

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan suatu keganasan yang berasal dari sel epitel yang berada di dalam nasofaring (Nafisa et al., 2022). Angka insiden pada KNF sangat bervariasi dan bergantung dengan distribusi ras dan geografis serta sering ditemukan pada negara endemis seperti Cina bagian selatan, Asia Tenggara, Afrika Utara (Wu et al., 2018). Berdasarkan data *Globocan* pada tahun 2020, di dunia pada tahun 2020, insidens KNF sebanyak 133.354, serta 80.008 kematian, wilayah Asia Tenggara memiliki insidensi KNF tertinggi di dunia. Insidensi KNF di Indonesia tahun 2012, yaitu sebesar 5,6/100.000 individu pertahun, termasuk dalam tiga besar di Asia Tenggara (Sun, 2011). Insiden KNF menempati urutan pertama keganasan di bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) dan berada pada urutan kelima dari seluruh keganasan di Indonesia. Prevalensi KNF di Indonesia tertinggi pada dekade 4-5 dengan rasio antara laki-laki dan perempuan yaitu 2-3:1. Angka kejadian KNF hampir merata di setiap daerah di Indonesia. Di RSCM Jakarta ditemukan lebih dari 100 kasus baru dalam setahun (Adham et al., 2012).

Seiring dengan perkembangan teknologi, saat ini diketahui peranan dari jalur persinyalan dengan mekanisme biologis dan klinis dari KNF, salah satu jalur persinyalan potensial yang dievaluasi JAK2/STAT3. Jalur

ini dilaporkan memiliki peranan dalam berbagai fungsi seluler, seperti diferensiasi, proliferasi, pertahanan, dan apoptosis. Lebih lanjut, STAT3 memiliki kemampuan regulatorik dalam angiogenesis melalui transkripsi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), yang merupakan faktor angiogenik poten dan berperan dalam beberapa proses patologis seperti permabilitas mikrovaskuler, penetrasi sel tumor, menjadi mediator angiogenesis yang penting, dan dapat berperan sebagai target potensial untuk terapi anti-kanker (F. Wang et al., 2018).

Peranan VEGF telah diteliti pada berbagai jenis kanker, seperti kanker kolorektal, kanker tiroid papiler, dan kanker sel skuamosa oral lidah. Protein VEGF ini dilaporkan dapat terekspresi pada jaringan sel kanker serta pada serum darah pasien. Penelitian sebelumnya oleh Irawan, dkk (2022) menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara ekspresi VEGF terhadap stadium, metastasis, dan progression free survival dari KNF ( $p < 0.05$ ) (Irawan et al., 2022b). Selain itu, studi meta-analisis sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat peranan potensial dari ekspresi VEGF jaringan dan serum VEGF sebagai biomarker faktor prognostik pada pasien KNF. Lebih lanjut, studi ini menunjukkan *pooled hazard ratio* (HR) untuk *overall survival* (OS) dan DFS dari ekspresi VEGF jaringan yang tinggi pada pasien KNF berturut-turut adalah 2,07 (IK95: 1,32-3,25) dan 5,99 (IK95: 2,66-13,48). Selain itu, studi sebelumnya juga menyatakan bahwa terdapat efek prognostik yang signifikan pada serum VEGF dengan kesintasan hidup pasien dimana serum VEGF yang tinggi berhubungan dengan pemendekan OS pada pasien KNF (HR 2,47, IK95: 1,16-5,28) (F. Wang et al., 2018).

Adanya gen pengkode VEGF, VEGF-A merupakan gen yang berlokasi pada kromosom 6p21,3 dan terdiri dari regio koding 14 Kb dengan delapan ekson dan tujuh intron. Adapun beberapa polimorfisme VEGF-A ditemukan teridentifikasi pada beberapa jenis kanker dan diketahui berhubungan dengan suseptibilitas kanker serta prognosis kanker. Lebih lanjut, studi ini menyatakan bahwa frekuensi alel minor rs2010963 dan rs833070 lebih tinggi ditemukan pada pasien KNF dibandingkan dengan kelompok kontrol (Makni et al., 2016).

Kanker nasofaring merupakan suatu keganasan yang bersifat multifaktorial dimana salah satu faktor etiologi yang berperan dalam keganasan ini adalah infeksi Epstein-bar (EBV). Studi sebelumnya menunjukkan adanya hubungan antara titer antibodi EBV dan risiko KNF. Lebih lanjut, pada pasien KNF tipe sporadik, konsentrasi anti-EA IgG dan anti-VCA IgA ditemukan signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol dan konsentrasi ini ditemukan menurun setelah diberikan pengobatan. Adanya temuan ini menunjukkan perubahan antara molekuler dan biologis yang terjadi selama karsinogenesis dapat memberikan wawasan baru terhadap pathogenesis dari penyakit dan dapat digunakan sebagai marker prognostik kanker yang potensial (M'hamdi et al., 2016).

Temuan lainnya pada beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat peranan penting terkait dengan identifikasi risiko dari adanya metastasis tumor pada pasien KNF sebelum mendapatkan pengobatan. Hal ini bertujuan untuk membantu klinisi dalam memberikan keputusan yang lebih baik dalam memberikan modalitas pengobatan yang

tepat kepada pasien KNF. Salah satu indikator pretreatment yang dipertimbangkan adalah pemeriksaan *lactate dehydrogenase* (LDH). Pemeriksaan ini menandakan adanya suatu proses metabolisme yang penting, khususnya pada metabolisme sel kanker. Sel kanker sendiri memiliki metabolisme yang berbeda dengan sel normal. Sel kanker tersebut dapat memetabolisme glukosa melalui proses glikolisis untuk menghasilkan energi dalam keadaan terdapat oksigen yang adekuat. Adapun salah satu enzim metabolik, *lactate dehydrogenase* merupakan komponen penting yang digunakan untuk mengubah piruvat menjadi laktat di akhir proses glikolisis (G. Long et al., 2019).

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa LDH memiliki peranan prognostik pada beberapa tipe kanker. Lebih lanjut, LDH dengan mudah dideteksi dalam praktis klinis dapat memungkinkan penggunaan klinis secara luas dan berkontribusi pada estimasi prognosis (G. Long et al., 2019). Penelitian sebelumnya oleh Girgis, dkk (2014) menunjukkan bahwa LDH pada jaringan kanker yang telah disimpan dalam blok paraffin memiliki keterkaitan dengan ukuran tumor, stadium, dan grade. Selain itu, LDH jaringan juga berkaitan signifikan dengan disease free survival dan overall survival dari pasien kanker (Girgis et al., 2014). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa pada pasien KNF dengan metastasis umumnya memiliki serum LDH yang pre-treatment yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami metastasis (mean level LDH adalah 237,1 U/L dan 108,8 U/L, berturut-turut  $p=0,001$ ). Meningkatnya level LDH diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen untuk DMFS yang

rendah ((HR) 8,31; IK95: 2,44-28,32; p=0,001) dan OS (HR: 4,45; IK95: 1,77-11,21; p=0,002). Lebih lanjut, analisis subgroup menunjukkan hubungan yang signifikan antara serum LDH dan perburukan stadium dari pasien KNF (G. Long et al., 2019).

*World Health Organization* (WHO) membagi KNF menjadi 3 tipe berdasarkan klasifikasi histopatologi, yakni: WHO tipe I (*keratinizing squamous cell carcinoma*), WHO tipe II (*non keratinizing squamous cell carcinoma*), dan WHO tipe III (*undifferentiated carcinoma* / tidak berdiferensiasi). Di Indonesia, WHO tipe I ditemukan sebesar 12,7%, WHO tipe II sebesar 2,3% dan WHO tipe III sebesar 85%. KNF merupakan penyakit dengan etiologi multifaktorial, di antaranya dihubungkan dengan infeksi virus Epstein-Barr (EBV), faktor genetik, lingkungan, dan diet. KNF WHO tipe III atau tipe tidak berdiferensiasi merupakan tipe histopatologi terbanyak serta patofisiologinya berhubungan erat dengan infeksi EBV, faktor genetik, lingkungan, dan diet (Adham *et al*, 2012).

Penanganan pada pasien KNF umumnya dapat diberikan radioterapi, namun pada KNF dengan tipe II dan III memiliki perbedaan dengan tipe I dimana terdapat peningkatan sensitivitas terhadap modalitas kemoterapi (CT) dan memiliki hubungan dengan EBV di lebih dari 90% kasus (Cao et al., 2011).

Pada umumnya, KNF ditandai oleh sensitivitas yang tinggi terhadap radiasi, dimana pada dekade terakhir, radioterapi menjadi modalitas yang sering untuk diberikan kepada pasien. Namun, pada kebanyakan kasus, dimana pasien KNF sering ditemukan berada pada kondisi stadium lanjut

maka pemberian radioterapi saja menjadi kurang berhasil. Tingkat survival selama 5 tahun menunjukkan sekitar 34-52%, sehingga modalitas berupa kemoradioterapi dijadikan sebagai salah satu terapi lini pertama dalam tatalaksana pasien KNF (Paiar et al., 2012).

Prognosis yang buruk pada pasien dengan stadium lanjut tersebut meningkatkan ketertarikan klinisi dan peneliti untuk menggunakan modalitas lainnya seperti kemoterapi. Lebih lanjut, studi sebelumnya melakukan integrasi antara kemoterapi dan radioterapi (CRT) dan kemudian digunakan sebagai standar untuk menangani pasien dengan stadium III dan IV KNF (Paiar et al., 2012).

Selain itu penggunaan regimen kemoterapi berbasis paclitaxel-cisplatin juga merupakan modalitas yang dapat diberikan dalam bentuk CRT kepada pasien KNF. Studi sebelumnya menunjukkan dimana terdapat studi perbandingan antara modalitas RT dan CRT dimana pada pasien diberikan CRT dengan cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1, 22, dan 43 selama RT, diikuti dengan pemberian ajuvan paclitaxel-cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1 dan 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1-4, tiap 4 minggu, selama tiga siklus. Lebih lanjut, studi tersebut menunjukkan bahwa terdapat hasil yang meningkat secara signifikan pada OS selama 3 tahun dengan penggunaan CRT (76% VS 46%, p<0,001) (Paiar, 2012). Namun, hingga saat ini masih terdapat inkonsistensi hasil dimana pada studi lainnya yang menyatakan tidak terdapat hasil yang signifikan terkait dengan penggunaan CRT (Paiar et al., 2012). Selain itu, studi terkait dengan penggunaan CRT pada pasien KNF stadium lanjut khususnya di Indonesia juga masih sangat terbatas.

Oleh karena itu, penting untuk dilakukan suatu penelitian yang mengevaluasi peranan peningkatan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF A) dan *Lactate Dehidrogenase* (LDH) terhadap rendahnya respon kemoradiasi neoadjuvant pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut perlu untuk dilakukan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat disampaikan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekspresi VEGF-A yang tinggi merupakan faktor risiko respon kemoradiasi *neoadjuvant* yang negatif pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut?
2. Apakah ekspresi LDH yang tinggi merupakan faktor risiko respon kemoradiasi *neoadjuvant* yang negatif pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Untuk membuktikan keterkaitan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF A) dan ekspresi *Lactate Dehidrogenase* (LDH) terhadap respon kemoradiasi *neoadjuvant* pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk membuktikan ekspresi VEGF-A yang tinggi merupakan faktor risiko respon kemoradiasi *neoadjuvant* yang negatif pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut.
2. Untuk membuktikan ekspresi LDH yang tinggi merupakan faktor risiko respon kemoradiasi *neoadjuvant* yang negatif pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Bila terbukti ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A) dan *Lactate Dehydrogenase* (LDH) yang tinggi berdasarkan respon kemoradiasi *neoadjuvant* yang merupakan regimen kemoterapi taxel cisplatin kombinasi pada pasien KNF WHO-3 stadium lanjut, maka penelitian ini akan dapat menjadi salah satu sumber informasi terkait mekanisme KNF WHO-3 stadium lanjut melalui aspek klinikopatologis dan molekuler yang juga meninjau hasil kemoradiasi pada pasien.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh masyarakat yang berisiko agar dapat menerapkan usaha preventif untuk mengurangi risiko menderita KNF dikemudian hari.

2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar melakukan skrining (deteksi dini) KNF WHO-3 stadium lanjut dengan menggunakan biomarker faktor endogen yang ditandai dengan adanya ekspresi gen VEGF-A dan LDH.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh klinisi sebagai dasar untuk menentukan pengobatan yang tepat kepada pasien KNF WHO3 stadium lanjut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring merupakan karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel nasofaring. Tumor ini dapat muncul pada berbagai area di nasofaring namun lebih banyak ditemukan pada daerah fossa Rosenmuller, yang merupakan daerah transisional, di mana epitel kolumnar berubah menjadi epitel skuamosa (Adham et al, 2012).

### 2.1.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring merupakan ruang berbentuk trapezoid yang terletak di belakang koana. Ukurannya pada bidang transversal adalah 4 - 5,5 cm, pada bidang anteroposterior 2,5 - 3,5 cm dan tingginya 4 cm. Batas inferior adalah palatum molle. Batas superior adalah basis sfenoid dan oksiput. Batas posterior dibentuk oleh fascia prevertebra dari vertebra servikal I dan II. Batas lateral dibentuk oleh fascia faringobasilar. Pada ke dua dinding nasofaring terdapat ostium tuba *Eustachius* dengan tonjolan tulang rawan di bagian superoposterior yang disebut torus tubarius. Tuba *Eustachius* terletak 10-12 mm di belakang dan sedikit di bawah konka inferior (Wei and Chua, 2016).

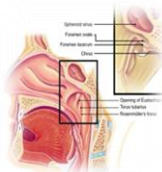
Dinding lateral nasofaring terdiri dari dua lapisan yaitu membran mukosa dan aponeurosis faringeal. Nervus V3 keluar dari foramen ovale di lateral dari dinding nasofaring menuju fossa infratemporal.

Di posterior dari tuba *Eustachius* terdapat ruang retroparotis yang berisi pembuluh limfe faringeal, arteri karotis interna, vena jugularis interna dan nervus IX, X, XI, spinal

aksesorius dan simpatetik servikal. Ada enam foramen yang terdapat di dinding nasofaring yaitu foramen laserum, ovale, spongiosum, jugulare, kanalis karotikus dan kanalis hipoglosus. Foramen laserum dan ovale sangat rentan terhadap penyebaran tumor ke kranium. Lokasinya sangat dekat dengan sinus kavernosus dan nervus II, III dan IV sehingga sering menyebabkan terjadi paralisis nervus tersebut pada KNF (Wei *and* Chua, 2016).

Pembuluh darah arteri utama yang mensuplai daerah nasofaring adalah arteri faringeal asendens, arteri palatina asendens, arteri palatina desendens, dan cabang faringeal arteri sfenopalatina. Semua pembuluh darah tersebut berasal dari arteri karotis eksterna dan cabang-cabangnya. Pembuluh darah vena berada di bawah membran mukosa yang berhubungan dengan pleksus pterigoid di daerah superior dan fasia posterior atau vena jugularis interna di bawahnya (Wei *and* Chua, 2016).

Nasofaring adalah struktur yang kaya akan pembuluh limfe. Aliran limfatik nasofaring adalah kelenjar limfe pada segitiga posterior atau dinding faringeal lateral menuju kelenjar limfe retroparotis kemudian menuju kelenjar limfe jugular atas (Wei *and* Chua, 2016).



**Gambar 2.1** Anatomi nasofaring (Yusmawan and Antono, 2020).

## 2.1.2 Epidemiologi

Karsinoma nasofaring berada dalam kedudukan lima besar di antara keganasan lain bersama dengan kanker serviks, kanker payudara, keganasan kelenjar getah bening, dan kanker kulit. Berbagai studi epidemiologi mengenai etiologi dan kebiasaan yang mendasari timbulnya KNF selama empat dekade terakhir menemukan beberapa hal penting, dimana KNF dinilai memiliki karakteristik epidemiologis yang unik, termasuk dalam hal area endemis, ras, dan agregasi familial (Shung *et al*, 2021).

Insiden KNF relatif tinggi pada penduduk di area Cina Selatan, Asia Tenggara, bangsa Eskimo di area Arktik, Afrika Utara dan Timur Tengah. Insiden KNF tertinggi ditemukan di provinsi Guangdong Cina, dengan insiden pada laki-laki sebanyak 20 hingga 50 per 100.000 penduduk. Berdasar klasifikasi regional dari data *Globocan* tahun 2020, terdapat insidens KNF sebanyak 133.354, serta 80.008 kematian, wilayah Asia Tenggara memiliki insidensi KNF tertinggi di dunia. Insiden KNF ditemukan lebih sering pada pria dibandingkan wanita, dengan rasio 2-3:1. Penyakit ini ditemukan terutama pada usia produktif, yakni 30 hingga 60 tahun, dengan usia terbanyak pada 40 hingga 50 tahun (Shung *et al*, 2021).

Insiden KNF di Indonesia sebesar 5,6 /100.000 dan hampir merata di setiap daerah di Indonesia. Di RSCM Jakarta ditemukan lebih dari 100 kasus KNF dalam setahun dan di RS Hasan Sadikin Bandung ditemukan sekitar 60 kasus KNF per tahunnya. Berdasarkan data di poliklinik THT-KL RSUP Sanglah periode Januari 2016 hingga Desember 2020 tercatat sebanyak 602 pasien KNF baru (Pratiwi *and* Nuaba, 2022).

### **2.1.3 Etiologi**

Sampai saat ini penyebab utama KNF belum diketahui secara pasti. Penyebab penyakit ini multifaktorial dan seringkali berhubungan dengan adanya infeksi EBV, faktor genetik, dan lingkungan. Faktor lain yang juga merupakan penyebab KNF adalah radang kronis di daerah nasofaring, kebiasaan merokok, paparan asap dupa, dan zat yang bersifat karsinogenik seperti nitrosamin yang banyak terdapat pada makanan yang diasinkan (William, 2012).

Beberapa penelitian menunjukkan KNF muncul pada individu dengan suseptibilitas herediter yang terinfeksi EBV pada awal kehidupan mereka, kemudian virus tersebut teraktivasi oleh mekanisme sintesis dari berbagai faktor lingkungan yang pada akhirnya menimbulkan KNF (William, 2012).

#### **2.1.3.1 Faktor genetik**

Kerentanan genetik sebagai faktor predisposisi KNF didasarkan banyaknya penderita dari bangsa, ras Cina, ras Mongoloid, bangsa-bangsa di Asia terutama Asia Tenggara yang masih tergolong rumpun Melayu. Secara umum didapatkan sekitar 10% dari penderita KNF mempunyai keluarga yang menderita keganasan nasofaring atau organ lain dan 5% diantaranya sama-sama menderita KNF dalam keluarganya (Ren, 2017).

Kelainan genetik pada metabolisme enzim seperti kelainan enzim sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) dan tidak adanya enzim *Glutathione S-transferase P1* (GSTP1) berkontribusi untuk terjadinya karsinoma nasofaring.

### **2.1.3.2 Virus Epstein Barr (EBV)**

Virus Epstein Barr (EBV) merupakan faktor penyebab mayor karsinoma nasofaring. Transmisi utama melalui saliva kemudian EBV dapat memasuki sel-sel epitel orofaring dan bereplikasi, bersifat menetap (persisten), tersembunyi (laten), dan sepanjang masa (*long life*) (Yenita, 2012).

Bukti kuat adanya peran EBV sebagai penyebab KNF berdasarkan atas laporan hasil penelitian epidemiologi maupun laboratorium terutama serologi, virologi, patologi, dan biologi molekuler dengan ditemukannya: 1. Peningkatan antibodi IgG dan IgA; 2. Antigen inti EBV di dalam sel karsinoma nasofaring; 3. Genom EBV dalam bentuk plasmid di jaringan tumor nasofaring dan isolasi virus; 4. DNA EBV pada jaringan karsinoma nasofaring; 5. mRNA-EBV di sel karsinoma nasofaring (Yenita, 2012)

### **2.1.3.3 Faktor lingkungan**

Faktor lingkungan seperti kebiasaan merokok, asap kayu bakar, infeksi saluran pernafasan atas berulang, serta konsumsi makanan berpengawet (ikan asin, ikan/ daging asap, makanan berkaleng) berhubungan dengan kejadian karsinoma nasofaring (Adham, 2012).

Konsumsi ikan asin merupakan salah satu penyebab karsinoma nasofaring yang sering dilaporkan. Hal ini berkaitan dengan substansi karsinogen yang terdapat di dalamnya yaitu nitrosamin. Nitrosamin adalah suatu molekul yang terdiri dari nitrogen dan

oksigen, molekul tersebut dapat berbentuk senyawa nitrit dan NO<sub>x</sub> (*Nitrogen Oxides*) yang terdiri dari senyawa amino dan senyawa campuran nitroso (Lau, 2013).

Sumber utama nitrosamin dapat berasal dari eksogen maupun endogen. Nitrosamin endogen berasal dari sintesis di dalam lambung dari prekursor yang berasal dari makanan yang dicerna, sedangkan nitrosamin eksogen berasal dari makanan, rokok, emisi industri, dan bahan kosmetik yang mengandung nitrosamin itu sendiri (Yong, 2017).

Nitrosamin terdapat dalam berbagai bentuk senyawa kimia diantaranya *N-nitrosodimethylamine* (NDMA), *N-nitrosodiethylamine* (NDEA), dan *N-nitromorpholine* (NMOR). Selain itu nitrosamin dapat juga berupa senyawa industri seperti *N-nitrosodiisopropylamine* (NDiPA), *N-nitrosodibutylamine* (NDPA), *N-nitrosopiperidine* (NPip), *N-nitrosopyrrolidine* (NPyr), *N-nitrosomethylphenylamine* (NEPhA). Sekitar 80% dari total nitrosamin dalam bentuk senyawa NDMA. NDMA terutama diabsorpsi di saluran pernafasan, saluran pencernaan, dan terkadang pada kulit (Adham, 2012).

Proses keganasan dapat terjadi akibat metabolisme nitrosamin yang diaktivasi oleh mekanisme oksidasi sehingga terjadi mutasi DNA. Konsentrasi total NDMA pada kandungan nitrosamin yaitu 0,74-11,43 µg/m<sup>3</sup>. Berdasarkan penelitian dan sejumlah literatur bahwa ambang dasar paparan nitrosamin pada manusia antara 2-15 µg/m<sup>3</sup> selama periode waktu 10 tahun berhubungan dengan kejadian keganasan (Rahman, 2015). Dalam uji kasus kontrol menunjukkan bahwa konsumsi ikan asin yang berlebihan selama 10 tahun berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya karsinoma nasofaring. Pada ikan asin selain mengandung nitrosamin juga mengandung bakteri mutagen dan komponen yang dapat mengaktivasi EBV (Lin, 2015). Beberapa bakteri dapat merubah nitrat menjadi nitrit sehingga menghasilkan struktur kimia yang bersifat

karsinogenik. Bahan-bahan kimia yang bersifat karsinogenik pada nasofaring dapat menyebabkan perubahan struktur sel di daerah tersebut (Lau, 2013).

Selain ikan asin, makanan yang diawetkan dengan cara diasinkan juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker nasofaring seperti sayuran yang diasinkan, udang asin, dan telur asin. Konsumsi teh dan buah-buahan segar dapat menurunkan angka kejadian kanker nasofaring karena mengandung zat antioksidan dan zat antikanker yang dapat merubah struktur kimia nitrosamin (Rahman, 2015).

Faktor risiko KNF lainnya adalah rokok yang di dalamnya terkandung lebih dari 4000 bahan karsinogenik, termasuk nitrosamin. Merokok dapat meningkatkan serum anti-EBV yang merupakan marker untuk menilai adanya proses keganasan pada nasofaring. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada perokok berat insiden kanker nasofaring meningkat 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan yang bukan perokok. Perokok aktif dengan konsumsi kumulatif rokok lebih dari 30 bungkus dalam setahun dapat meningkatkan kejadian karsinoma nasofaring dibandingkan dengan perokok aktif yang menghabiskan kurang dari 30 bungkus dalam setahun (Wyss, 2013).

Risiko terjadinya KNF juga meningkat terhadap paparan debu kayu yang terakumulasi dalam jangka waktu lama. Debu kayu menyebabkan iritasi dan inflamasi pada epitel nasofaring sehingga mengurangi bersihan mukosiliar dan perubahan sel epitel di nasofaring. Hal ini memudahkan penyerapan zat kimia yang bersifat karsinogenik ke dalam epitel nasofaring. Inflamasi kronik berulang pada telinga, hidung, tenggorok serta saluran nafas bagian atas meningkatkan 2 kali lipat kejadian KNF (Adham, 2012).

Proses pengolahan pangan dapat meningkatkan nilai gizi bahan pangan, namun di lain pihak dapat menyebabkan terbentuknya komponen-komponen yang beracun bagi

tubuh. Salah satu senyawa toksik yang terbentuk diantaranya adalah akrilamid. Akrilamid adalah suatu senyawa yang sangat reaktif secara kimia dan biasanya digunakan sebagai bahan baku monomer sintesis poliakrilamid, sejenis polimer yang digunakan dalam pemurnian air dan produksi kertas. Senyawa ini merupakan salah satu bahan organik yang biasa digunakan manusia dalam kehidupan sehari-hari, untuk memproduksi plastik dan bahan pewarna. Akrilamid merupakan senyawa yang dikategorikan sebagai senyawa penyebab kanker atau berpotensi sebagai karsinogenik pada manusia oleh FDA. Pada tahun 2002, Badan Pengawasan Makanan Swedia menemukan adanya akrilamid pada makanan dan feses manusia. Peneliti Swedia mendapatkan bahwa terdapat konsentrasi akrilamida yang sangat besar pada makanan yang digoreng (keripik kentang: 1200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; kentang goreng: 450  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), dan makanan yang dipanggang (sereal dan roti: 100-200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Dalam laporannya diketahui bahwa akrilamid akan terbentuk jika dalam proses pengolahannya dilakukan pada suhu tinggi, yaitu di atas suhu 120 °C. Semakin tinggi suhu dan semakin lama pemanasan yang dilakukan maka kandungan akrilamid yang terbentuk akan semakin banyak (Anggraeni, 2016).

#### **2.1.4 Diagnosis**

Diagnosis KNF ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Gejala KNF dapat dikelompokkan menjadi empat kelompok besar yaitu gejala nasofaring, gejala pada telinga, gejala mata, dan gejala saraf pada lokasi metastasis atau gejala di daerah leher. Gejala nasofaring diantaranya epistaksis atau sumbatan hidung. Gejala pada telinga berupa tinitus dan rasa tidak nyaman di

telinga. Terjadinya gejala pada telinga merupakan akibat dari oklusi tuba *Eustachius* oleh massa tumor. Massa tumor sering muncul pertama kali pada fossa *Rosenmuller* dekat dengan muara tuba *Eustachius*. Gejala pada mata berupa pandangan kabur atau diplopia. Metastasis ke kelenjar getah bening leher menimbulkan keluhan berupa benjolan di daerah leher (Wei and Chua, 2016).

Keluhan pasien KNF yang paling sering dijumpai dan mendorong penderita untuk datang berobat adalah adanya benjolan di leher. Metastasis jauh dari KNF dapat melalui limfogen atau hematogen terutama pada tulang, paru, hepar, dan kelenjar getah bening supraklavikular. Masing-masing gejala memiliki nilai dalam mendiagnosis KNF. Hal ini dirumuskan dalam Digby score. Jika total skor yang didapat lebih atau sama dengan 50 maka dapat dicurigai adanya KNF (Digby, 1951).

<b>Gejala</b>	<b>Skor</b>
Massa padat di nasofaring	25
Pembesaran kelenjar getah bening leher	25
Gejala pada hidung (seperti epistaksis dan obstruksi nasi)	15
Gejala pada telinga (seperti tinitus dan penurunan pendengaran)	15
Sakit kepala unilateral atau bilateral	5
Gangguan neurologis	5
Eksoftalmus	5

(Digby, 1951)

**Tabel 2.1** Skor Digby

Pemeriksaan radiologi yang lebih baik untuk KNF adalah CT-scan dengan kontras atau MRI dengan *enhancement*. Gambaran CT-scan pada KNF dapat memberikan informasi mengenai lokasi asal tumor. Pemeriksaan MRI pada KNF akan memberikan gambaran massa homogen dengan peningkatan intensitas moderat baik pada tumor induk maupun metastasis kelenjar getah bening leher (Wei *and* Chua, 2016).

Diagnosis pasti dari KNF yaitu dengan pemeriksaan histopatologi melalui tindakan biopsi nasofaring. Pemeriksaan ini juga penting dalam menentukan subtype histopatologi yang erat kaitannya dengan pengobatan dan prognosis KNF (Lau *et al*, 2013).

### **2.1.5 Klasifikasi KNF**

*World Health Organization* (WHO) membagi KNF menjadi 3 tipe berdasarkan klasifikasi histopatologi, yakni: WHO tipe I (*keratinizing squamous cell carcinoma*) yang muncul sekitar 25% dari semua kasus KNF di Amerika Utara, tapi hanya 1% di daerah endemik, dengan prognosis paling buruk; WHO tipe II (*non keratinizing squamous cell carcinoma*), dengan jumlah kasus paling sedikit; dan WHO tipe III (*undifferentiated carcinoma/ tidak berdiferensiasi* ) yang terbentuk dari sel-sel dengan berbagai variasi morfologi dan merupakan tipe histopatologi KNF terbanyak. Di Indonesia, KNF WHO tipe I ditemukan sebesar 12,7%, WHO tipe II sebesar 2,3% dan WHO tipe III sebesar 85% (Adham *et al*, 2012).

### 2.1.6 Stadium KNF

Stadium pada KNF dilakukan berdasarkan klasifikasi TNM menurut AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Berikut diuraikan pembagian stadium KNF berdasarkan tumor, nodul, dan metastasis menurut AJCC edisi kesembilan (Jian-Ji Pan, Hai-Qiang, Wai Tong Ng, 2024).

Kategori T	Kriteria T
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada tumor yang teridentifikasi, hanya ditemukan EBV positif pada nodul servikal
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring atau meluas ke salah satu dari berikut ini tanpa keterlibatan parafaring :  (1) orofaring;  (2) rongga hidung (termasuk septum hidung)
T2	Tumor dengan perluasan ke salah satu dari berikut ini: (1) ruang parafaring; (2) keterlibatan jaringan lunak di sekitarnya  (otot pterigoid medial, pterigoid lateral, otot prevertebral)
T3	Tumor dengan infiltrasi yang jelas ke salah satu struktur tulang berikut: (1) dasar tengkorak (termasuk struktur pterigoid); (2) sinus paranasal; (3) vertebra serviks
T4	Tumor dengan salah satu perluasan/keterlibatan berikut:

- (1) perluasan intrakranial;  
 (2) keterlibatan saraf kranial  
 yang jelas secara radiologis dan/atau  
 klinis; (3) hipofaring; (4) orbita  
 (termasuk fisura orbitalis inferior);  
 (5) kelenjar parotis; (6) infiltrasi jaringan lunak yang luas  
 di luar permukaan anterolateral otot pterigoid lateral

---

(Jian-Ji Pan, Hai-Qiang, Wai Tong Ng, 2024).

**Tabel 2.2** Tumor primer (T)

<b>Kategori N</b>	<b>Kriteria N</b>
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat tumor ke KGB regional
N1	Keterlibatan tumor pada salah satu dari berikut ini: (1) kelenjar getah bening servikal unilateral; (2) kelenjar getah bening retrofaring unilateral atau bilateral. Keterlibatan tumor pada semua berikut ini: (1) $\leq 6$ cm pada dimensi terbesar; (2) di atas batas kaudal kartilago krikoid; (3) tanpa perluasan ekstranodal yang lebih lanjut
N2	Keterlibatan tumor pada salah satu dari berikut ini: (1) kelenjar getah bening servikal unilateral; (2) kelenjar

getah bening retrofaring unilateral atau bilateral.

Keterlibatan tumor pada semua berikut ini: (1)  $\leq 6$  cm pada dimensi terbesar; (2) di atas

batas kaudal kartilago krikoid; (3) tanpa perluasan ekstranodal yang lebih lanjut

N3 Keterlibatan tumor pada kelenjar getah bening servikal unilateral atau bilateral

dan salah satu dari berikut ini:

(1)  $>6$  cm pada dimensi terbesar;

(2) perluasan di bawah batas kaudal kartilago krikoid;

(3) perluasan ekstranodal radiologis lanjut dengan keterlibatan otot, kulit, dan/atau

bundel neurovaskular di sekitarnya

---

(Jian-Ji Pan, Hai-Qiang, Wai Tong Ng, 2024).

**Tabel 2.3** Limfadenopati regional (N)

<b>Kategori M</b>	<b>Kriteria M</b>
	<b>Kategori M: pembagian M1 menjadi M1a dan M1b</b>
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	M1: metastasis jauh; M1a: $\leq 3$ lesi metastasis di $\geq 1$ organ/lokasi; M1b: $>3$ lesi metastasis di $\geq 1$ organ/lokasi
M1(patologis)	Metastasis jauh, telah dikonfirmasi dengan PA

---

(Jian-Ji Pan, Hai-Qiang, Wai Tong Ng, 2024).

**Tabel 2.4** Metastase jauh (M)

Kelompok stadium: penggabungan I dan II; penurunan klasifikasi III dan IVA menjadi II dan III, masing-masing; inklusi eksklusif M1 ke dalam IV; subdivisi1 stadium I dan IV		
I	T1, N0, M0	IA : T1-2, N0, M0 IB : T1-2, N1, M0
II	T1, N1, M0 : T2, N0-N1, M0	T1-2, N2, M0 T3, N0-2, M0
III	T1-T2, N2, M0 : T3, N0-2, M0	T4, semua N, M0 Semua T, N3, M0
IV	IVA : T4 atau N3 M0 : IVB : semua T, semua N, M1	IVA: semua T, semua N, M1a IVB: semua T, semua N, M1b

(Jian-Ji Pan,Hai-Qiang,Wai Tong Ng, 2024).

**Tabel 2.5** Kelompok stadium menurut AJCC 9

## 2.1.7 Penatalaksanaan

### a. Radioterapi

Terapi kemoradiasi merupakan pendekatan komprehensif dalam pengobatan kanker kepala dan leher (KNF) yang menggabungkan kemoterapi dengan radiasi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan (Guo et al., 2019). Dalam konteks ini, terdapat beberapa jenis terapi yang digunakan, termasuk terapi adjuvant, neoadjuvant, dan concomitant (Y. Li et al., 2016). Terapi adjuvant diberikan setelah operasi untuk menghilangkan sisa sel kanker yang mungkin tertinggal, dengan tujuan mengurangi risiko

kambuh. Terapi neoadjuvant diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan tumor, membuatnya lebih mudah diangkat, dan meningkatkan hasil bedah (Setakornnukul & Thephamongkhol, 2018). Terapi concomitant, atau terapi kemoradiasi serentak, melibatkan pemberian kemoterapi dan radiasi secara bersamaan, bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap radiasi (Caravatta et al., 2011).

Kemoterapi neoadjuvant sering diteliti sebagai konsep pada kanker kepala dan leher. Keadaan yang paling penting dalam penggunaan kemoterapi secara lebih awal pada perjalanan penyakit adalah mengurangi penyebaran tumor secara sistemik pada saat sedikit sel yang resisten terhadap kemoterapi terjadi (Maas et al., 2018). Vaskularisasi regional yang masih intak membantu pasokan obat ke lokasi tumor lebih baik. Pembedahan dan terapi radiasi terlihat lebih berhasil jika digunakan pada tumor yang lebih kecil. Namun, keuntungan ini harus ditimbang dengan potensi kerugian, termasuk peningkatan toksisitas, durasi pengobatan yang lama, dan biaya yang tinggi. Sel kanker yang bertahan terhadap kemoterapi mungkin juga gagal terhadap terapi radiasi selanjutnya, yang jarang terjadi namun tetap menjadi risiko (Nazeer et al., 2022).

Tatalaksana KNF khususnya dalam pemberian kemoterapi memerlukan pendekatan pengobatan komprehensif. Beberapa regimen kemoterapi telah dikembangkan dan divalidasi melalui penelitian klinis untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan kualitas hidup pasien seperti kombinasi obat-obatan dari golongan taxel seperti Cisplatin atau Carboplatin yang dapat dikombinasikan dengan Paclitaxel, 5-Fluorourasil (5-FU), dan Docetaxel.

Cisplatin adalah agen kemoterapi berbasis platinum yang sering digunakan karena efektivitasnya dalam menginduksi apoptosis sel kanker melalui pembentukan ikatan kovalen dengan DNA. Kombinasi Cisplatin dan 5-Fluorourasil telah lama menjadi standar emas dalam pengobatan KNF. Berdasarkan berbagai penelitian, regimen ini menunjukkan respons tumor yang signifikan dan peningkatan kelangsungan hidup. Dosis yang umum digunakan adalah Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup> intravena pada hari pertama, diikuti dengan 5-Fluorourasil 800-1000 mg/m<sup>2</sup> per hari selama empat hari melalui infus kontinu, dengan siklus yang diulang setiap tiga minggu (Kong et al., 2018).

Alternatif untuk Cisplatin adalah Carboplatin, terutama bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi toksisitas Cisplatin. Kombinasi Carboplatin dengan Paclitaxel merupakan salah satu regimen kemoterapi yang digunakan dalam kemoterapi induksi atau untuk kasus KNF lanjut. Dosis regimen ini biasanya melibatkan Carboplatin berdasarkan area di bawah kurva (AUC) pada hari pertama dan Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravena pada hari pertama, dengan siklus diulang setiap tiga minggu (Takeshita et al., 2022).

Paclitaxel, anggota lain dari golongan taxane, sering digunakan dalam kombinasi dengan Cisplatin atau Carboplatin. Kombinasi Paclitaxel dan Cisplatin sering digunakan dalam pengaturan kemoterapi induksi, dengan Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravena pada hari pertama dan Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> intravena pada hari pertama, siklus yang diulang setiap tiga minggu. Kombinasi ini telah menunjukkan efektivitas dalam mengurangi ukuran tumor sebelum terapi utama seperti radioterapi (C. Chen et al., 2017).

Docetaxel adalah taxane lain yang sering digunakan dalam kombinasi tiga obat dalam regimen TPF (Docetaxel, Cisplatin, dan 5-Fluorourasil). Regimen TPF telah terbukti lebih efektif dibandingkan kombinasi PF (Cisplatin dan 5-Fluorourasil) saja dalam hal respons tumor dan kelangsungan hidup pasien. Dosis yang biasa digunakan adalah Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  intravena pada hari pertama, Cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  intravena pada hari pertama, dan 5-Fluorourasil  $750 \text{ mg/m}^2$  per hari secara infus kontinu selama lima hari, dengan siklus diulang setiap tiga minggu (Posner et al., 2007). Dalam sebuah studi meta analisis telah menunjukkan bahwa kombinasi-kombinasi ini tidak hanya meningkatkan respons tumor tetapi juga meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan (Blanchard et al., 2022).

Dalam terapi kemoradiasi, kombinasi paclitaxel dan cisplatin dengan radiasi telah menunjukkan hasil yang menjanjikan. Paclitaxel bekerja dengan menstabilkan polimer tubulin dan mencegah pembelahan sel, sementara cisplatin menyebabkan kerusakan DNA yang menghambat replikasi sel kanker. Kombinasi ini, ketika digunakan bersamaan dengan radiasi, dapat meningkatkan efek sitotoksik pada sel kanker, sehingga meningkatkan tingkat respon dan hasil klinis (Fiorisa et al., 2020; Hakim et al., 2023).

Jenis-jenis radiasi yang digunakan dalam terapi kanker kepala dan leher meliputi:

- Radioterapi Cobalt-60 yang menggunakan sinar gamma dari isotop radioaktif cobalt-60. Keunggulannya adalah penetrasi dalam yang baik dan efektivitas terhadap berbagai jenis kanker, namun paparan radiasi pada jaringan sehat di sekitarnya menjadi kekurangan utama (Iramanda, 2021).

- Linac (*Linear Accelerator*) menghasilkan sinar-X atau elektron dengan energi tinggi, dengan kelebihan berupa kemampuan menargetkan tumor dengan presisi tinggi dan mengurangi kerusakan pada jaringan sehat, namun biaya dan kompleksitasnya lebih tinggi (Kurnianto et al., 2023).
- IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy*) menggunakan teknologi linac dengan modulasi intensitas sinar untuk memaksimalkan dosis pada tumor dan meminimalkan dosis pada jaringan sehat. IMRT sangat efektif tetapi membutuhkan perencanaan yang rumit dan waktu yang lebih lama (A. M. Chen et al., 2012).
- Proton Therapy menggunakan proton untuk memberikan dosis radiasi yang tinggi langsung ke tumor dengan mengurangi dosis pada jaringan sehat. Keunggulannya adalah presisi yang sangat tinggi dan efek samping yang minimal, namun biaya yang sangat tinggi dan ketersediaannya terbatas (Lee et al., 2021).

Kemoterapi neoadjuvant telah menjadi fokus penelitian klinis selama lebih dari dua dekade. Pada penelitian fase II dan III, kombinasi obat seperti cisplatin, methotreksat, bleomicin, paclitaxel dan 5-FU sering digunakan. Hasil penelitian menunjukkan angka respon yang tinggi, dengan beberapa mencapai lebih dari 80%. Namun, toksisitas tetap menjadi isu yang perlu diperhatikan, dan penderita yang gagal merespons kemoterapi awal jarang menunjukkan respon terhadap terapi radiasi selanjutnya. Pentingnya kemoterapi neoadjuvant dalam meningkatkan prognosis dan kesempatan untuk survival jangka panjang telah dikonfirmasi melalui berbagai penelitian (Z. Yang et al., 2023; Yi et al., 2022).

Kemoradioterapi konkomitan, di mana kemoterapi dan terapi radiasi diberikan bersamaan, telah terbukti meningkatkan efektivitas pengobatan. Percobaan klinis telah

menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat meningkatkan survival dan mereduksi mikrometastasis. Meskipun toksisitas akut meningkat, komplikasi jangka panjang relatif dapat diatasi dengan perawatan yang baik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kemoradioterapi konkomitan memberikan hasil survival yang lebih baik dibandingkan terapi radiasi saja (Caravatta et al., 2011; Ghoshal et al., 2008).

Meskipun kemoradioterapi konkomitan menunjukkan manfaat signifikan, pemberian pengobatan ini memerlukan koordinasi yang baik antara dokter spesialis, mengingat toksisitas pengobatan yang cukup substansial. Perawatan yang terpadu dan dukungan dari tim multispesialis sangat diperlukan untuk mengatasi efek samping yang mungkin timbul, seperti mukositis, esofagitis, dan mielosupresi (Lasrado et al., 2014).

## **b. Kemoterapi**

Pilihan terapi lain pada KNF adalah kemoterapi yaitu dengan pemberian golongan obat-obatan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker atau bahkan membunuh sel kanker. Obat-obat antikanker dapat menggunakan terapi tunggal atau terapi kombinasi karena dapat meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker (Chua et al., 2008). Regimen kemotrapi yang menjadi pilihan pada kasus kanker nasofaring stadium III dan IV seperti cisplatin dan paclitaxel (W.-Z. Li et al., 2022).

Cisplatin adalah obat yang paling sering digunakan untuk mengobati kanker kepala dan leher. Aktivitas antitumornya berasal dari aktivasi ikatan intraseluler yang mengubah tempat nukleofilik pada DNA menjadi ikatan kovalen bifungsional, sehingga mengganggu

fungsi normal DNA. Biasanya, obat ini diberikan selama 2 hingga 6 jam dengan dosis harian antara 60 hingga 120 mg per meter persegi, menunjukkan efektivitas yang serupa dalam rentang dosis tersebut. Cisplatin sering menyebabkan kerusakan ginjal, mulai dari azotemia ringan hingga sedang, serta kehilangan elektrolit, terutama magnesium. Efek toksik lainnya termasuk mual dan muntah, neurotoksisitas perifer, ototoksisitas, dan mielosupresi kumulatif jika diberikan dalam beberapa siklus. Sebagai obat tunggal, cisplatin diberikan setiap 3 hingga 4 minggu dengan dosis 60 hingga 120 mg per meter persegi, menghasilkan angka respon parsial antara 15% hingga 30%. Dosis bulanan lebih dari 120 mg per meter persegi juga telah dilaporkan. Meskipun dua uji klinis dengan dosis tinggi cisplatin menunjukkan peningkatan tingkat respon (masing-masing 46% dan 73%), tidak ada uji acak yang membandingkan antara dosis tinggi dan dosis rendah (Aldossary, 2022; Le & Hanna, 2018; Szturz et al., 2019).

Studi terbaru yang membandingkan cisplatin dengan methotreksat sebagai obat tunggal tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam tingkat respon atau survival, meskipun ada kecenderungan bahwa cisplatin memiliki survival dan respon yang lebih baik. Namun, peningkatan toksisitas membuat cisplatin tidak dianggap lebih unggul. Karena toksisitas cisplatin, terutama nefrotoksisitas dan neurotoksisitas, dikembangkan analog obat yang bertujuan mempertahankan aktivitas antitumor sambil mengurangi efek toksis (Oh et al., 2014; Römer et al., 2022).

Carboplatin menunjukkan aktivitas yang sebanding pada pasien dengan karsinoma ovarium tetapi dengan nefrotoksisitas dan neurotoksisitas yang lebih rendah. Efek samping utama carboplatin adalah mielosupresi. Keuntungan lain dari obat ini adalah

kemudahan penggunaannya. Karena menyebabkan mual dan muntah yang lebih sedikit, carboplatin dapat diberikan kepada pasien rawat jalan tanpa memerlukan hidrasi yang cukup. Carboplatin efektif melawan kanker kepala dan leher dan kini sering digunakan, terutama dalam terapi paliatif, karena efek sampingnya yang minimal dan pentingnya lama perawatan yang lebih singkat (Mansoor et al., 2023; Santana-Davila et al., 2014).

Paclitaxel (Taxol) baru-baru ini menjadi salah satu obat paling efektif dalam pengobatan kanker kepala dan leher. Awalnya, paclitaxel diisolasi dari kulit pohon cemara Pasifik, namun sekarang obat ini diproduksi secara sintesis. Mekanisme kerjanya melibatkan stabilisasi polimer tubulin, yang mencegah pembelahan sel. Paclitaxel dapat diberikan dalam berbagai dosis dan metode infus yang berbeda tergantung pada jenis penyakitnya. Namun, dosis optimal dan metode pemberian terbaik untuk kanker kepala dan leher belum ditentukan. Studi fase II terbaru yang meneliti penggunaan paclitaxel sebagai monoterapi dengan dosis tinggi selama lebih dari 24 jam pada 34 pasien menunjukkan angka respon sebesar 40% (W.-Z. Li et al., 2022; Okada et al., 2021).

### **c. Operasi**

Tindakan operasi pada pasien KNF dapat berupa diseksi leher radikal dan nasofaringektomi. Diseksi leher dilakukan bila masih terdapat sisa kelenjar pasca radiasi atau adanya kekambuhan pada kelenjar, sedangkan tumor primer sudah dinyatakan bersih. Nasofaringektomi merupakan suatu prosedur operasi paliatif yang dilakukan pada kasus kekambuhan atau adanya residu pada nasofaring yang tidak berhasil diterapi dengan modalitas terapi lain (Simo et al., 2016).

### 2.1.8 Prognosis

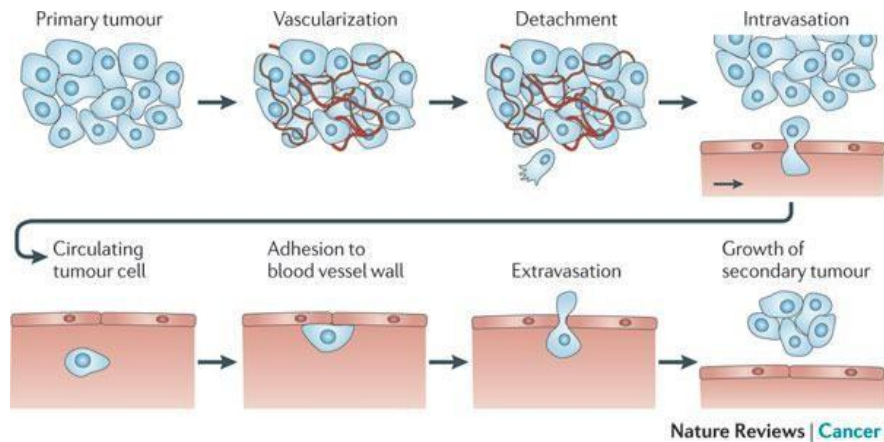
Angka ketahanan hidup penderita KNF dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain stadium, usia, histopatologi, pembesaran kelenjar getah bening, kelumpuhan saraf kranial, dan ada tidaknya metastasis jauh. Berdasarkan tipe histopatologis, prognosis lebih buruk pada WHO tipe I atau tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* dibandingkan dengan tipe lainnya. Harapan hidup lima tahun penderita KNF sesuai stadium adalah: stadium I dan II sebesar 70-80%, stadium III sebesar 40-50% dan stadium IV sebesar 20-40% (Adham *et al*, 2012).

## 2.2 Karsinogenesis

Karsinogenesis merupakan suatu proses pembentukan sel kanker yang patogenesisnya secara molekuler merupakan penyakit genetik. Proses ini terjadi disebabkan oleh berbagai faktor (multi faktorial) yang menyerang tubuh secara bertahap (*multi stage*). Bahan-bahan yang dapat menyebabkan sel kanker disebut sebagai karsinogen. Berdasarkan asalnya karsinogen dapat berasal dari faktor eksogen seperti karsinogen kimiawi, virus, dan fisik, serta faktor endogen seperti hormon dan sex. Adapula yang mengatakan bahwa diet, umur, keturunan, radang menahun dan trauma sebagai pencetus terbentuknya kanker (Dimitrov G, *et al*, 2015).

Proses karsinogenesis sangat kompleks, yang melibatkan banyak gen didalamnya. Pada perjalanannya, satu sel kanker harus melepaskan diri dari kelompoknya (*primary tumor*) untuk kemudian mengadakan invasi kedaerah sekitarnya,

berusaha menembus pembuluh limfe dan pembuluh darah, berjuang melawan sistem imun tubuh (*host immune defense*), berhenti di organ tujuannya kemudian mulai berkembang biak di lingkungan barunya (*secondary tumor*) (Dimitrov G, et al, 2015).



**Gambar 2.2** Proses pembentukan sel kanker (Dimitrov G, et al, 2015).

Karsinogenesis sejak lama telah diduga disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan perubahan pengaturan normal kontrol molekuler pada perkembangbiakan sel. Perubahan genetik tersebut dapat berupa aktivasi protoonkogen dan atau inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu pembentukan sel kanker dan memperbesar progresinya. Pada dasarnya karsinogenesis disebabkan oleh adanya perubahan basa DNA dalam sel target yang biasa disebut mutasi (Lang et al, 2020).

Sel tumor adalah sel tubuh kita sendiri yang mengalami perubahan (transformasi) sehingga bentuk, sifat, dan kinetiknya berubah sehingga tumbuh menjadi autonom, tidak terkendali, dan terlepas dari koordinasi pertumbuhan normal. Transformasi sel terjadi akibat mutasi gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, yaitu

protoonkogen dan/atau supresor gen (antionkogen). Spektrum kerusakan yang terjadi mulai dari ringan dan terbatas sampai berat serta luas (Zhou, 2013).

Perubahan yang dialami protoonkogen seluler pada aktivasi menjadi onkogen selalu menstimulasi suatu fungsi sel yang mengakibatkan pertumbuhan dan diferensiasi sel. Sejauh aktivasi yang terjadi akibat mutasi, maka hal ini disebut mutasi dominan. Mekanisme onkogen yang merangsang terjadinya pertumbuhan pada sel neoplastik adalah sebagai berikut (Zhou, 2013):

- a. Mengkode pembuatan protein yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang berlebihan dan merangsang diri sendiri (autokrin), misalnya *c-sis (cellular-sis)*.
- b. Memproduksi reseptor faktor pertumbuhan (*growth factor receptor*) yang tidak sempurna, yang memberi isyarat pertumbuhan terus menerus, meskipun tidak ada rangsang dari luar, misalnya *c-erb B*.
- c. Pada amplifikasi gen terbentuk reseptor faktor pertumbuhan yang berlebihan, sehingga sel tumor sangat peka terhadap faktor pertumbuhan dengan konsentrasi di bawah ambang rangsang normal, misalnya *c-neu*.
- d. Memproduksi protein yang berfungsi sebagai penghantar isyarat dalam sel yang tidak sempurna, terus menerus menghantarkan isyarat, meskipun tidak ada rangsang dari luar sel, misalnya *c-K-ras*.
- e. Memproduksi protein yang berkaitan langsung dengan inti yang merangsang pembelahan sel, misalnya *c-myc*.

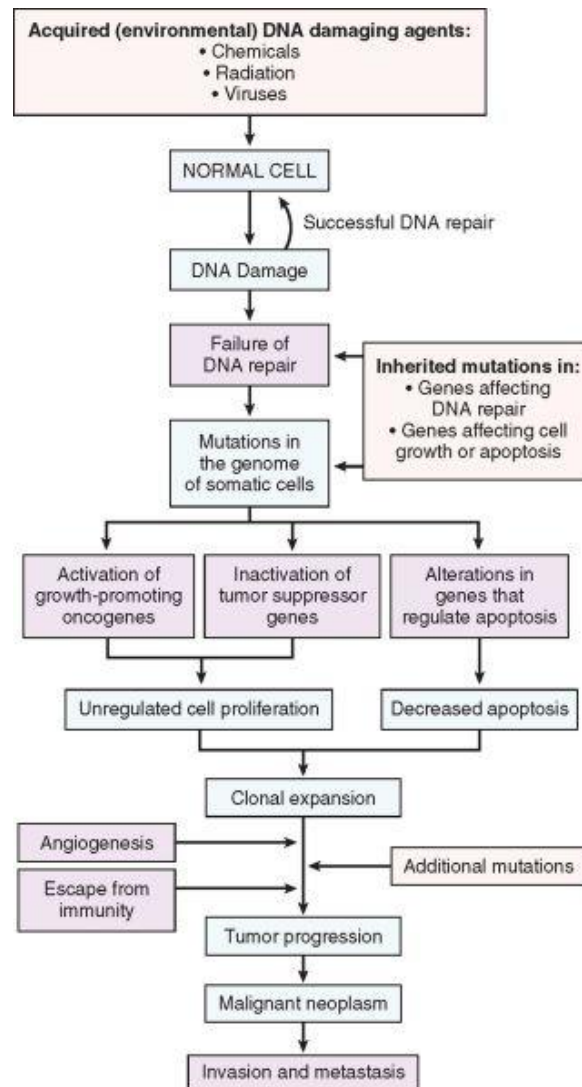
Tumor tidak hanya terbentuk karena aktivasi onkogen yang bekerja dominan, tetapi dapat terjadi akibat hilangnya atau tidak aktifnya gen yang bekerja menghambat pertumbuhan sel yang disebut antionkogen atau gen supresor tumor. Pada pertumbuhan dan diferensiasi sel normal, antionkogen bekerja menghambat pertumbuhan dan merangsang diferensiasi sel. Beberapa antionkogen adalah gen p53, Rb, APC, WT, DCC, NFI, NF-2 (Botezatu, 2016).

Pembentukan sel kanker ditandai dengan adanya perubahan pada tingkat seluler, genetik, epigenetik, dan pembelahan sel yang abnormal. Hal penting pada proses ini yaitu (Botezatu, 2016):

1. *Self-sufficiency in growth signals*. Tumor memiliki kemampuan untuk berproliferasi tanpa adanya stimulus eksternal, biasanya akibat adanya aktivasi onkogen.
2. *Insensitivity to growth-inhibitory signals*. Tumor tidak berespon terhadap inhibitor proliferasi sel normal seperti *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) dan *cyclin-dependent kinases* (CDKIs).
3. *Evasion of apoptosis*. Sel tumor bersifat resisten pada kematian sel yang terprogram sebagai akibat dari inaktivasi p53 atau aktivasi dari gen antiapoptosis.
4. *Limitless replicative potential*. Sel tumor memiliki kemampuan proliferasi yang tak terbatas.
5. *Sustained angiogenesis*. Sel tumor seperti halnya sel normal tidak bisa tumbuh tanpa adanya sistem vaskular yang mensuplai oksigen dan nutrisi serta membuang produk sampingan.

6. *Ability to invade and metastasize.* Metastasis sel tumor merupakan penyebab tersering terjadinya kematian akibat kanker. Metastasis tergantung dari proses intrinsik dalam sel atau dari sinyal yang dikeluarkan oleh jaringan sekitar tumor.
7. *Defects in DNA repair.* Sel tumor gagal memperbaiki kerusakan DNA akibat karsinogen atau proliferasi sel yang tak terkontrol yang menimbulkan ketidakstabilan genom dan mutasi protoonkogen dan *tumor suppressor genes*.

Mekanisme karsinogenesis baik biokimiawi maupun molekuler dapat berbeda antara satu karsinogen dengan yang lain, bergantung pada struktur dan sumber karsinogen masing-masing, tetapi pada dasarnya sasaran karsinogen adalah menimbulkan lesi pada untaian DNA yang mengandung berbagai jenis gen. Dalam beberapa tahun terakhir telah terungkap bagaimana hubungan karsinogen dengan lesi DNA dan jenis mutasi gen yang ditimbulkannya, demikian juga dengan peran gen DNA *repair* dan respons tubuh lainnya terhadap kerusakan DNA. Berbagai jenis onkogen dan gen supresor (*tumor suppressor gene*) yang berperan sebagai regulator siklus sel atau pertumbuhan dan diferensiasi sel pada umumnya merupakan sasaran lesi onkogenik (Mol, 2013).



**Gambar 2.3** Skema dasar molekular kanker (Mol, 2013).

Karsinogenesis akibat bahan kimia berjalan secara bertahap. Senyawa kimia karsinogenik bekerja memicu perubahan genetik di dalam sel sehingga menyebabkan pembentukan neoplasma atau perubahan neoplasma jinak menjadi ganas atau kanker. Zat karsinogen berinteraksi dengan makromolekul DNA dan membentuk *carcinogen adduct* serta menginduksi perubahan kimiawi lainnya pada DNA. Karsinogen akan mengaktifkan onkogen sehingga mengubah sel normal menjadi sel kanker. Sel tumor

yang telah mengalami inisiasi mungkin akan tetap tenang untuk jangka waktu yang lama sebelum berubah menjadi sel kanker akibat proses proliferasi (Ariani & Joewarini, 2015).

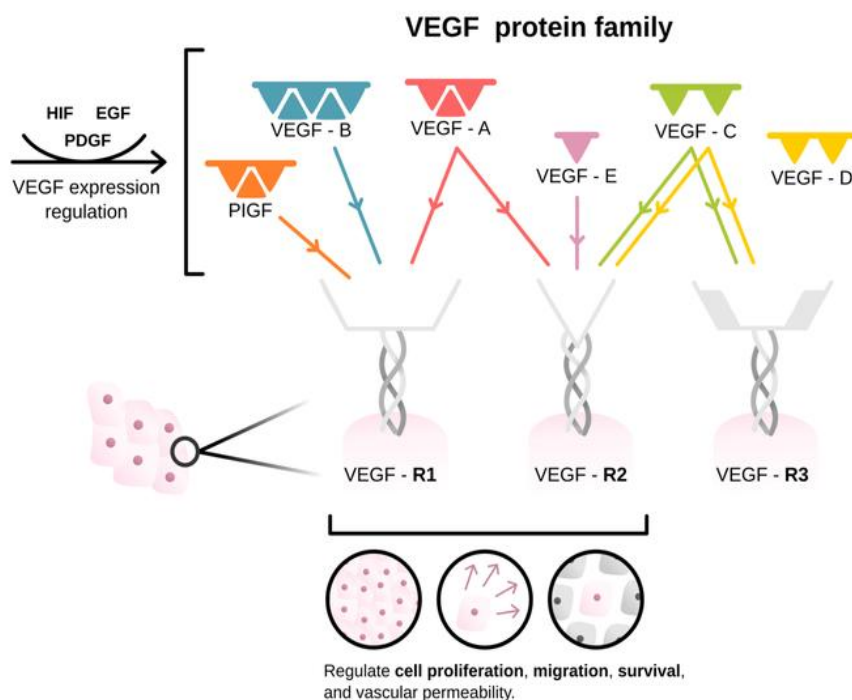
Karakteristik dari sel tumor ganas adalah invasi dan metastasis. Invasi adalah kemampuan sel tumor untuk berikatan melalui membran yang memisahkan antara jaringan normal dan pembuluh darah. Metastasis adalah pelepasan sel-sel tumor dari tumor induk, menembus membran basal yang kemudian diangkut melalui aliran darah atau kelenjar getah bening ke bagian tubuh lain yang jauh. Proses metastasis ini terjadi dalam dua tahap yaitu invasi matriks ekstraseluler dan kerusakan vaskuler. Invasi matriks ekstraseluler adalah proses aktif yang dapat diuraikan menjadi beberapa langkah yaitu terlepasnya atau longgarnya ikatan antar sel, perlekatan komponen matriks, degradasi matriks ekstraseluler, dan migrasi sel tumor (Ariani & Joewarini, 2015).

## 2.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) atau yang sering disebut dengan VEGF-A adalah bagian dari protein yang termasuk dalam famili VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (*virally encoded*), dan *placental growth factor* (PlGF). VEGF-C dan VEGF-D terutama terlibat dalam regulasi limfangiogenesis (Apte et al., 2020). VEGF-A mengalami penyambungan ekson alternatif yang menghasilkan banyak isoform, terutama VEGF121, VEGF165, VEGF189 dan VEGF206. VEGF165 (VEGF164 pada tikus) adalah isoform yang paling sering diekspresikan dalam jaringan. VEGF165 juga merupakan isoform yang paling relevan secara fisiologis dengan karakteristik yang ditunjukkan oleh VEGF121 yang sangat mudah menyebar dan VEGF189 yang terikat

matriks ekstraseluler. Isoform yang kurang umum termasuk VEGF145 dan VEGF183 telah dijelaskan pada berbagai studi sebelumnya. Ciri utama yang membedakan isoform ini adalah kemampuan diferensial mereka untuk mengikat heparin (Melincovici et al., 2018).

VEGF121 memiliki afinitas yang sangat kecil terhadap heparin, sedangkan VEGF189 dan VEGF206 masing-masing memiliki dua domain pengikat heparin (dikodekan oleh ekson 6 dan 7) yang menargetkan protein ke ECM atau permukaan sel. VEGF165 memiliki satu domain pengikat heparin, dikodekan oleh exon-7, sebagian dapat didifusikan dan sebagian terikat ECM. VEGF165 adalah isoform VEGF yang paling relevan secara fisiologis. Pemrosesan VEGF di terminal COOH oleh protease seperti plasmin dan MMP3 dapat mengubah peptida yang terikat ECM menjadi spesies molekuler yang tidak mengikat heparin dapat menyebar. Beberapa isoform penghambat VEGF juga baru-baru ini dijelaskan termasuk VEGF165b dan VEGF-Ax, tetapi terdapat beberapa kontroversi mengenai mekanisme penghambatan dan VEGF-Ax yang mana telah terbukti memiliki fitur pro-angiogenik dan pro-permeabilitas (Apte et al., 2020). VEGF-A berikatan dengan VEGFR-1 dan VEGFR-2, memiliki afinitas 10 kali lebih tinggi untuk VEGFR-1. VEGF165 berikatan dengan NP-1, NP-2, serta HSPG ECM, sedangkan VEGF145 berikatan dengan NP-2 (Melincovici et al., 2018).



**Gambar 2.4** Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Apte et al., 2020)

VEGF-A memainkan peran penting dalam vaskulogenesis dan neoangiogenesis, menyebabkan proliferasi sel, apoptosis penghambatan, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, vasodilatasi, perekrutan sel inflamasi ke lokasi cedera. VEGF disekresikan tidak hanya oleh sel endotel, tetapi juga oleh sel lain, sebagai respons terhadap kekurangan oksigen, yaitu sel tumor, makrofag, trombosit, keratinosit, sel mesangial ginjal sel, sel-T teraktivasi, leukosit, sel dendritik, sel epitel pigmen retina, sel Muller di retina, astrosit, osteoblas, sel epitel bronkial dan alveolar, perisit, VSMC. Baru-baru ini, telah ditemukan bahwa VEGF diekspresikan dalam myofibroblast yang terletak di miokardium, menunjukkan implikasinya pada pasca-infark perbaikan jaringan dan remodeling. VEGF-A manusia mengandung delapan ekson yang dipisahkan oleh tujuh intron dan, dengan messenger VEGF alternatif penyambungan asam ribonukleat (mRNA), menciptakan panjang yang berbeda dari isoform yang tergantung pada struktur

dan jumlahnya asam amino yang terkandung, tetapi juga tergantung pada afinitas untuk heparin dan proteoglikan heparan-sulfat (HSPGs) dari ECM. Setiap isoform memiliki peran khusus dalam diferensiasi dan pengembangan sistem vaskular (Melincovici et al., 2018).

VEGF yang disekresikan oleh sel tumor dan stroma di sekitarnya merangsang proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel yang mengarah pada pembentukan pembuluh darah baru yang mungkin secara struktural abnormal dan bocor. MRNA VEGF diekspresikan secara berlebihan pada sebagian besar tumor manusia dan berkorelasi dengan invasi, kepadatan pembuluh darah, metastasis, kekambuhan, dan prognosis. Beberapa strategi untuk menghambat jalur pensinyalan VEGF-VEGFR untuk pengobatan kanker telah dirancang. Studi sebelumnya meneliti mengenai antibodi monoklonal penetral terhadap VEGF yang bertujuan untuk menyelidiki lebih lanjut fungsi faktor pertumbuhan ini. Antibodi A.4.6.1 yang secara khusus mengenali semua isoform bioaktif VEGF manusia dilaporkan menghambat pertumbuhan xenografts tumor manusia pada tikus dengan cara yang bergantung pada dosis (Ferrara & Adamis, 2016; Jayson et al., 2016).

Studi lebih lanjut memperluas temuan ini ke model tumor tambahan. Untuk membuat antibodi yang cocok untuk uji klinis. Antibodi rekombinan yang dihasilkan yang sekarang dikenal sebagai bevacizumab, mempertahankan karakteristik pengikatan dan potensi penghambatan yang sama dari antibodi monoklonal asli dan dinilai untuk digunakan dalam uji klinis pada manusia. Bevacizumab telah disetujui oleh FDA AS untuk kanker kolorektal metastatik yang sebelumnya tidak diobati pada Februari 2004. Studi

klinis selanjutnya mengkonfirmasi manfaat bevacizumab pada kanker kolorektal dan memperluasnya ke keganasan tambahan, termasuk karsinoma paru non-sel kecil skuamosa (NSCLC), ginjal karsinoma sel, glioblastoma multiforme, kanker ovarium, dan kanker serviks yang dihasilkan. Lebih dari dua juta pasien telah diobati dengan bevacizumab dan saat ini obat ini adalah salah satu terapi onkologi yang paling banyak digunakan. Persetujuan bevacizumab membuka jalan bagi pengembangan penghambat jalur VEGF lainnya, yang mencakup penghambat reseptor *tyrosine kinase inhibitors* (TKI) VEGF, antibodi yang menargetkan VEGF-R2 (reseptor VEGF pensinyalan utama) dan reseptor VEGF *chimeric soluble* (Ferrara & Adamis, 2016; Jayson et al., 2016).

## 2.4 *Lactate Dehydrogenase* (LDH)

*Lactate Dehydrogenase* (LDH) adalah enzim sitoplasma yang terdapat di hampir semua jaringan, tetapi pada konsentrasi tinggi di otot, hati, dan ginjal. Sel darah merah juga mengandung konsentrasi sedang dari enzim ini. LDH menunjukkan lima bentuk isomer yang dirangkai dalam tetramer pada salah satu dari dua jenis subunit yaitu otot (M) dan jantung (H). Isoform yang disebut isozim diberi nama LDH-1 sampai LDH-5, masing-masing memiliki ekspresi yang berbeda dalam jaringan yang berbeda. Ekspresi LDH yang berbeda ini adalah dasar pentingnya sebagai penanda diagnostik klinis. Isozim LDH-1 memiliki empat subunit jantung (4H) dan merupakan isozim utama yang ada di jaringan jantung. Isozim LDH-2 memiliki tiga subunit jantung dan satu otot (3H1M) dan merupakan isozim utama dari sistem retikuloendotelial dan sel darah merah (de Bari & Atlante, 2018; Khan et al., 2020; Passarella & Schurr, 2018).

Isozim LDH-3 terdiri dari dua subunit jantung dan dua otot (2H2M) dan merupakan isozim utama paru-paru. Isozim LDH-4 memiliki satu jantung dan tiga subunit otot (1H3M) dan merupakan isozim utama yang ada di ginjal. Isozim LDH-5 memiliki empat subunit otot (4M) dan memiliki ekspresi yang signifikan dalam hati dan otot rangka. Kelima isoform ini, meskipun mengkatalisasi reaksi keseluruhan yang sama, berbeda dalam afinitasnya terhadap substrat, konsentrasi penghambatan, titik isoelektrik, dan mobilitas elektroforesis. Kelima isoform ini dapat divisualisasikan dalam keadaan aktif menggunakan LDH zymography. Meskipun LDH sebagian besar merupakan enzim sitoplasma, keberadaan mitokondrianya juga ditunjukkan oleh berbagai penelitian. Kehadiran mitokondria L-laktat dehidrogenase (mL-LDH) dikonfirmasi dalam ragi, tanaman, dan hewan. L-laktat, yang merupakan substrat untuk mL-LDH, diangkut ke mitokondria melalui simpporter L-laktat/H dan antiporter L-laktat/piruvat dan L-laktat/oksaloasetat. Selanjutnya, mL-LDH memfasilitasi oksidasi L-laktat menjadi piruvat dalam matriks mitokondria. Banyak sel kanker memprogram ulang proses mitokondria untuk memenuhi kebutuhan energi yang lebih tinggi. Glikolisis menjadi meningkat pada sel kanker, dan karenanya, mL-LDH mungkin berperan dalam mempercepat fosforilasi oksidatif (de Bari & Atlante, 2018; Khan et al., 2020; Passarella & Schurr, 2018).

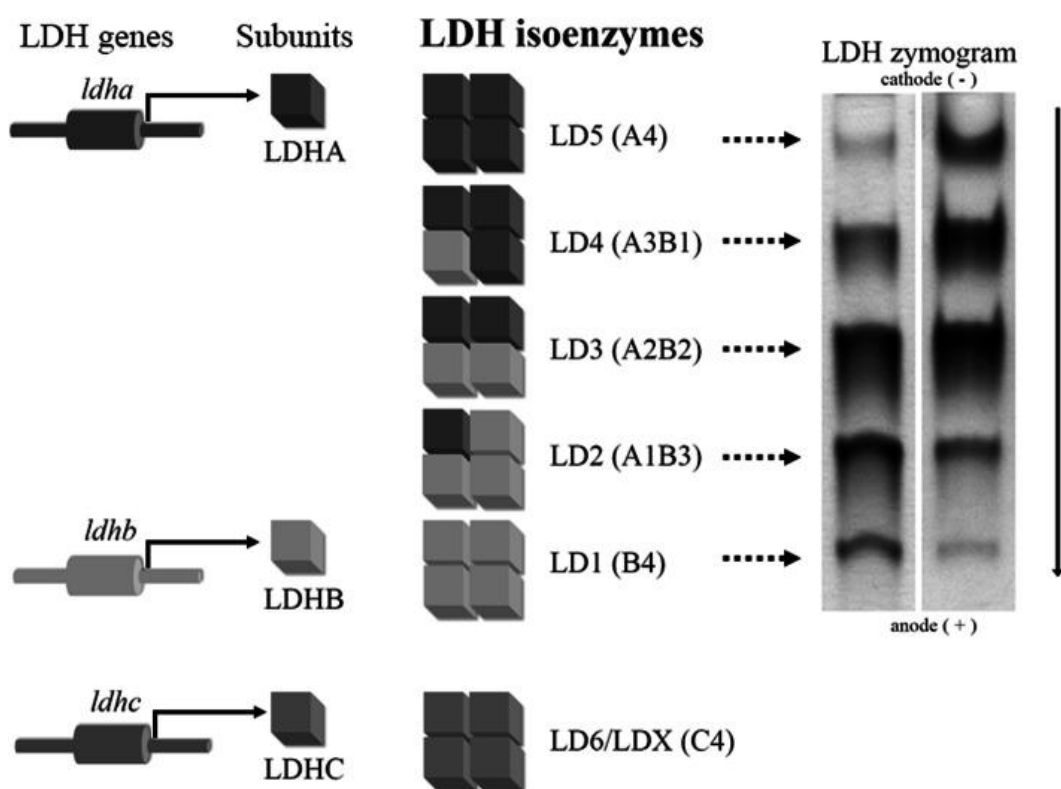
Gen yang menyandikan LDH adalah LDHA, LDHB, LDHC, dan LDHD. LDHA, LDHB, dan LDHC mengkodekan L-isomer enzim, sedangkan LDHD mengkodekan D-isomer. L-isomer menggunakan dan menghasilkan L-laktat yang merupakan bentuk enansiomer utama laktat yang ada pada vertebrata. Gen yang mengkode bentuk LDHA dari enzim terletak pada kromosom 11p15.4 dan ditranskripsi menjadi protein asam amino 332. Gen LDHB terletak pada kromosom 12p12.1 dan mengkode protein dari 334

asam amino. Bentuk isozim dari enzim *lactate dehydrogenase*, LDH-1 hingga LDH-5, merupakan produk translasi dari dua gen LDHA dan gen LDHB. Kedua gen memberikan instruksi untuk membuat subunit laktat dehidrogenase-A dan laktat dehidrogenase-B dari enzim laktat dehidrogenase. Menurut literatur, terdapat lima bentuk LDH yang berbeda, masing-masing terdiri dari empat subunit. Berbagai kombinasi produk protein dari subunit laktat dehidrogenase-A dan subunit laktat dehidrogenase-B yang dihasilkan dari gen yang berbeda membentuk berbagai bentuk enzim (Farhana & Lappin, 2020).

Struktur sekunder LDH terdiri dari 40% heliks alfa dan 23% lembar beta. Hal ini menjadikan LDH sebagai campuran beta-alpha-beta dengan lembaran beta paralel sebagai komponen utama struktur protein. Situs aktif enzim terletak di kantong pengikat substratnya dan mengandung His-193 yang penting secara katalitik serta Asp-168, Arg-171, Thr-246, dan Arg-106. His-193 adalah asam amino aktif yang ada di situs aktif manusia serta spesies lain dari kerajaan hewan. Semua isozim LDH secara struktural sangat mirip. Namun, masing-masing memiliki sifat kinetik yang berbeda yang dihasilkan dari perbedaan muatan asam amino yang mengapit situs aktif (Farhana & Lappin, 2020).

Peran unik LDH sangat jelas dalam kondisi oksigen terbatas, terutama ketika oksidasi NADH dalam rantai pernapasan tidak memungkinkan. Pengurangan piruvat yang dikatalisis oleh LDH memungkinkan regenerasi molekul NAD<sup>+</sup> yang diperlukan untuk pembentukan ATP yang berkelanjutan untuk mempertahankan glikolisis. Oleh karena itu, di bawah hipoksia, reduksi piruvat menjadi laktat memungkinkan sel dengan aktivitas glikolitik yang tinggi untuk bertahan hidup dalam episode anaerobik. Namun, karena penggunaan laktat untuk proses metabolisme lebih lanjut hanya dapat terjadi

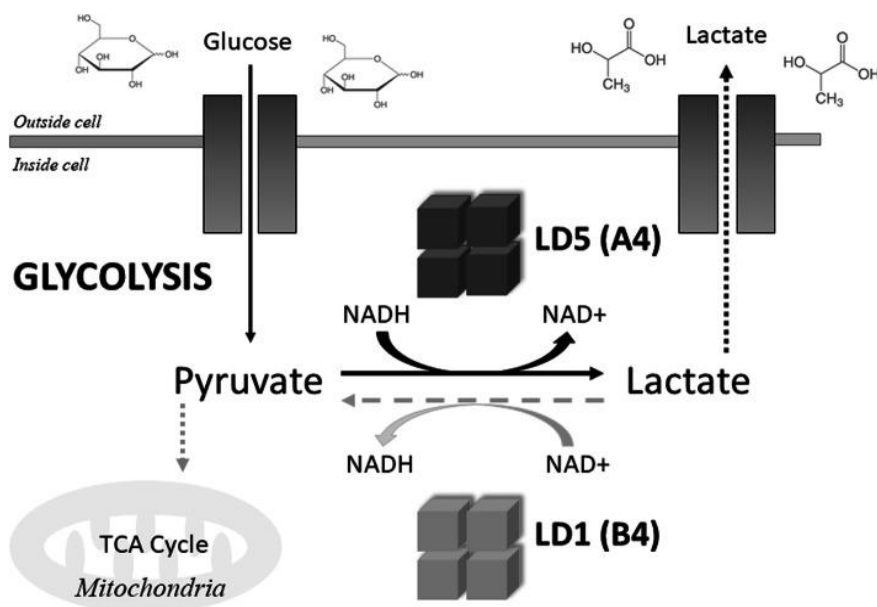
setelah diubah kembali menjadi piruvat, produksi laktat merupakan jalan buntu untuk metabolisme sel. Selain itu, ketika piruvat tidak digunakan sebagai substrat dalam siklus asam sitrat dan fosforilasi oksidatif, jumlah energi yang dilepaskan per mol glukosa teroksidasi berkurang. Dengan demikian, dalam kondisi anaerobik, 18 kali lebih banyak molekul glukosa digunakan untuk menghasilkan jumlah energi yang sama seperti dalam kondisi aerobik (Forkasiewicz et al., 2020).



**Gambar 2.5** Skema yang menunjukkan isoform LDH (Forkasiewicz et al., 2020).

Isoform LDH aktif (LDHi) adalah kombinasi homo- atau heterotetramerik dari dua subunit dengan berat molekul masing-masing sekitar 35.000 Da: A (“M” – otot) dan B (“H” – jantung), dikodekan oleh dua gen terpisah, *ldha* dan *ldhb*, masing-masing terletak pada kromosom 11p15.4 dan 12p12.2-p12.1. Kombinasi protein A dan B menjadi kompleks

tetramerik menghasilkan lima isoform B4, A1B3, A2B2, A3B1 dan A4, masing-masing diberi nama LD1 hingga LD5 atau LDH1 hingga LDH5. Subunit LDH tipe ketiga, yang dikenal sebagai C, dikodekan oleh gen *ldhc* (atau *ldhx*) yang terletak pada kromosom 11p15.5-p15.3 dan relatif homolog secara struktural dengan subunit A (75,3% identitas) dan B (69,8% identitas). Subunit C berkumpul hanya menjadi homotetramers dan ditemukan khusus untuk sperma dan testis. Keberadaan *splicing* alternatif gen *ldhc* yang tersebar luas diamati juga pada kanker manusia dengan frekuensi tinggi pada kanker paru-paru, melanoma, dan kanker payudara, tetapi tidak pernah pada jaringan kontrol yang sehat (Forkasiewicz et al., 2020).



**Gambar 2.6** Skema yang menunjukkan reaksi LDH (Forkasiewicz et al., 2020).

Menurut Forkasiewicz et al (2020), LDH mengkatalisis konversi reversibel piruvat menjadi laktat dengan NADH sebagai kofaktor selama glikolisis. Isoform LD5 secara istimewa mengkatalisis reduksi piruvat menjadi laktat dan dengan demikian mencegah masuknya piruvat ke siklus asam trikarboksilat (TCA). Oksidasi NADH memungkinkan

regenerasi molekul NAD<sup>+</sup> yang diperlukan untuk pembuatan ATP yang berkelanjutan untuk mempertahankan glikolisis. Sebaliknya, LD1 cenderung mengubah laktat menjadi piruvat dengan pembentukan NADH secara bersamaan (Forkasiewicz et al., 2020).

## 2.5 Hubungan Ekspresi VEGF pada Penderita Karsinoma Nasofaring WHO 3 Stadium Lanjut

VEGF dianggap sebagai faktor pertumbuhan vaskular paling utama yang mendorong angiogenesis tumor. Studi-studi sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi VEGF yang berlebihan memiliki pengaruh positif pada pertumbuhan tumor, potensi metastasis, kegagalan radioterapi, dan prognosis yang buruk. Pada karsinoma sel skuamosa kepala dan leher, VEGF merupakan penanda invasi tumor dan metastasis. Pada karsinoma nasofaring (KNF), kadar serum-VEGF telah dilaporkan meningkat secara signifikan pada pasien yang berkorelasi dengan perkembangan tumor primer, kekambuhan lokal atau metastasis jauh, dan prognosis yang buruk. Studi Li et al menemukan bahwa ekspresi berlebih VEGF pada tumor KNF secara signifikan berkorelasi dengan stadium klinis lanjut, kekambuhan lokal dan metastasis jauh penyakit, dan prognosis pasien yang buruk yang sesuai dengan laporan sebelumnya pada KNF dan keganasan lainnya. Hingga saat ini, penelitian yang membahas mengenai hubungan ekspresi VEGF dengan stadium lanjut penderita Karsinoma Nasofaring masih sangat terbatas. Analisis kelangsungan hidup lebih lanjut mengungkapkan bahwa ekspresi VEGF yang berlebihan pada jaringan tumor KNF secara signifikan berkorelasi dengan penurunan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun, terutama pada pasien dengan stadium klinis lanjut (tahap III dan IV), tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien dengan

VEGF. Ekspresi berlebih secara signifikan lebih buruk daripada pasien dengan ekspresi rendah VEGF. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa peningkatan ekspresi VEGF tumor berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien KNF. Hasil ini menunjukkan bahwa VEGF dapat memainkan peran penting dalam kekambuhan dan metastasis lokal melalui induksi angiogenesis pada KNF, dan ekspresi VEGF adalah penanda prognostik yang berharga untuk prediksi prognosis pada pasien KNF stadium lanjut (Y. H. Li et al., 2008).

Studi Irawan et al bertujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi VEGF dan OPN dengan progresi bebas survival (PFS) 3 tahun. Studi kohort retrospektif ini menganalisis 155 pasien dengan KNF tingkat lanjut secara lokal. Data diperoleh dari rekam medis antara tahun 2015 dan 2017. PFS 3 tahun yang diperoleh sebesar 39% dengan median 23 bulan. Ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular terdeteksi pada 113 dari 155 sampel (72,9%), sedangkan ekspresi OPN positif ditemukan pada 99 dari 155 sampel (63,8%). Ada korelasi antara VEGF ( $p = 0,747$ ) dan ekspresi OPN ( $p = 0,584$ ) dan PFS 3 tahun. Ekspresi VEGF dan OPN yang positif pada subkelompok pasien dengan tumor stadium IVB dan N3 terkait dengan peningkatan PFS 3 tahun ( $p < 0,05$ ). Hal ini serupa dengan ekspresi VEGF positif pada subkelompok pasien yang menerima kemoterapi neoadjuvant ( $p < 0,05$ ) (Irawan et al., 2022a).

Suatu meta-analisis bertujuan untuk menilai signifikansi prognostik VEGF pada kanker nasofaring (KNF). Dari 840 kutipan yang diambil, 16 studi termasuk 1.345 pasien dimasukkan dalam analisis ekspresi VEGF jaringan dan kelangsungan hidup kanker. HR yang dikumpulkan untuk OS dan DFS pada pasien dengan ekspresi VEGF tinggi masing-

masing adalah 2,07 (95% CI: 1,32–3,25) dan 5,99 (95% CI: 2,66–13,48), dengan heterogenitas yang signifikan antar studi ( $I^2 = 79,1\%$  untuk OS dan  $50,2\%$  untuk LKD). Ekspresi VEGF tinggi pada jaringan tidak secara signifikan terkait dengan RFS pendek, PFS, atau MFS. Lima studi juga menyelidiki efek prognostik antara tingkat VEGF serum dan kelangsungan hidup pasien dan menemukan bahwa tingkat VEGF serum yang tinggi secara signifikan terkait dengan OS pendek untuk pasien dengan KNF (HR 2.47, 95% CI 1.16-5.28), tetapi tidak dengan PFS pendek (HR 1,47, 95% CI 0,92–2,35) (F. Wang et al., 2018).

Studi sebelumnya meneliti mengenai ekspresi protein survivin dan VEGF yang disebut sebagai prediktor independen yang kuat untuk bertahan hidup pada karsinoma nasofaring lanjut. Ekspresi survivin dan VEGF secara signifikan terkait dengan stadium TNM, stadium T dan metastasis KNF. Pasien dengan ekspresi berlebih survivin dan VEGF menunjukkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih rendah, dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi rendah (masing-masing  $42,32\%$  vs.  $70,54\%$ ,  $40,1\%$  vs.  $67,8\%$ ,  $P < 0,05$ ), terutama pada pasien stadium lanjut (masing-masing  $36,51\%$  vs  $73,41\%$ ,  $35,03\%$  vs  $65,22\%$ ,  $P < 0,05$ ). Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien KNF dengan ekspresi berlebih ganda survivin dan VEGF secara signifikan lebih rendah daripada pasien dengan ekspresi rendah ganda (masing-masing  $18,22\%$  vs  $73,54\%$ ;  $P = 0,0003$ ). Analisis multivariat menunjukkan bahwa ekspresi berlebih survivin dan VEGF pada jaringan tumor KNF merupakan faktor independen yang kuat dari prognosis buruk pada pasien KNF. AI rata-rata dalam 39 kasus ekspresi rendah yang bertahan hidup adalah  $144,7 \pm 39,9$ , yang secara signifikan lebih tinggi dari pada

61 kasus ekspresi berlebih yang bertahan hidup ( $111,6 \pm 39,8$ ) ( $P < 0,05$ ) (Y. H. Li et al., 2008).

## 2.6 Hubungan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) terhadap Respon Kemoradiasi pada Penderita Karsinoma Nasofaring WHO-3 stadium Lanjut

Keterlibatan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dalam resistensi kemoterapi pada karsinoma nasofaring WHO-3 melibatkan sejumlah peristiwa kompleks di tingkat sel dan lingkungan mikro tumor (Irawan et al., 2022b). Ekspresi VEGF pada tingkat seluler menginduksi aktivasi reseptor permukaan sel tumor, khususnya VEGFR-2, yang merupakan receptor tyrosine kinase (X. Wang et al., 2020). Interaksi ini menginisiasi serangkaian peristiwa intraseluler, termasuk aktivasi jalur PI3K/Akt dan MAPK, yang bertanggung jawab atas regulasi positif antiapoptosis dan proliferasi sel. Aktivasi ini pada gilirannya dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel tumor dan mempromosikan pertumbuhan karsinoma nasofaring WHO-3 (Sadremomtaz et al., 2018).

Selain itu, VEGF memainkan peran sentral dalam angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru (Eguchi et al., 2022). Aktivasi VEGF merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel, menyebabkan pembentukan pembuluh darah yang mendukung kebutuhan nutrisi dan oksigen sel tumor (Y. Yang & Cao, 2022). Pembuluh darah yang baru terbentuk ini tidak hanya memberikan dukungan vital bagi sel tumor, tetapi juga menciptakan hambatan fisik terhadap penetrasi agen kemoterapi ke dalam

tumor. Selain itu, VEGF dapat menyebabkan hipoksia dalam mikro lingkungan tumor, memicu regulasi gen yang mendukung adaptasi seluler dan meningkatkan resistensi terhadap kerusakan sel oleh agen kemoterapi (Irawan et al., 2022b).

Perkembangan studi yang sudah saat ini mengkaji mengenai kadar plasma VEGF sebagai faktor prognostic pada karsinoma kepala dan leher tidak terkecuali karsinoma nasofaring (Siemert et al., 2021). Studi lainnya juga mengkaji mengenai hubungan kadar serum VEGF yang meningkat sebelum dan sesudah kemoradioterapi berhubungan dengan prognosis yang buruk (Zhao et al., 2005). Prognosis yang buruk berkaitan dengan respon terapi yang buruk pada pasien dengan karsinoma nasofaring. Dalam sebuah meta-analisis dengan menghimpun 16 studi dan 1.345 pasien karsinoma nasofaring ditemukan bahwa kadar VEGF yang tinggi berkaitan dengan overall survival dan progression-free survival 2.07 (95% IK: 1.32–3.25) dan 5.99 (95% IK: 2.66–13.48) (F. Wang et al., 2018). Studi lain juga menunjukkan hal serupa, dimana VEGF berperan dalam proses radioresisten pada pasien karsinoma nasofaring yang dibuktikan melalui pemeriksaan immunofluorescence dan western blotting didapatkan bahwa dengan menurunkan regulasi VEGF dapat menurunkan proses autophagy melalui aktivasi jalur persinyalan mTOR dan deplesi VEGF dapat meningkatkan radiosensitivitas dari sel karsinoma nasifaring (L. Chen et al., 2020).

## 2.7 Hubungan Ekspresi LDH pada penderita Karsinoma Nasofaring WHO 3 Stadium Lanjut

*Lactate dehydrogenase* (LDH) adalah enzim yang secara rutin terdeteksi pada pemeriksaan sebelum perawatan, dan telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik pada

beberapa keganasan, termasuk kanker sel ginjal, melanoma, lambung, prostat, payudara, dan paru-paru, serta KNF. Identifikasi dan pembedaan pasien dengan risiko tinggi metastasis dapat berkontribusi untuk menyempurnakan tahap TNM dan mengoptimalkan strategi terapi. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa kadar LDH serum preterapi dapat dianggap sebagai indikator yang berguna untuk memprediksi kelangsungan hidup KNF, terutama pada stadium lanjut. Tingkat LDH yang tinggi secara signifikan terkait dengan OS, DSS, dan DMFS, tetapi tidak dengan LRRFS atau PFS (Z. Chen et al., 2017).

Suatu studi bertujuan untuk menganalisis nilai prognostik *baseline lactate dehydrogenase* (LDH) di antara pasien karsinoma nasofaring (KNF) yang diobati dengan terapi radiasi termodulasi intensitas (IMRT), dan untuk mengevaluasi aplikasi potensial LDH dalam memantau kemanjuran pengobatan secara dinamis. Sejak Juni 2005 hingga Desember 2010, 1188 pasien dengan KNF non-metastatik yang menjalani IMRT dengan atau tanpa kemoterapi ditinjau. Pasien dengan peningkatan LDH memiliki tingkat kelangsungan hidup rendah yang signifikan, dalam hal kelangsungan hidup keseluruhan (70,0% vs 83,2%,  $p = 0,010$ ), kelangsungan hidup spesifik penyakit (71,1% vs 85,7%,  $p = 0,002$ ), dan bebas metastasis jauh, kelangsungan hidup (71,1% vs 83,4%,  $p=0,009$ ), tetapi tidak berkorelasi dengan kelangsungan hidup bebas kambuh lokoregional ( $p=0,275$ ) atau kelangsungan hidup bebas perkembangan penyakit ( $p=0,104$ ). Analisis subkelompok menunjukkan bahwa efek prediktif ini lebih signifikan dengan stadium lanjut. Enam puluh lima tingkat LDH pasca-radioterapi tersedia dari 90 pasien dengan LDH tinggi pada diagnosis awal, dan tingkat ini turun pada 65 pasien, dengan 62 kasus (95,4%) jatuh dalam kisaran normal. Dari 208 pasien yang mengalami metastasis jauh,

87 memiliki kadar LDH yang tersedia saat itu. Di antara mereka, 69 kasus (79,3%) mengalami peningkatan level dibandingkan dengan level LDH pasca radioterapi (Z. Chen et al., 2017).

Studi Chen et al menemukan bahwa tingkat LDH pasca perawatan menurun pada semua pasien dengan peningkatan LDH awal, dan tingkat LDH meningkat ketika metastasis jauh berikutnya terjadi. Ini menunjukkan bahwa LDH dapat digunakan sebagai biomarker untuk memantau kemanjuran pengobatan secara dinamis dan untuk mendeteksi mikrometastasis jauh sebelum perubahan radiografi atau gejala klinis muncul. Selain itu, LDH juga ditemukan berkorelasi positif dengan beban tumor, karena tingkat positif LDH meningkat dengan kategori N dan stadium klinis yang lebih lanjut. Fakta lain yang mendukung adalah bahwa di antara sebagian besar penelitian dengan persentase pasien lanjut (stadium III-IV) yang lebih besar atau yang hanya berfokus pada pasien lanjut, tingkat positif LDH tampaknya lebih tinggi daripada dalam penelitian Wan et al (18,8-44,1% vs 7,6%) (Wan et al., 2013).

Beberapa studi telah mengevaluasi signifikansi prognostik LDH pada pasien KNF non-metastatik. Sebuah studi Jepang oleh Chatani dan rekan-rekannya pertama menganalisis kohort berturut-turut dari 89 pasien KNF non-metastatik. Sebagian pasien (25,8%, 23/89) menunjukkan tingkat LDH yang tinggi dan hasilnya menunjukkan bahwa tingkat LDH dapat secara signifikan memengaruhi kelangsungan hidup 5 tahun dalam hal OS (26% vs. 63%,  $p=0,0008$ ), RRFs ( $p=0,0002$ ), dan DMFS ( $p=0,006$ ). Studi lain oleh peneliti Turki juga melaporkan hubungan antara LDH dan OS pada 61 pasien dengan KNF stadium III-IV (sistem stadium AJCC 1997). Sebanyak 24,6% (15/61)

terdeteksi memiliki tingkat LDH yang tinggi ( $>460$  IU/L), dan sebagai hasilnya, tingkat LDH ditemukan berkorelasi dengan OS 4 tahun yang buruk (28,5% vs. 68,7% ,  $p=0,01$ ). Karena jumlah sampel yang kecil dan fakta bahwa Turki dan Jepang adalah daerah non-endemik, kesimpulannya tidak begitu informatif untuk daerah endemik. Studi yang dilakukan di Taiwan yang menganalisis 118 kasus dengan stadium IV KNF untuk mengevaluasi peran prediktif LDH. Studi tersebut menemukan bahwa pasien dengan status LDH abnormal lebih dari 140 IU/L (44,1%, 52/118) memiliki median waktu OS yang lebih pendek secara signifikan (10 vs 53 bulan,  $p=0,008$ ). Hubungan yang signifikan antara LDH dan prognosis dikonfirmasi oleh dua institusi lain dari Taiwan. Wan et al dari Sun Yat-Sen Cancer Center menyimpulkan bahwa pasien dengan tingkat LDH tinggi memiliki OS 5 tahun yang lebih buruk (56,9% vs 76,8%,  $p=0,004$ ), DFS (45,4% vs 64,7%,  $p=0,001$ ) , LRFS (76,1% vs. 89,6%,  $p=0,019$ ), dan DMFS (54,3% vs. 72,2%,  $p=0,001$ ) (Wan et al., 2013). Dalam studi tersebut, 400 pasien dengan stadium III-IVa terdaftar, dengan 8,25% kasus (33/400) menunjukkan LDH abnormal ( $>245$  IU/L). Li et al dari institusi yang sama juga menunjukkan nilai prognostik LDH pada 533 pasien dengan tingkat LDH positif ( $>240$  IU/L) sebesar 8,3% (44/533), tetapi hanya OS 5 tahun yang ditemukan signifikan. (75% vs 57%,  $p=0,033$ ) (G. Li et al., 2012). Para peneliti dari Guangxi, daerah endemik lain di Cina, juga baru-baru ini menerbitkan hasil mereka berdasarkan 601 pasien KNF non-metastatik, di mana OS yang jauh lebih rendah ( $p=0,002$ ) dan kelangsungan hidup bebas tumor (TFS) ( $p=0,014$ ) ditemukan. pada pasien dengan tingkat LDH lebih tinggi dari 225 IU/L (18,8%, 114/601) (Wei et al., 2014).

Alasan keterlibatan LDH dalam prognosis kanker belum ditunjukkan dengan jelas. Secara umum dianggap bahwa tingkat LDH dapat mencerminkan tingkat hipoksia karena

mengkatalisis transformasi piruvat menjadi laktat dalam kondisi hipoksia. Adanya sejumlah besar laktat yang diproduksi, peningkatan level LDH memastikan efisiensi aktivitas. Namun, studi fisiologis dan biokimia lebih lanjut akan diminta untuk mengklarifikasi mekanisme spesifiknya (Z. Chen et al., 2017).

## 2.8 Hubungan *Lactate Dehydrogenase* (LDH) terhadap Respon Kemoradiasi pada Penderita Karsinoma Nasofaring WHO-3 Stadium Lanjut

LDH berperan untuk menciptakan lingkungan yang bersifat asam bagi sel tumor melalui konversi piruvat menjadi laktat dalam proses glikolisis. Akumulasi laktat menyebabkan penurunan pH di sekitar sel tumor, menciptakan mikro lingkungan asam yang memainkan peran yang penting dalam proses resistensi kemoterapi (Forkasiewicz et al., 2020). Kondisi asam ini dapat menghambat efek sitotoksik agen kemoterapi dan merugikan aktivitas enzim yang diperlukan untuk pemecahan dan penyerapan obat (Bogdanov et al., 2022). Secara khusus, LDH juga berkontribusi pada perubahan metabolisme seluler menuju glikolisis. Aktivitas LDH yang tinggi dapat meningkatkan produksi ATP melalui jalur glikolitik, sehingga dapat mendukung kelangsungan hidup sel tumor pada saat agen kemoterapi diberikan (Sharma et al., 2022). Perubahan metabolisme ini tidak hanya meningkatkan ketersediaan energi tetapi juga memicu perubahan dalam ekspresi gen yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup

sel tumor dan pada akhirnya LDH berperan dalam menciptakan lingkungan seluler yang mendukung resistensi tumor terhadap efek kemoterapi (Feng et al., 2018).

LDH juga dapat mempengaruhi respons imun terhadap sel tumor. Laktat yang dihasilkan oleh LDH dapat menekan aktivitas sel-sel imun, menciptakan lingkungan immunosupresif yang memfasilitasi resistensi tumor terhadap pembunuhan sel imun dan kemoterapi (Van Wilpe et al., 2020). Melalui interaksi kompleks secara molekuler dengan lingkungan mikro tumor, LDH membentuk mekanisme molekuler yang signifikan dalam menyusun resistensi kemoterapi pada karsinoma nasofaring WHO-3 (Ding et al., 2017).

Dalam beberapa studi mendapatkan bahwa peningkatan kadar LDH berhubungan dengan respon kemoterapi pada pasien karsinoma nasofaring. Penelitian yang dilakukan oleh Huang et al., dengan total 158 pasien karsinoma nasofaring dengan 77 pasien diantaranya mengalami recurrent metastasis menunjukkan bahwa Kadar LDH yang tinggi sebelum pemberian kemoterapi menunjukkan keberlangsungan hidup lebih rendah secara keseluruhan dengan hazard ratio sebesar 1,93 dengan nilai  $p < 0,001$ . Dalam studi yang sama juga mengkaji mengenai kadar LDH absolut dan Rasio LDH berkaitan dengan respon kemoterapi dengan titik potong batas rasio LDH 1,0 pada kemoterapi pertama, ketiga dan kelima dapat memprediksi respon kemoterapi yang rendah pada kemoterapi kedua, keempat dan keenam dengan area dibawah kurva 0.73 ( $>0,7$ ) (Ding et al., 2017). Begitu juga dengan studi yang dilakukan oleh Zhou, et al., juga mendapatkan bahwa peningkatan LDH meningkatkan risiko kegagalan terapi dan kematian pada pasien kanker nasofaring (Zhou et al., 2016). Secara khusus dalam sebuah meta analisis membahas mengenai kadar LDH *pre-treatment* pada pasien

karsinoma nasofaring didapatkan bahwa kadar LDH yang tinggi berhubungan dengan keberlangsungan hidup yang rendah, kasus distant metastasis-free survival yang rendah dan disease-free survival yang rendah. Sehingga kadar LDH yang tinggi dapat dijadikan sebagai salah satu prediktor prognostic dan respon kemoterapi pada pasien kanker nasofaring khususnya pada WHO-3 (M. Zhang et al., 2016).

## 2.9 Penggunaan Kemoradiasi Neoadjuvant pada Penderita Karsinoma Nasofaring WHO-3 stadium lanjut

Regimen kemoterapi neoadjuvant paclitaxel-cisplatin saat ini merupakan pilihan agen kemoterapi pada kasus karsinoma nasofaring WHO-3 karena sensitivitasnya yang tinggi terhadap sel tumor (Jiromaru et al., 2022). Mekanisme kerja utama paclitaxel-cisplatin terletak pada kemampuannya membentuk ikatan kovalen dengan DNA, terutama guanin, yang menghasilkan DNA-platin (Tchounwou et al., 2021). Hal ini menghambat replikasi dan transkripsi DNA, menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional pada materi genetik sel tumor (Dasari & Bernard Tchounwou, 2014; Tchounwou et al., 2021). Karsinoma nasofaring WHO-3 menunjukkan kecenderungan untuk lebih merespon terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh cisplatin, menjadikannya pilihan terapi yang efektif (Dasari & Bernard Tchounwou, 2014). Cisplatin memainkan peran kritis pada siklus sel, khususnya di fase S dan G2. Pada fase ini, paclitaxel-cisplatin berinteraksi dengan DNA sel tumor, menghambat replikasi dan menyebabkan kerusakan secara structural dari DNA. Cisplatin juga dapat memicu jalur sinyal apoptosis pada fase G2, mengarah pada kematian sel (Pu et al., 2019; Velma et

al., 2016). Sementara, paclitaxel bekerja dengan menstabilkan polimer tubulin dan mencegah pembelahan sel, sementara cisplatin menyebabkan kerusakan DNA yang menghambat replikasi sel kanker. Kombinasi ini, ketika digunakan bersamaan dengan radiasi, dapat meningkatkan efek sitotoksik pada sel kanker, sehingga meningkatkan tingkat respon dan hasil klinis (Fiorisa et al., 2020; Hakim et al., 2023).

Penggunaan paclitaxel-cisplatin pada praktik klinis sering dikombinasikan bersama radioterapi serta memiliki efektivitas yang baik dengan meningkatkan tingkat respons dan kelangsungan hidup pasien. Kombinasi ini memberikan keuntungan sinergis, di mana paclitaxel-cisplatin dapat memperkuat efek radioterapi melalui peningkatan kerusakan DNA dan aktivasi jalur apoptosis (Kiyota et al., 2022; Rothschild et al., 2017). Dalam sebuah meta-analisis dan tinjauan sistematis secara khusus membahas mengenai perbandingan antara paclitaxel-cisplatin dan terapi platinum based lainnya sebagai tatalaksana karsinoma nasofaring didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara keberlangsungan hidup dalam 3 dan 5 tahun, *progression-free survival*, *distant metastasis free-survival* dan *locoregional relapse-free survival* antara cisplatin dan terapi berbasis platinum lainnya, namun efek samping seperti anemia ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan terapi berbasis platinum dibandingkan dengan cisplatin, sehingga dalam hasil meta-analisis disimpulkan pilihan pertama dalam terapi pasien karsinoma nasofaring berupa cisplatin dan terapi berbasis platinum lainnya dapat dijadikan sebagai alternatif (Z. Li et al., 2022).

Dalam sebuah studi pemberian kometerapi berbasis paclitaxel-cisplatin pada pasien *locoregional advanced* karsinoma nasofaring didapatkan bahwa sebanyak 21 pasien

menunjukkan respon komplit dan 4 pasien didapatkan parsial respon terhadap kemoterapi (Kim et al., 2008). Secara khusus sebuah meta-analisis mengkaji mengenai perbandingan waktu kemoradioterapi berbasis paclitaxel-cisplatin pada pasien karsinoma nasofaring menjelaskan bahwa kemoradioterapi berbasis paclitaxel-cisplatin merupakan terapi standar yang diterapkan pada pasien lokal advanced karsinoma nasofaring, sehingga secara khusus studi ini membandingkan mengenai efikasi dan *safety* pemberian kemoterapi setiap minggu dan tiga minggu dengan hasil menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan secara efikasi dan keamanan pemberian kemoradioterapi berbasis paclitaxel-cisplatin setiap minggu menunjukkan efek samping secara hematologis khususnya pada grade 3 keatas dibandingkan dengan pemberian dalam tiga minggu sekali (L. Chen et al., 2022). Sehingga, dari hasil studi tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian terapi berbasis paclitaxel-cisplatin merupakan terapi pilihan yang digunakan pada pasien karsinoma nasofaring karena penggunaannya secara praktis dapat dikombinasikan dengan radioterapi dengan pertimbangan efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan terapi berbasis platinum lainnya