan beberapa sitokin, seperti IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , untuk mengontrol pertumbuhan tumor dan memperbaiki prognosis pasien kanker. Dan penurunan jumlah serta fungsi limfosit tidak dapat mengontrol imun untuk membunuh sel tumor. (*Jiang Wenjei, et al. 2017*). Nilai limfosit rendah menunjukkan kemampuan tubuh untuk melawan kanker juga menurun sehingga menunjukkan prognosis yang buruk. (*Longo and York, 2010*).

Limfosit memainkan peranan penting dalam respon imunologi antitumor dengan menghambat proliferasi sel tumor dan menginduksi kematian sel. pada kenyataannya, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) berhubungan dengan prognosis yang baik dalam berbagai jenis kanker.

Selain itu, dengan menginduksi apoptosis pada sel tumor, interaksi antara sel CD 8 + dan CD 4 + T yang diperlukan untuk reaksi antitumor dan peningkatan infiltrasi CD8 + limfosit T telah dilaporkan untuk meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien karsinoma nasofaring (Ye Lu, et al. 2018). Limfosit berperan penting pada kejadian imunitas keganasan yang menekan maturasi dari suatu tumor. Limfosit T sitotoksik (CTL) menginduksi apoptosis sel kanker melalui 2 jalur, yaitu: interaksi molekul CD95L (Fas ligan) pada CTL dengan molekul CD95 (Fas) pada sel target tumor; dan kerja perforin serta protease serin pada granula limfosit. Rendahnya nilai hitung limfosit berhubungan dengan kondisi buruk dari pasien yang terkena kanker stadium lanjut. Imunitas yang dimediasi sel-sel pada inang berlanjut dengan penghancuran sel-sel tumor residu dan mikrometastasisnya. Penelitian univariat maupun multivariat yang dilakukan Azab et al melaporkan bahwa pasien dengan peningkatan hitung limfosit memiliki ketahanan hidup lebih lama dibandingkan pasien dengan hitung limfosit rendah.

Rasio trombosit terhadap limfosit yang dihitung dengan membagi jumlah trombosit perifer dibandingkan dengan jumlah limfosit absolut, mencerminkan pengaruh terbalik trombosit dan limfosit pada progresivitas dan metastasis berbagai macam keganasan.

## E. HUBUNGAN KEMOTERAPI TERHADAP TROMBOSIT LIMFOSIT

Secara umum pengobatan kanker meliputi berbagai cara, antara lain kemoterapi. Kemoterapi merupakan pengobatan kanker yang menggunakan obat untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker, baik dengan membunuh sel atau dengan menghentikannya dari membagi. Kemoterapi merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain.

Tujuan penggunaan kemoterapi menurut *American Cancer Society* antara lain sebagai penyembuh (*kuratif*), sebagai kontrol, dan *palliatif* (meningkatkan *quality of life*) tapi tidak menyembuhkan penyakit itu sendiri. Terapi kemoterapi dapat menyebabkan terjadinya toksisitas pada fungsi organ-organ tubuh, salah satunya adalah pada fungsi darah yaitu lekosit. Lekosit merupakan sel heterogen yang memiliki fungsi sangat beragam. Sel-sel tersebut berasal dari satu sel bakal (*stem cell*) yang berdiferensiasi (mengalami pematangan) sehingga fungsi-fungsi tersebut dapat berjalan. Lekosit diproduksi oleh jaringan *hemopoetik* yang berfungsi membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh (*Sacher, 2009*).

Jenis lekosit pada orang normal adalah eosinophil 1-4%, basophil 0-1%, netrofil batang 2-5%, netrofil segmen 50-70%, limfosit 20-40%, dan monosit 2-8%. Limfosit sebagai bagian dari jenis lekosit berperan penting pada kejadian imunitas sel kanker yang menekan maturasi dari suatu tumor. Sel-sel kanker beredar melalui jaringan dan membentuk sel baru.

Sel kanker bersifat antigenik pada sistem imunitas tubuh manusia sehingga akan menimbulkan respon imun secara seluler maupun humoral . Jumlah limfosit yang rendah berhubungan dengan kondisi buruk pasien. Kemoterapi diharapkan dapat meningkatkan jumlah limfosit karena pasien kanker dengan limfosit yang normal akan memiliki ketahanan hidup lebih baik dibandingkan pasien dengan hitung limfosit rendah (*Hartono, 2015*).

Pemberian kemoterapi pada penderita kanker membuat sistem imun tubuh menjadi lebih baik. Diharapkan sel-sel kanker pada penderita yang melemahkan keadaan umum serta menekan sistem imun dihilangkan, sehingga produksi limfosit sebagai pembentuk antibodi tubuh akan meningkat kembali (*Hartono, 2015*). Penelitian jumlah limfosit penderita *ca mammae* yang menjalani kemoterapi didapatkan bahwa jumlah limfosit sesudah kemoterapi mengalami peningkatan dibanding sebelum kemoterapi. Jumlah penderita dengan limfosit normal pada penderita *ca mammae* sebelum dan sesudah kemoterapi sama banyaknya namun terjadi peningkatan rerata jumlah limfosit (*Astuti R, Sukeksi A. 2018*).

Toksisitas kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker terbukti memperbaiki hasil pengobatan kanker, baik untuk meningkatkan angka kesembuhan, ketahanan hidup, dan kualitas hidup penderita, namun kemoterapi membawa berbagai efek samping dan komplikasi. Limfosit berperan dalam proses kekebalan dan pembentukan antibodi. Nilai normal limfosit 20–40% dari seluruh lekosit. Penurunan limfosit

dapat terjadi pada pasien kanker . Nilai hitung limfosit yang rendah berhubungan dengan kondisi buruk pasien kanker stadium lanjut. Imunitas yang dimediasi sel-sel pada inang berlanjut dengan penghancuran sel-sel tumor residu dan mikrometastasisnya. Sehubungan dengan keganasan, limfosit menekan maturasi tumor. Limfosit sitotoksik T (CTLs) menginduksi apoptosis sel-sel karsinoma melalui interaksi molekul CD95L (ligan Fas). Adanya limfosit yang menginfiltrasi tumor dihubungkan dengan angka kehidupan yang lebih baik, dan respons yang lebih baik terhadap pemberian kemoterapi (*Hartono B, 2015*).

Trombosit berperan penting dalam pertumbuhan tumor. Trombosit dapat mempromosikan perkembangan tumor dengan meningkatkan angiogenesis melalui sitokin VEGF. Terdapat korelasi langsung antara jumlah trombosit yang bersirkulasi dengan tingkat VEGF serum. Sel-sel tumor cenderung beragregasi membentuk gumpalan dalam sirkulasi dengan adhesi homotipik antar sel-sel tumor itu sendiri dan adhesi heterotipik antara sel tumor dan trombosit. Agregasi trombosit dengan sel tumor mempromosikan sel tumor menjadi hidup lebih lama.

Pada penelitian astuti R et al diperoleh penurunan nilai RTL setelah kemoterapi yang menunjukkan trombosit sebagai bahan promosi pertumbuhan dan perkembangan tumor ditekan menjadi lebih rendah setelah perlakuan kemoterapi. Hal ini disebabkan karena tumor merangsang pembentukan trombosit untuk melindungi tumor dari sel NK dan TNF- $\alpha$ . Selain itu trombosit memiliki protein angiogenesis yang

penting sehingga penyebaran dan progresifitas tumor menjadi lebih tinggi. Dengan menghilangkan massa tumor, tidak ada lagi sumber yang merangsang pembentukan trombotis sehingga produksi trombotis kembali menjadi normal. (*Astuti R, Sukeksi A. 2018*).

### **BAB III**