

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah jenis kanker kepala dan leher yang berbeda dari keganasan lain pada saluran napas bagian atas dalam hal epidemiologi, patologi, gambaran klinis, dan respons terhadap pengobatan. Karsinoma nasofaring adalah tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring merupakan karsinoma sel skuamous (SCC). Tumor ini bermula dari dinding lateral nasofaring (fossa Rosenmuller) yang terletak di medial osseum tuba Eustachii dan dapat menyebar kedalam atau keluar nasofaring menuju dinding lateral, posterosuperior, dasar tengkorak, palatum, kavum nasi, dan orofaring serta metastasis ke kelenjar limfe leher. Penelitian telah menetapkan bahwa sel karsinoma nasofaring mengekspresikan dua protein membran laten EBV yang berbeda: LMP-1 dan LMP-2. Protein-protein ini merupakan target yang menarik untuk imunoterapi adaptif. (Chen y,et al 2019)

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

Berdasarkan laporan dari Globocan pada tahun 2022 dilaporkan di seluruh dunia kasus baru karsinoma nasofaring sebanyak 120.434 kasus, dari jumlah tersebut kematian pasien dilaporkan sebanyak 73.482 kasus. Di kawasan Asia Timur, Cina menduduki urutan pertama dengan kasus karsinoma nasofaring sebanyak 51.010 kasus, dari jumlah tersebut kematian pasien dilaporkan sebanyak 24.408 kasus. Di Asia Tenggara kasus baru KNF sebanyak 13.177 dengan angka kematian 61.435 kasus. Di Indonesia KNF menjadi peringkat enam terbanyak dari semua jenis kanker. Insidensi karsinoma nasofaring dilaporkan sebanyak 18.385 kasus baru, dari jumlah tersebut disebut jumlah kematian sebanyak 12.949 kasus (Bray et al, the Global cancer observatory, 2022)

Dari data profil karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo-Makassar, propinsi Sulawesi Selatan 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)

Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Sulawesi Selatan dilaporkan insidensi karsinoma nasofaring periode 2011- 2021 sebanyak 1096 pasien dengan distribusi kelompok umur dengan umur terbanyak 46-60 tahun 41,2% ditemukan presentasi lebih banyak laki-laki dibanding perempuan. Pada kelompok umur 1-15 tahun, didapatkan bahwa umur 15 tahun terbanyak ditemukan pada 5 kasus (0,5%). Umur termuda ditemukan pada umur 9 tahun (Akhmad & Pieter, 2022)

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.

Inflamasi dan imunogenesis berperan penting pada progresifitas dan metastasis karsinoma. Kerusakan DNA oleh mediator inflamasi dan inhibisi apoptosis menyebabkan terjadinya angiogenesis, pertumbuhan sel tumor dan metastasis. Rasio neutrofil limfosit, merupakan indikator dasar pada inflamasi sistemik. Komponen ini diperiksa pada pemeriksaan darah lengkap dan prosedur yang cukup terjangkau dan wajib dikerjakan sebelum pasien memulai kemoterapi. Selain itu, pemeriksaan tersebut dapat dilakukan di rumah sakit dengan fasilitas diagnosis yang terbatas (Bacanakgil et al, 2018).

Peningkatan hitung neutrofil, limfosit, dan monosit pada darah tepi disarankan sebagai faktor prognostik untuk ketahanan pasien yang buruk pada pasien dengan karsinoma yang menjalani terapi (Bacanakgil et al, 2018). Penelitian Bahremani et al tahun 2019 pada 46 pasien karsinoma kepala leher menyebutkan bahwa nilai Rasio Netrofil-Limfosit sebelum terapi dapat memprediksi respon untuk kemoterapi pada karsinoma epitelial kepala dan leher (Bahremani et al, 2019). Penelitian Kong Yew, et al 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).

Berdasarkan penelitian Gundog M, et al 2020 menyebutkan bahwa kelangsungan hidup bebas perkembangan selama 5 tahun dan kelangsungan hidup keseluruhan untuk semua pasien adalah 67,1% dan 72,6% masing-masing. Pasien dengan RNL tinggi (20,6%) memiliki 5 tahun jauh lebih rendah kelangsungan hidup dibandingkan pasien dengan RNL rendah (79,4%). Pasien dengan RTL tinggi (66,3%) memiliki 5 tahun yang lebih rendah secara signifikan kelangsungan hidup dibandingkan pasien yang memiliki RTL rendah (32,7%). (Gundog M, et al 2020). Adanya hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) 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). Penelitian yang dilakukan oleh Liew dan Zulkiflee tahun 2017 pada 98 pasien karsinoma nasofaring dengan kemoradiasi mendapatkan hasil bahwa nilai RNL yang tinggi berhubungan dengan tingginya kemungkinan rekurensi dan perburukan penyakit (Liew & Zulkiflee, 2017). Penelitian oleh Lu et al tahun 2017 pada 140 pasien karsinoma nasofaring mendapatkan hasil nilai RNL mempunyai manfaat sebagai pelengkap untuk menentukan prognosis (Lu et al, 2017).

Berdasarkan hasil penelitian cen et al 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 et al. 2019).

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 et al dimana didapatkan hasil bahwa tindakan yang diberikan baik kemoterapi dan/atau operasi pada pasien karsinoma payudara mempengaruhi proses hemopoetik (penurunan hitung neutrofil, trombosit, nilai RNL, nilai RTL) dan penurunan kadar CRP, serta peningkatan limfosit dan kadar albumin saat dibandingkan sebelum dan setelah diberikan perlakuan (Hartono B, 2015).

Berdasarkan penelitian oleh Yudistira et al menunjukkan metastasis tahap klinis, kelenjar getah bening dan metastasis jauh. Semuanya diklasifikasikan secara berbeda oleh RTL. Rasio trombosit terhadap limfosit dikaitkan dengan metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, dan tahap klinis secara statistik signifikan. Pasien dengan RTL >287 memiliki peluang 3,69 kali untuk berkembang metastasis jauh. RTL terkait dengan stadium klinis kanker nasofaring. Selanjutnya, pada pasien karsinoma nasofaring, RTL dapat memprediksi stadium lanjut dan metastasis jauh (Yudistira et al, 2022).

Berdasarkan penelitian Aksimitayani, didapatkan penurunan Rasio Trombosit Limfosit (RTL) setelah kemoterapi siklus ke-3 yang signifikan pada KNF tipe 3 dibandingkan pada KNF tipe 2. Hal ini kemungkinan dikarenakan penggunaan regimen terapi cisplatin yang lebih respon terhadap KNF tipe 3. Jika didapatkan nilai RTL setelah kemoterapi siklus ke-3 >251,80 pada pasien KNF tipe 3, dapat dijadikan sebagai prediktor dalam menilai progresifitas penyakit dengan nilai sensitivitas 100.0% dan spesifisitas 76.19% (Aksimitayani, 2021). Berdasarkan penelitian Septian R menunjukkan nilai RNL sebelum dan setelah terapi pada pasien KNF menunjukkan bahwa terdapat kolerasi yang signifikan (Septian R, 2021)

Berdasarkan penelitian Hamsu, dalam penelitiannya pada pasien Karsinoma nasofaring yang dilakukan kemoterapi 3 siklus menunjukkan terjadi perbaikan pada pasien yang respon baik terhadap kemoterapi berdasarkan konsentrasi RNA eksosom yang menurun secara signifikan. Dimana RNA eksosom ini pada sel kanker berpartisipasi pada pertukaran informasi genetik antar sel tumor dan sel stroma dan mendorong terjadinya angiogenesis, selanjutnya menyebabkan pertumbuhan sel, migrasi, invasi dan metastase jauh. Selain itu dalam penelitian ini juga menjelaskan terjadi peningkatan ekspresi p53 setelah mendapatkan kemoterapi 3 siklus. Protein p53 diketahui mempunyai peran sangat

penting dalam pengaturan apoptosis sel, sehingga memiliki peran dalam pengendalian pertumbuhan sel kanker. (Kadryan Hamsu, et al. 2020)

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukannya penelitian guna mengetahui perbandingan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan Rasio Trombosit – Limfosit (RTL) terhadap prognosis pasien karsinoma nasofaring sebelum dan setelah kemoterapi. Penelitian ini sebelumnya juga belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga dengan latar belakang tersebut maka penelitian ini perlu untuk dilaksanakan.

1.2. Rumusan Masalah

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

Bagaimanakah perbandingan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan Rasio Trombosit Limfosit (RTL) sebelum dan setelah kemoterapi tiga siklus terhadap prognosis pasien karsinoma nasofaring?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan Rasio Neutrofil Limfosit dan Rasio Trombosit Limfosit sebelum dan setelah kemoterapi 3 siklus terhadap prognosis pasien karsinoma nasofaring

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai RNL dan RTL pada pasien karsinoma nasofaring sebelum kemoterapi.
- b. Menilai RNL dan RTL pada pasien karsinoma nasofaring setelah kemoterapi 3 siklus
- c. Menilai perbandingan RNL dan RTL sebelum dan setelah kemoterapi 3 siklus pada pasien karsinoma nasofaring
- d. Menilai prognosis pasien karsinoma nasofaring berdasarkan nilai RNL dan RTL dan setelah kemoterapi 3 siklus.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis kerja (H1) adalah terjadi penurunan RNL dan RTL setelah kemoterapi 3 siklus menunjukkan prognosis yang baik pada pasien karsinoma nasofaring.

Hipotesis kerja (H0) adalah terjadi peningkatan nilai RNL dan RTL sebelum dan setelah kemoterapi 3 siklus pada pasien karsinoma nasofaring

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai nilai RNL dan RTL pada penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah mendapatkan kemoterapi.
2. Memberikan informasi tentang prognosis pasien karsinoma nasofaring berdasarkan nilai RNL dan RTL sebelum dan setelah kemoterapi
3. Data penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya dalam penggunaan nilai RNL dan RTL pada pasien karsinoma nasofaring untuk menentukan prognosis dan tatalaksana lanjutan setelah kemoterapi 3 siklus.

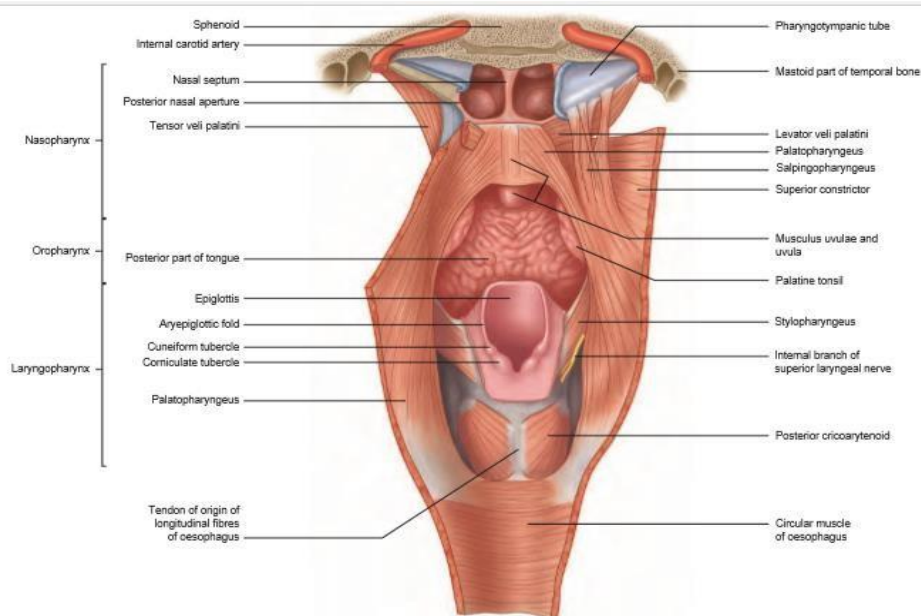
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Nasofaring

2.1.1 Anatomi Nasofaring

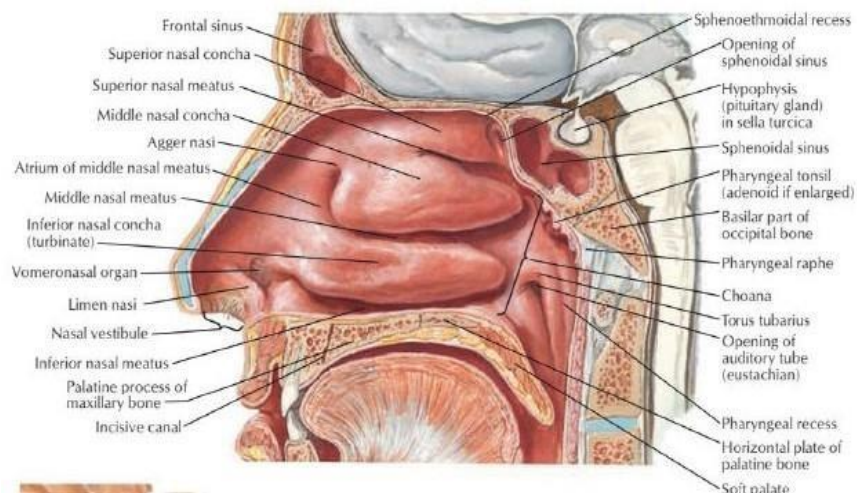
Nasofaring adalah suatu daerah yang terletak di antara hidung bagian belakang dengan tenggorok, merupakan daerah yang sempit dan tersembunyi. Nasofaring dibatasi di bagian superior oleh basi-occiput dan basisphenoid, di bagian posterior oleh corpus servikal C1 dan C2, di bagian anterior oleh koana dan di bagian inferior oleh palatum molle. Dinding lateral terutama ditempati oleh muara tuba eustachius. Tepat di belakang lubang tuba eustachius terdapat fossa Rosenmüller (reses faring), tempat sebagian besar karsinoma nasofaring berasal (Dhingra et al, 2014). Di dekat koana dilapisi epitel pseudo-stratified kolumnar bersilia serta epitel transisional pada daerah atap dan dinding samping, serta epitel squamous berlapis pada daerah belakang dan bawah (Shah et al, 2020)



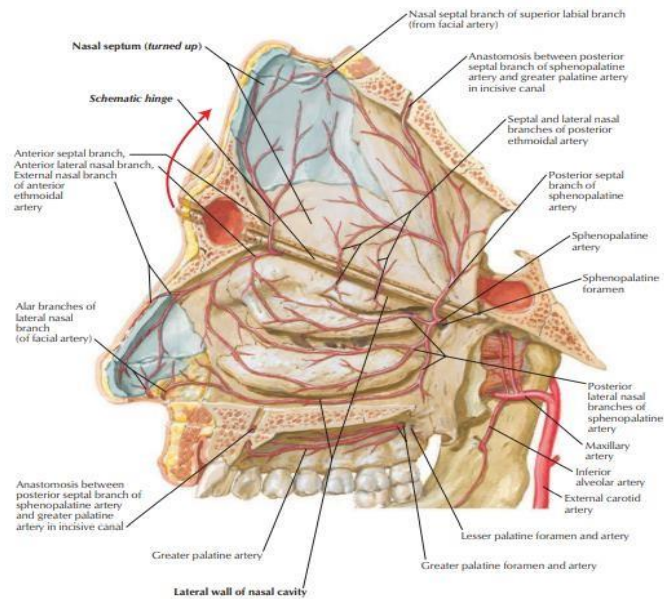
Gambar 2. 1 Nasofaring, Orofaring dan Laringofaring (Stranding S, 2016)

Nasofaring ke anterior berhubungan dengan rongga hidung melalui koana dan tepi belakang septum nasi, sehingga sumbatan hidung merupakan gangguan yang sering timbul. Ke arah posterior dinding nasofaring melengkung ke supero-anterior dan terletak di bawah os sfenoid, sedangkan bagian belakang nasofaring berbatasan dengan ruang retrofaring, fasia pre vertebralis dan otot-otot dinding faring. Pada dinding lateral nasofaring terdapat orifisium tuba eustakius

dimana orifisium ini dibatasi superior dan posterior oleh torus tubarius, sehingga penyebaran tumor ke lateral akan menyebabkan sumbatan orifisium tuba eustakius dan akan mengganggu pendengaran. Ke arah posterosuperior dari torus tubarius terdapat fossa rosenmuller yang merupakan lokasi tersering karsinoma nasofaring. Pada atap nasofaring sering terlihat lipatan-lipatan mukosa yang dibentuk oleh jaringan lunak sub mukosa, dimana pada usia muda dinding postero superior nasofaring umumnya tidak rata. Hal ini disebabkan karena adanya jaringan adenoid (Shah et al., 2020). Jaringan kapiler padat di mukosa ada di seluruh faring dan memberiasal 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).



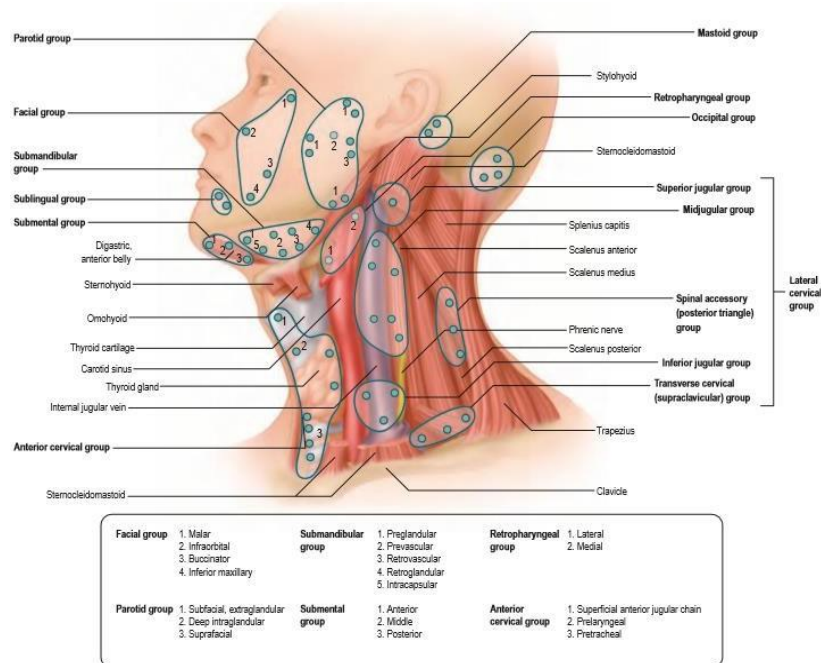
Gambar 2. 2 Anatomi Nasofaring (Netter, Frank H.2019)



Gambar 2. 3 Vaskularisasi Nasofaring (Netter, Frank H.2019)

Nasofaring mempunyai banyak pembuluh limfe terutama bagian atap dinding belakang (posterior) dan dinding samping (lateral), mempunyai 3 jaras :

- 1). Berasal dari nodus limfatikus pada dinding lateral faring berjalan ke nodus limfatikus parafaringeal atau *retroparotid space* yang terletak berdekatan dengan nodus *Rouviere.*; 2). Nodus limfatikus pada dinding lateral faring juga mempunyai cabang ke nodus limfatikus jugularis (*jugular chain*), terutama ke nodus limfatikus jugulodigastrik (*sub-digastric*); 3). Jaras nodus limfatikus yang ketiga adalah dari dinding lateral nasofaring langsung ke nodus limfatikus yang terletak dari dalam pada segitiga posterior (*posterior triangle*) nodus *spinal accessory*, yang terletak di bawah muskulus sternokleidomastoideus (*Dhingra dan Shruti, 2014*).



Gambar 2. 4 Kelenjar Getah Bening Kepala dan Leher. (Standring S., 2016)

Saat lahir, epitel nasofaring utamanya tersusun atas epitel kolumner pseudokompleks yang melapisi sebagian besar jalan nafas atas. Saat bertambah usia, area epitel ini secara cepat digantikan epitel skuamous kompleks, sehingga sebelum berumur 10 tahun, sebagian besar mukosa nasofaring, kecuali yang melapisi dasar adenoid, telah diganti dengan epitel skuamous kompleks. Beberapa peneliti mengemukakan bahwa perubahan ini tidak secara intrinsik diprogram secara genetik, namun perubahan itu menggambarkan reaksi metaplastik terhadap pengaruh lingkungan. Sepanjang dinding nasofaring lateral, tersisa bercak-bercak kecil epitel kolumner pseudokompleks, saling bercampur dengan mukosa skuamous kompleks di regio nasofaring, dimana dua jenis epitel ini bertemu, jenis ketiga berupa epitel transisional atau intermedia. Epitel transisional berisi sel-sel kuboid atau globular dan dinamakan demikian karena kemiripan mikroskopiknya dengan epitel transisional vesica urinaria. Membran mukosa nasofaring juga berisi elemen-elemen jaringan limfoid dan kelenjar salivatorius minor, yang merupakan pertimbangan penting dalam membuat diagnosis banding suatu massa di tempat ini (Witte, 2010).

Histologi dari Nasofaring diliputi oleh epitel bersilia saluran napas. Variasi epitel skuamosa juga sering ditemui pada nasofaring. Kanker nasofaring memiliki beberapa jalur penyebaran lokal dengan perluasan yang paling sering adalah rongga hidung, sinus, orofaring, ruang parafaring, dan basis kranii. Struktur orbita,

vertebra servikal, dan struktur pterygoid pada stadium lanjut dapat terlibat. Tumor dapat meluas melalui foramen laserum, ovale, atau spinosum yang berpotensi melibatkan saraf kranial II hingga VI. Tumor dapat mencapai cranium melalui kanalis karotikus, foramen jugularis atau kanalis hipoglosus pada kasus yang lebih jarang. (Faisal H., 2015)



Gambar 2. 5 Histologi Nasofaring

2.1.2 Definisi

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa atau jaringan limfoepitelial nasofaring terutama pada fosa Rosenmuller yang terletak di bagian belakang atas torus tubarius (Putri,et al., 2017).

KNF sering tumbuh di dinding lateral nasofaring, termasuk *Fossa Rosenmuller* yang merupakan daerah transisional dimana epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa. Kemudian KNF dapat menyebar ke sisi dinding lateral lain, posterosuperior, dasar tengkorak, palatum, hidung, dan orofaring (Shah et al, 2020).

2.1.3 Epidemiologi

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

Terdapat 10 peringkat tertinggi keganasan secara umum menurut jenis kelamin karsinoma nasofaring berada pada peringkat ke-6 dengan total kasus laki-

laki 10,5/100.000 penduduk, perempuan 2,9/100.000 penduduk (GLOBOCAN, 2018).

Kanker nasofaring merupakan suatu keganasan yang memiliki karakteristik epidemiologi yang unik, dengan insiden yang bervariasi sesuai ras dan perbedaan geografi. Insiden kanker nasofaring pada beberapa tempat di dunia masih sangat jarang. Di Amerika Serikat angka insiden kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Namun, di beberapa Negara di Asia (terutama di Cina bagian selatan) dan Afrika bagian utara kasus KNF banyak ditemukan. Pada tahun 2002, ditemukan sekitar 80.000 insiden kanker nasofaring di seluruh dunia, dan diperkirakan menyebabkan kematian pada 50.000 penderita. Di Indonesia, dari seluruh kanker kepala dan leher, KNF menunjukkan entitas yang berbeda secara epidemiologi, manifestasi klinis, marker biologi, faktor risiko, dan faktor prognostik. Prevalensi KNF di Indonesia adalah 6,2/100.000, dengan hampir sekitar 13.000 kasus baru, namun itu merupakan bagian kecil yang terdokumentasikan. Marlinda dkk., melaporkan KNF adalah kanker kepala leher tersering (28,4%), dengan rasio pria-wanita adalah 2:4 dan endemis di pulau Jawa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Karsinoma nasofaring menjadi kanker dengan kasus terbanyak keempat di Indonesia setelah kanker ovarium, kanker payudara, dan kanker kulit. Di Indonesia, KNF merupakan kanker yang paling sering terjadi di bagian kepala dan leher. Jumlah angka insidens KNF pada laki-laki di Indonesia pada tahun 2014 adalah 9.355 kasus. Laki-laki lebih sering terkena KNF dua hingga tiga kali lebih tinggi dibandingkan wanita. Secara keseluruhan KNF dapat terjadi pada semua golongan umur tetapi memiliki distribusi puncak pada umur 50- 60 tahun dan sedikit ditemukan pada anak-anak (Wicaksana dan Asthuta, 2019).

Insidensi penderita KNF yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2016 adalah sebanyak 67 kasus, dan penderita KNF yang dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin pada tahun 2014 – 2016 adalah sebanyak 72 kasus (Ismail A F, 2017). Dilaporkan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2011 – 2021 terdapat 1.096 pasien KNF. Karakteristik yang diteliti adalah jenis kelamin, umur, dan etnik. Karakteristik jenis kelamin terbanyak dalam penelitian ini adalah laki-laki (70,3%). Terlihat bahwa sebanyak 771 kasus (70,3%) pasien KNF berjenis kelamin laki-laki dan sebagian besar (88,8%) berumur lebih dari 30 tahun (Cita et al, 2022).

2.1.4 Etiologi

Penyebab KNF masih belum diketahui secara pasti. Karsinogenesis KNF disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu infeksi kronis virus Epstein-Barr (EBV), faktor genetik, dan faktor lingkungan (bahan karsinogenik). Meskipun penyebab yang pasti masih belum diketahui, banyak laporan berdasarkan penelitian in vitro dan in vivo yang mendukung peran EBV sebagai faktor etiologi utama pada KNF. Insiden KNF yang tinggi pada ras dan lokalisasi geografik tertentu mengindikasikan adanya faktor lingkungan yang bersifat atau mengandung bahan karsinogenik (environmental carcinogenes) dan kerentanan genetik (genetic susceptibility) sebagai faktor penyebab penting dari KNF (Zeng & Zeng, 2010). Kerentanan genetik terhadap KNF pada populasi berisiko tinggi telah dilaporkan, terutama berhubungan dengan gen HLA kelas I di lokus MHC kromosom 6p21. Gen HLA kelas I mengode protein yang dapat mengidentifikasi dan mempresentasikan antigen asing (termasuk peptida hasil kode EBV) kepada sel T sitotoksik untuk memicu respon imun terhadap sel yang terinfeksi virus (Tsao, 2014).

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

Seringnya peradangan di daerah nasofaring menyebabkan mukosa nasofaring menjadi rentan terhadap karsinogen lingkungan dan memudahkan perubahan mukosa ke arah prekanker serta faktor pendukung seperti lingkungan dan genetik sangat menentukan timbulnya KNF (Tsao, 2014).

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

dari penderita KNF tinggal di rumah dengan ventilasi yang buruk dan terpapar oleh asap pembakaran kayu bakar (Piccirillo and Vlahiotis, 2006; Adham *et al.*, 2012). Paparan pekerjaan seperti debu kayu, debu katun, bahan kimia lainnya, paparan tempat kerja yang panas atau produk bakaran dapat meningkatkan kejadian KNF. Adanya iritasi dan inflamasi kronik nasofaring, penghambatan transport mukosilier dan perubahan sel epitel akibat paparan tersebut dapat pula memicu KNF (Adham *et al.*, 2012).

2.1.5 Gejala Klinis

Pasien kanker nasofaring mempunyai satu atau lebih dari empat gejala. Gejalanya tergantung dari lokasi tumor primer, infiltrasi ke sekitar nasofaring atau metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) leher. Gejala klinis yang muncul dapat berupa massa leher, epistaksis, sumbatan hidung, perubahan suara, otalgia, penurunan pendengaran, atau neuropati kranialis. Massa atau benjolan pada leher menjadi alasan paling sering pasien KNF melakukan pemeriksaan dan sekitar 60-90% penderita KNF memiliki metastasis kelenjar leher pada evaluasi menggunakan modalitas pencitraan. Benjolan yang muncul paling sering adalah unilateral namun tidak jarang terjadi pada bilateral leher. Benjolan tersebut biasanya tidak disertai nyeri kecuali terdapat proses inflamasi atau infeksi yang menyertai. (Adham M *et al.*, 2012).

Pasien KNF juga sering memberikan keluhan pada hidung di antaranya ingus bercampur darah yang keluar dari anterior maupun posterior hidung serta sumbatan hidung unilateral atau bilateral. Pasien kadang bersuara sengau akibat sumbatan pada hidung sehingga kadang disalahartikan sebagai sinusitis atau rinitis. Apabila keluhan pada hidung ini terjadi maka sangat penting dilakukan evaluasi yang menyeluruh dari kondisi nasofaring. Selain itu pasien juga dapat merasakan kurangnya pendengaran yang disebabkan oleh sumbatan pada saluran tuba eustachius yang mengakibatkan otitis media efusi. Keluhan tersebut pada keadaan normal jarang terjadi pada populasi dewasa, sehingga kondisi ini dapat menjadi tanda kemungkinan ke arah KNF. Oleh karena itu, pemeriksaan nasofaring dapat dilakukan apabila didapatkan otitis media yang tidak membaik dalam jangka waktu 2-3 minggu pada pasien dewasa. Keluhan telinga lainnya dapat berupa tinitus unilateral dan otalgia akibat infiltrasi tumor ke saraf glossofaringeus. (Chua D.T.T, *et al.*, 2014)

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

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis sistematis, pemeriksaan fisis THT, *Distress screening*, pemeriksaan nasopharyngoscopy, radiologi yang meliputi foto polos, CT-Scan nasofaring axial reformat coronal dan atau MRI untuk melihat massa tumor, sedang untuk melihat adanya metastasis jauh, dapat diketahui melalui pemeriksaan foto toraks, *bone survey*, USG abdomen dan PET Scan (NCCN, 2020).

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

2.1.7 Histopatologi

Sistem klasifikasi World Health Organization (WHO 2017) dalam (Shah et al, 2020), dibagi atas 3 tipe:

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

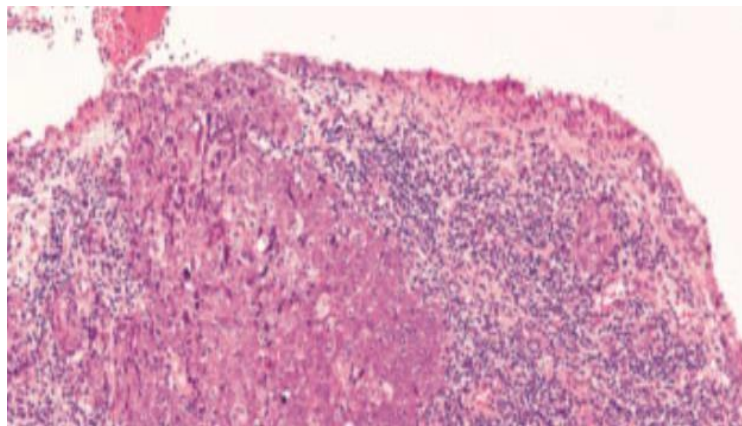
Tipe ini mempunyai sifat pertumbuhan yang jelas pada permukaan mukosa nasofaring. Sel kanker dapat berdiferensiasi baik sampai sedang dan menghasilkan relatif cukup banyak bahan keratin baik di dalam sitoplasma maupun di luar sel. Sebanyak 25% KNF merupakan karsinoma tipe I di Amerika Serikat, namun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

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

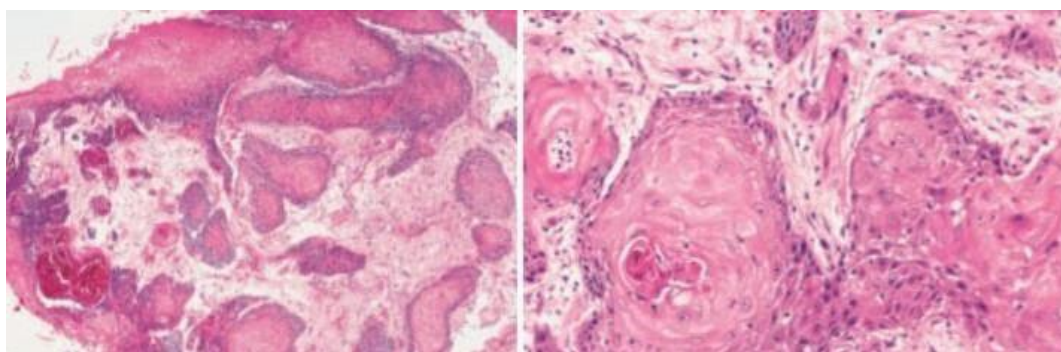
Tipe ini dibagi lagi menjadi berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi. Tipe berdiferensiasi ini menunjukkan diferensiasi sedang dan sebagian lainnya dengan sel yang lebih kearah diferensiasi baik. Sel-sel ganas tersusun *stratified* atau berimpitan menyerupai gambaran pada karsinoma sel transisional,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

- c. Karsinoma tidak berdiferensiasi / Undifferentiated Carcinoma (WHO tipe III)

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



Gambar 2. 6 Keratinizing Carcinoma (Barnes et al.2005)



Gambar 2. 7 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 didaerah kepala dan leher dengan histologis yang terdiferensiasi baik.

Gambarannya termasuk adanya jembatan interseluler, produksi keratindan pembentukan *epithelial pearl*. KNF di daerah endemis wilayah CinaSelatan 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).

2.1.8 Stadium Kanker

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

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

Tumor primer (T)

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

KGB Regional (N)

N1	metastase kelenjar getah bening leher unilateral dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang, di atas batas caudal kartilago krikoid, dan/atau unilateral atau bilateral kelenjar getah bening retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang
N2	metastase kelenjar getah bening bilateral dengan diameter 6 cm atau kurang, di atas batas bawah kartilago krikoid
N3	diameter terbesar lebih dari 6 cm, metastase kelenjar getah bening unilateral atau bilateral diatas batas bawah kartilago krikoid

Metastasis jauh (M)

M0	tidak ada metastase jauh
M1	ada metastase jauh

Berdasarkan TNM tersebut di atas, stadium penyakit dapat ditentukan:

Tabel 2. 1 Pembagian TNM berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2018)

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

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

2.1.9 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan karsinoma nasofaring dilakukan berdasarkan panduan dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2018 yang menggolongkan penatalaksanaan berdasarkan dengan stadium klinis. Penatalaksanaan dilakukan terhadap tumor primer maupun lesi yang ada di leher (Gambar 4) (Pfister et al, 2018).

Stadium Klinis	Penatalaksanaan Pada Tumor Primer dan Leher
Stadium I (T1, N0, M0)	Radioterapi definitif pada nasofaring dan radioterapi elektif pada leher Kemoradioterapi konkuren diikuti dengan kemoterapi ajukan
Stadium II-III (T1, N1-3; T2-T4, semua N)	Kemoterapi induksi diikuti dengan kemoradioterapi Kemoradioterapi konkuren tanpa diikuti oleh kemoterapi ajukan Kemoterapi kombinasi Platinum-based Kemoradioterapi konkuren
Stadium IV (Semua T, Semua N, M1)	Dilanjutkan dengan radioterapi primer pada leher atau kemoradioterapi sesuai dengan indikasi klinis

Tabel 2. 2 Penatalaksanaan karsinoma nasofaring (Pfister et al, 2018)

2.1.9.1 Radioterapi

Karena lokasi nasofaring yang tersembunyi, dikelilingi struktur organ penting dan sifatnya yang infiltratif, maka operasi untuk reseksi tumor masih terus dalam penelitian. Karsinoma nasofaring mempunyai sifat radiosensitif, sehingga radioterapi merupakan terapi utama. Radioterapi meskipun efektif tetapi juga mempunyai komplikasi, sebab karsinoma nasofaring terletak di bawah skull base dan dikelilingi jaringan otak, saraf spinal, jalur pituitary- hypothalamus, lobus temporalis, mata, telinga tengah dan telinga dalam dan glandula parotis. Organ-organ ini harus dipertimbangkan dalam pemberian dosis radioterapi untuk tumornya. Sebab karsinoma nasofaring cenderung bersifat infiltratif dan menyebar ke organ sekitarnya, sehingga sulit untuk mencegah pemberian radioterapi ke tumor primer tanpa mengenai organ disekitarnya. Walaupun dileher tidak ada pembesaran KGB, leher biasanya tetap mendapat radiasi, sehingga kontrol loko regional yang baik dapat dicapai, sebab apabila terjadi

kekambuhan loko regional akan meningkatkan resiko terjadinya metastasis jauh (Kolegium Ilmu Kesehatan THTKL, 2015).

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. 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).

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).

Karsinoma nasofaring stadium T1N0M0 dapat ditatalaksana hanya dengan menggunakan radiasi ekterna. Angka keberhasilan terapi karsinoma nasofaring stadium awal tersebut dengan radioterapi saja di atas 90% dalam 5 tahun. Untuk karsinoma nasofaring stadium T2-4 dengan N0- 3 dan M0, tatalaksana standar adalah radioterapi yang dikombinasikan dengan kemoterapi yang berperan sebagai radiosensitizer. Angka keberhasilan kombinasi tersebut berkisar dari 60-80% dalam 3-5 tahun (Farhat et al, 2020).

Respon Radioterapi, setelah diberikan radiasi, maka dilakukan evaluasi berupa respon terhadap radiasi. Respon dinilai dari pengecilan kelenja r getah bening leher dan pengecilan tumor primer di nasofaring. Penilaian respon radiasi berdasarkan kriteria WHO :

1. *Complete Response* : menghilangkan seluruh kelenjar getahbening 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.

2.1.9.2 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 KKN stadium lanjut (T3-T4), atau bila dicurigai adanya metastasis jauh (Lee, A., *et al.* 2015)

Berdasarkan *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sekitar 30-40% karsinoma kepala dan leher stadium I/ II biasanya diobati dengan single modality, yaitu dengan radioterapi atau dengan tindakan operasi; keduanya secara sendiri-sendiri dapat memberikan hasil yang sama. Meskipun pengobatan dengan *single modality* direkomendasikan pada pasien dengan stadium awal, menurut AJCC sekitar 60% karsinoma kepala leher dan leher stadium lanjut (III dan IV) perlu ditangani dengan multi-modality. Tujuan penggunaan kemoterapi dengan multi-modality adalah meningkatkan *cure rate* pada pasien yang tidak dapat ditangani dengan tindakan operasi. Terdapat beberapa agen kemoterapi yang telah menunjukkan aktivitas sebagai agen tunggal dalam terapi karsinoma sel skuamosa yang telah bermetastasis pada karsinoma kepala dan leher. Agen kemoterapi jenis platinum (cisplatin dan karboplatin) direkomendasikan menjadi pengobatan lini pertama pada karsinoma kepala leher yang bersifat rekuren, metastasis, dan inoperable (Farhat *et al.* 2020).

Pedoman modalitas terapi pada karsinoma nasofaring berdasarkan

panduan penatalaksanaan karsinoma nasofaring Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada gambar 4 (Adham et al, 2017). Kombinasi kemoradiasi sebagai radiosensitizer terutama diberikan pada pasien dengan T2-T4 dan N1-N3. Dalam penggunaan kemoterapi sebagai radiosensitizer, diberikan preparat berbasis platinum 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap minggu sekali 2,5-3 jam sebelum dilakukannya radiasi. Kemoterapi kombinasi/ dosis penuh dapat diberikan pada N3 > 6 cm sebagai neo-adjuvan dan adjuvan setiap 3 minggu sekali, dan dapat juga diberikan pada kasus rekuren/ metastatik (Pfister et al, 2018)

Tingkatan Stadium	Stadium	Terapi	Rekomendasi
Stadium dini	Stadium (T1N0M0)	I Radiasi saja	Rekomendasi II, A
Stadium intermediat	Stadium II (T1-2, N1-2, M0)	Kemoterapi rekuren	I, B
Stadium lokal lanjut	Stadium III, IVA, IVB (T3-4, N0-3, M0)	Kemoradiasi konkuren ± kemoterapi adjuvan	I, A
Perencanaan terapi radiasi problematik (tumor yang berbatasan dengan organ at risk, misalnya kiasma optikum)	Stadium IVA, IVB (T4 atau N3)	Kemoterapi induksi, diikuti dengan kemoradiasi konkuren	II, B

Tabel 2. 3 Pedoman modalitas terapi pada karsinoma nasofaring (Adham et al, 2017).

Terapi sistemik pada karsinoma nasofaring adalah dengan kemoradiasi yang dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvan, yaitu sisplatin + radioterapi, diikuti dengan sisplatin/ 5-FU atau karboplatin/ 5-FU. Dosis preparat berbasis platinum adalah 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, seminggu sekali. Pada kasus rekuren/ metastatik dapat dilakukan dengan terapi kombinasi (sisplatin atau karboplatin + dosetaksel atau paklitaksel, cisplatin/ 5-FU, karboplatin, sisplatin/ gemitabin, gemitabin, dan golongan takson + platinum + 5-FU dan terapi unggul) serta terapi tunggal (sisplatin, karboplatin, paklitaksel, dosetaksel, 5-FU, metotreksat, dan gemitabin, dan kapesitabin) (Adham et al, 2017; Pfister et al, 2018).

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

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, 2013)

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 terjadi peningkatan 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 KNT 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 KNT, 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).

Untuk menilai respon objektif atau progresifitas suatu penyakit kanker, sangat penting dilakukan estimasi keseluruhan komponen kanker seperti ukuran tumor, nodus limfatikus, dan adanya metastasis. Hanya pasien dengan penyakit terukur yang dapat dinilai respon terapinya. Pada kanker nasofaring yang termasuk dalam tumor solid,

respon terapi dapat diukur menggunakan beberapa kriteria antara lain RECIST (*Respon Evaluation Criterion in Solid Tumours*). Beberapa hal yang dinilai pada recist antara lain lesi yang dapat diukur serta jumlah lesi yang dapat dinilai. Kriteria recist telah diadopsi secara luas pada institusi akademik, kelompok penelitian, dan industri dimana sasara utamanya adalah respon objektif atau progresifitas penyakit kanker (Eisenhauer et al, 2009; Chen et al, 2017).

Definisi dari kriteria yang digunakan untuk menentukan respon tumor secara objektif pada lesi target antara lain (Eisenheuer et al, 2009):

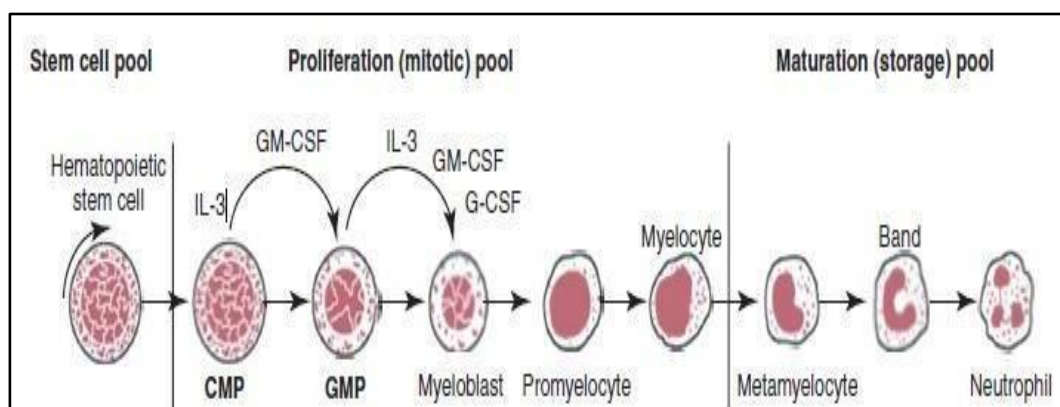
1. *Complete Response* (CR): Hilangnya seluruh lesi target. Setiap nodus limfatikus yang patologis harus mengalami reduksi < 10 mm
2. *Partial Response* (PR): Setidaknya terdapat pengurangan sebanyak 30% pada jumlah diameter dari lesi target dari jumlah diameter sebelum dilakukan terapi
3. *Progressive Disease* (PD): Setidaknya terdapat peningkatan sebesar 20% pada jumlah diameter lesi target, dari jumlah diameter sebelum dilakukan terapi.
4. *Stable Disease* (SD): Tidak memenuhi kualifikasi baik untuk PR maupun PD.

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 (pemeriksaan fisik maupun penunjang). Prognosis pada pasien kanker sangat bergantung pada agresivitas tumor, karakteristik pasien dan intervensi terapi. Prognosis pada kasus karsinoma nasofaring berhubungan dengan usia lebih dari 40 tahun, invasi lokal tumor, keterlibatan kelenjar getah bening regional, stadium yang lebih lanjut, adanya kelumpuhan saraf otak dan adanya metastasis jauh, yang tercermin pada stadium karsinoma nasofaring berdasarkan TNM staging. Angka harapan hidup bervariasi pada setiap stadium. Pada stadium I dan II angka harapan hidup 5 tahun adalah 70-80%, pada stadium III sebesar 40-50%, dan pada stadium IV sebesar 20-40%. Karsinoma nasofaring tipe undifferentiated memiliki prognosis yang lebih baik karena tingkat radiosensitivitasnya, sedangkan tipe I karsinoma nasofaring memiliki prognosis

yang lebih buruk disebabkan rendahnya radiosensitivitasnya (Ma and Cao, 2010).

2.2 Neutrofil

Perkembangan neutrofil terjadi pada sumsum tulang. Neutrofil bersama-sama dengan eosinofil dan basofil berkembang dari granulocyte monocyte progenitor (GMP). Sitokin utama yang berperan untuk produksi neutrofil adalah granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Terdapat tiga tahap perkembangan neutrofil pada sumsum tulang (Gambar 5), yaitu tahap sel stem, tahap proliferasi, dan tahap maturasi. Pada tahap sel stem, neutrofil berawal dari bentuk sel stem hematopoetik yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi. Pada tahap proliferasi terdiri dari sel yang membelah diri antara lain common myeloid progenitors (CMPs), yang juga dikenal sebagai colony-forming units-granulocyte, erythrocyte, monocyte and megakaryocyte (CFU-GEMMs), granulocyte-monocyte progenitors (GMPs), mieloblas, promielosit dan mielosit. Tahap ketiga sumsum tulang adalah maturasi (penyimpanan) terdiri dari sel yang sedang berada pada tahap maturasi yang membentuk cadangan sumsum tulang dan siap untuk dilepaskan ke dalam peredaran darah seperti metamielosit dan neutrofil (Keohane et al, 2020).



Gambar 2. 8 Perkembangan neutrofil pada sumsum tulang (Keohane et al, 2020)

Kinetika neutrofil melibatkan pergerakan neurofil dan prekursor neutrofil diantara beberapa tahap pada sungsung tulang, jaringan darah, dan jaringan. Produksi neutrofil telah dikalkulasi sekitar $0,9-1,0 \times 10^9$ sel/kg per hari. Tahap proliferaatif mengandung sekitar $2,1 \times 10^9$ sel/kg per hari, sedangkan tahap maturasi terdiri dari $5,6 \times 10^9$ sel/kg per hari. Waktu transit dari Hemapoetic Stem Cells (HSC) menjadi mieloblast belum bisa diukur. Waktu transit dari mieloblas

melalui mielosit diestimasi sekitar 6 hari, dan waktu transit melalui tahap maturasi diperkirakan sekitar 4-6 hari. Pelepasan granulosit dari sumsum tulang distimulasi oleh G-CSF. Saat berada di tahap darah perifer neutrofil dibagi secara acak menjadi tahap neutrofil tepi. Neutrofil pada tahap neutrofil tepi terlokalisasi pada dinding kapiler pada jaringan seperti hati, limpa, dan paru. Waktu paru neutrofil pada darah diperkirakan sekitar 7 jam. Saat neutrofil berada pada jaringan, waktu paruhnya bervariasi tergantung pada respon terhadap agen infeksi atau inflamasi. Pada keadaan dimana tidak terdapat agen infeksi atau inflamasi, waktu paruh neutrofil sekitar 1 jam (Keohane et al, 2020).

Fungsi utama dari neutrofil adalah fagositosis dan destruksi dari material mikroorganisme asing. Proses yang terjadi antara lain pencarian (kemotaksis, motilitas, dan diapedesis) dan destruksi (fagositosis dan pencernaan). Respon awal neutrofil adalah beredar sepanjang sel endotelial dari pembuluh darah. Peredaran ini meliputi kontak sementara diantara selektin neutrofil dan molekul adesif pada permukaan sel endotelial (selektin P dan E). Aktivasi proses ini difasilitasi oleh kemokin. Neutrofil kemudian bermigrasi ke arah dimana terdapat konsentrasi agen kemotaktik terbesar. Saat berada di lokasi infeksi atau inflamasi, neutrofil memulai proses fagositosis. Neutrofil menggunakan sejumlah besar reseptor permukaan untuk secara langsung mengenali patogen, melakukan proses sel apoptosis, atau pengenalan partikel yang melekat pada benda asing seperti antibodi atau komponen komplemen. Kombinasi dari pembentuk radikal bebas oksigen reaktif dan mekanisme dependen non oksigen secara umum menghancurkan kebanyakan patogen (Keohane et al, 2020).

Fungsi kedua dari neutrofil adalah menghasilkan perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs). NETs adalah struktur ekstraseluler yang dipercaya mewakili rantai nukleosom dari DNA. Struktur ini memiliki enzim dari granula neutrofil yang melekat dan memiliki kemampuan untuk menangkap dan membunuh bakteri gram positif dan negatif sebagaimana juga jamur. NETs dibentuk pada saat neutrofil mati karena aktivitas antibakterial. Fungsi terakhir dari neutrofil adalah fungsi sekretornya. Neutrofil merupakan sumber dari pengikat protein transkobalamin I atau R, yang penting untuk absorpsi secara utuh vitamin B12. Sebagai tambahan juga neutrofil merupakan sumber dari beberapa sitokin (Keohane et al, 2020).

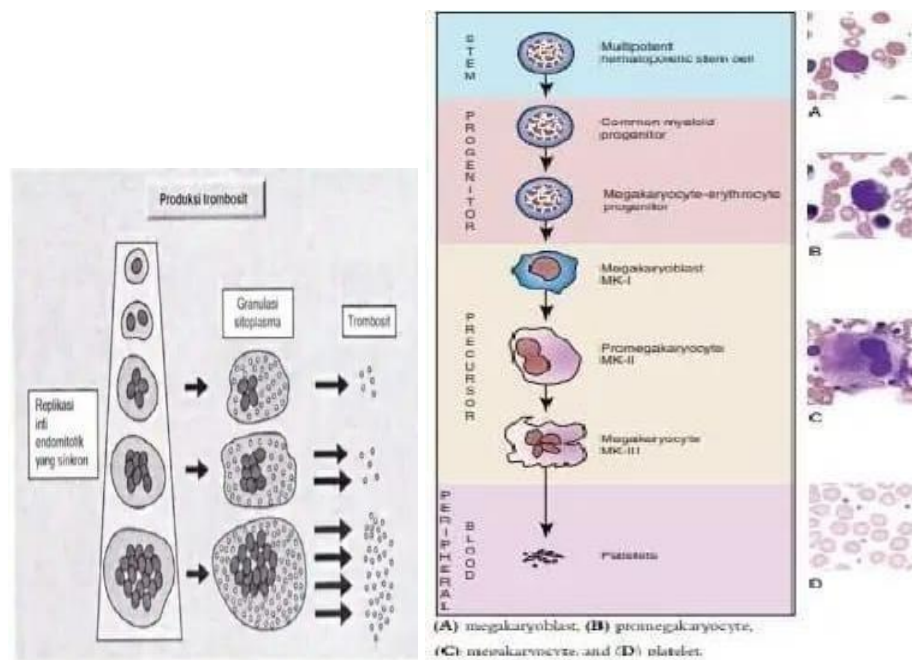
2.3 Trombosit

Trombosit adalah fragmen sitoplasma yang tidak berinti dan terbentuk di sumsum tulang. Trombosit matang berukuran 2-4 μm , berbentuk cakram bikonveks. Jumlah trombosit normal dalam darah tepi adalah 150.000-400.000/ μL , dengan proses pematangan selama 7-10 hari di sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang (stem sel) yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit ini melakukan reflikasi 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 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.

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- α . 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 trombosit sehingga produksi trombosit kembali menjadi normal. (Astuti R, Sukeksi A. 2018).



Gambar 2. 9 Thrombopoiesis (Kaushansky, Kenneth, et al. 2015)

2.4 Limfosit

Limfosit terbagi menjadi tiga kelompok utama: sel T, sel B, dan sel *natural killer* (NK). Sel T dan B memegang peranan utama pada imunitas adaptif. Sel NK berperan dalam imunitas bawaan. Limfosit dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu limfosit yang berperan dalam imunitas humoral melalui produksi antibodi dan limfosit yang berperan dalam imunitas seluler melalui penyerangan organisme asing atau sel secara langsung.

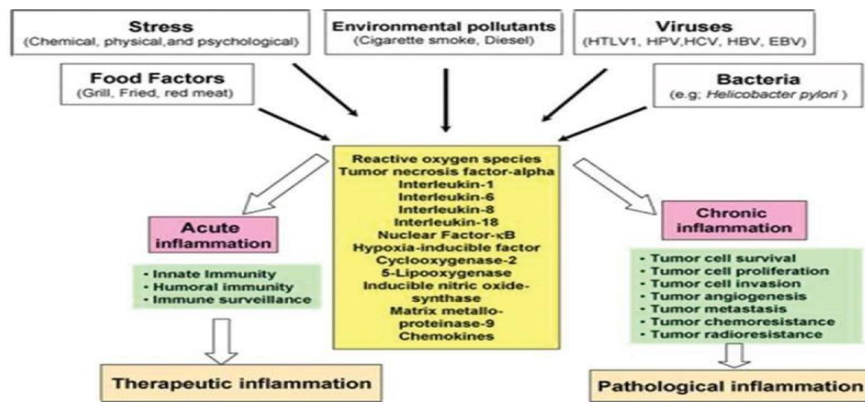
Limfosit yang memproduksi antibodi disebut sebagai limfosit B. Imunitas seluler dilakukan oleh limfosit sel T dan NK (Keohane et al, 2020).

Perkembangan sel B dan T dapat dibagi menjadi fase independen antigen dan fase dependen antigen. Perkembangan limfosit independen antigen terjadi pada sumsum tulang dan thimus, sedangkan perkembangan limfosit dependen antigen terjadi di limpa, nodus limfatikus, tonsil, dan jaringan limfoid berhubungan dengan mukosa seperti plak Peyeri pada dinding intestinal. Perkembangan limfosit B dimulai pada sumsum tulang dan berlanjut melalui tiga tahapan yang dikenal sebagai sel pro-B, pre-B, dan B imatur. Perkembangan limfosit T dimulai pada timus. Sel progenitor limfoid bermigrasi dari sumsum tulang menuju ke korteks timik. Selanjutnya melalui beberapa fase pembentukan antara lain sel pro-T, pre-T dan sel T imatur (Keohane et al, 2020).

Limfosit B berperan penting untuk produksi antibodi. Sebagai fungsi tambahan, limfosit B juga memegang peranan penting untuk mempresentasikan antigen pada sel T dan aktivasi optimal CD4. Sel B juga memproduksi sitokin yang meregulasi beberapa macam sel T. Limfosit T memegang peranan dalam mediasi respon imun terhadap patogen. Selain itu juga dapat menginduksi terjadinya asma dan penyakit alergi lainnya. Limfosit NK juga berfungsi sebagai bagian dari imunitas bawaan dan mampu untuk membunuh tumor tertentu dan sel yang terinfeksi virus tanpa melalui sensitisasi sebelumnya. Sebagai fungsi tambahan, sel NK memodulasi fungsi sel lain termasuk sel T dan makrofag (Keohane et al, 2020).

2.5 Hubungan Inflamasi dan Karsinoma

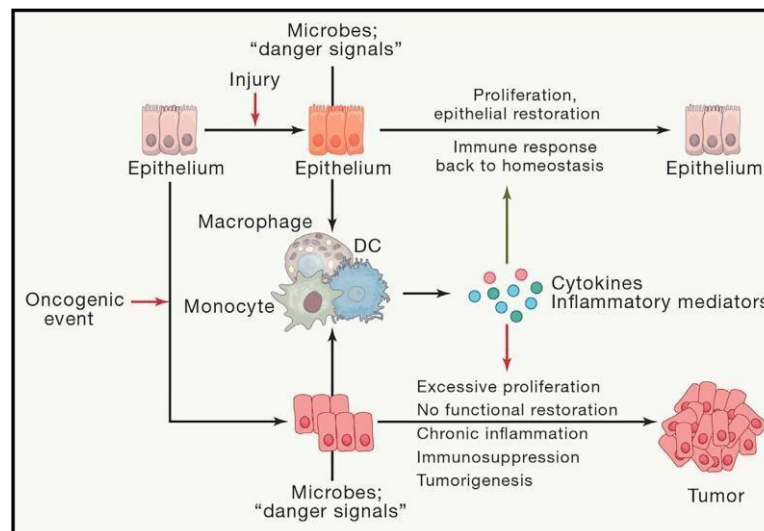
Rudolf Virchow pada abad ke 19 pertama kali menyebutkan adanya kemungkinan hubungan antara inflamasi dan karsinoma, saat pertama kali menemukan leukosit didalam tumor. Saat inflamasi berlangsung kronik, hal tersebut dapat menyebabkan bahaya untuk tubuh dan dapat menimbulkan penyakit. Peranan sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan enzim inflamasi telah dikaitkan dengan inflamasi kronis



Gambar 2. 10 Inflamasi dan hubungannya dengan tumorigenesis (Singh et al, 2019).

Inflamasi kronis telah diketahui berperan dalam memediasi berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, karsinoma, diabetes, arthritis, penyakit Alzheimer, penyakit paru, dan penyakit autoimun. Inflamasi kronis berhubungan dengan beberapa jalur perkembangan tumor, antara lain transformasi seluler, promosi, survival, proliferasi, invasi, angiogenesis, dan metastasis (Singh et al, 2019).

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 karsinoma (Singh et al, 2019). Mekanisme inflamasi dimana penting untuk regenerasi jaringan normal, namun dapat juga menyebabkan terjadinya pembentukan tumor (Gambar 8) (Greten et al, 2019).



Gambar 2. 11 Mekanisme inflamasi pada karsinoma dan jaringan normal (Greten et al, 2019).

Makrofag bereaksi terhadap perubahan jaringan untuk membuang sel yang rusak (pembersihan sel yang mengalami apoptosis, menghasilkan molekul kemotaktik untuk merekrut sel tipe lain jika diperlukan, meregulasi respon imun dan fungsi perlindungan. Respon inflamasi jaringan dapat diinisiasi dan dipertahankan oleh setidaknya tiga mekanisme yang saling berhubungan. Pertama, makrofag dan sel dendritik dapat meningkatkan jumlahnya dengan cara proliferasi lokal. Melalui proses yang sama, gangguan kuat pada homeostasis jaringan akan menyebabkan rekrutmen sel imun dari sumsum tulang (monosit, neutrofil, dan sel turunan monosit) dan jaringan limfoid sekunder (sel limfoid). Pada akhirnya, sel inflamasi berkembang melalui proses aktivasi lokal, diferensiasi, dan polarisasi (Greten et al, 2019).

Pada konteks karsinoma, kemungkinan terjadi hiperproliferasi dari sel epitelial juga menginduksi respon homeostasis yang bertujuan untuk meningkatkan jumlah makrofag dan fibroblas, berhubungan dengan jaringan epitelial sebagai dasar blokade jaringan. Hal ini terjadi melalui eksistensi sinyal oleh beberapa kemokin dan faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh satu tipe seluler dan dikonsumsi oleh lainnya. Proses ini serupa diantara amplifikasi jaringan untuk pertumbuhan organisme, perbaikan jaringan setelah luka atau infeksi dan pertumbuhan tumor. Selebihnya, pertumbuhan karsinoma dan epitelial memicu proses pengkodean untuk mendapatkan lebih banyak makrofag dan fibroblas pada jaringan (Greten et al, 2019).

2.6 Peranan RNL dan RTL Pada Keganasan

Inflamasi memainkan peranan penting pada patofisiologi berbagai penyakit termasuk karsinoma. Komponen sel imun dari penghitungan darah lengkap dapat memberikan gambaran inflamasi. Salah satu marker inflamasi sistemik yang tersedia pada penghitungan darah lengkap adalah penghitungan limfosit, monosit, dan neutrofil. Neutrofilia merupakan gambaran umum pada inflamasi kronik yang berhubungan dengan karsinoma. Sebagai tambahan untuk memproduksi sitokin yang berhubungan dengan progresi tumor, neutrofil dapat menekan aktifitas dari sel T sitotoksik dan memicu terjadinya metastasis. Neutrofilia secara umum diikuti oleh adanya limfositopenia relatif, memperlihatkan adanya penurunan signifikan dari respon imun adaptif yang dimediasi sel. RNL memperlihatkan keseimbangan antara efek merugikan dari neutrofilia dan efek menguntungkan dari imunitas adaptif yang dimediasi limfosit. Baik neutrofilia dan limfopenia berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien karsinoma. Beberapa penelitian sebelumnya telah menyebutkan adanya nilai prognostik RNL pre terapi (Howard et al, 2019).

Neutrofil diduga berperan sebagai leukosit yang mempromosikan tumor, memiliki kemampuan untuk menstimulasi dan menekan respon imun antitumor, turut berpartisipasi dalam kaskade metastasis, sebagai efektor pada angiogenesis, mempromosikan kebocoran pada sel tumor dan sel endotelial ke dalam sirkulasi. Beberapa imunosit seperti neutrofil, dapat mensekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang meningkatkan perkembangan tumor. Karena hal itulah suatu peningkatan hitung neutrofil dapat menstimulasi angiogenesis tumor dan berkontribusi terhadap progresi penyakit, yang mana akan menyebabkan korelasi negatif antara densitas neutrofil dan ketahanan hidup pasien (Faria et al, 2016; Treffers et al, 2016).

Mobilisasi neutrofil dari sumsum tulang menuju lokasi tumor terjadi pada tiga fase termasuk ekspansi dan maturasi dari neutrofil prematur pada sumsum tulang, intravasasi menuju sirkulasi melalui perlekatan pada sel endotelial, dan pergerakan kemotaktik dari neutrofil menuju lokasi tumor. Neutrofil prematur merupakan turunan dari sel stem hematopoetik. Proliferasi dan maturasi dari neutrofil memerlukan regulasi dari *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Neutrofil berhubungan dengan tumor pada beberapa tipe tumor. Gentles et al mengindikasikan infiltrasi yang tinggi pada sel polimorfonuklear dapat

menyebabkan ketahanan yang rendah pada pasien karsinoma. Sebagai tambahan RNL yang lebih tinggi mengindikasikan prognosis yang lebih buruk pada pasien tersebut (Wu et al, 2019).

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 trombositosis 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 mm³ (Oh et al., 2014). Hal terpenting yang mencetuskan trombositosis 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 ekstrasvasi 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 trombosit limfosit (RTL), rasio neutrophil limfosit (RNL) dan rasio monosit limfosit (RML) 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 ekstrasvasi 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- γ dan TNF- α , 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). 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.

RNL adalah rasio antara jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut, sedangkan rasio monosit limfosit adalah rasio antara jumlah limfosit absolut dan jumlah monosit absolut. Kedua parameter ini merupakan biomarker potensial yang merefleksikan inflamasi dan respon imun pada berbagai kondisi medis meliputi tumor, kondisi kardiovaskular, dan penyakit lainnya (Purnamasari & Rachmawati, 2018).

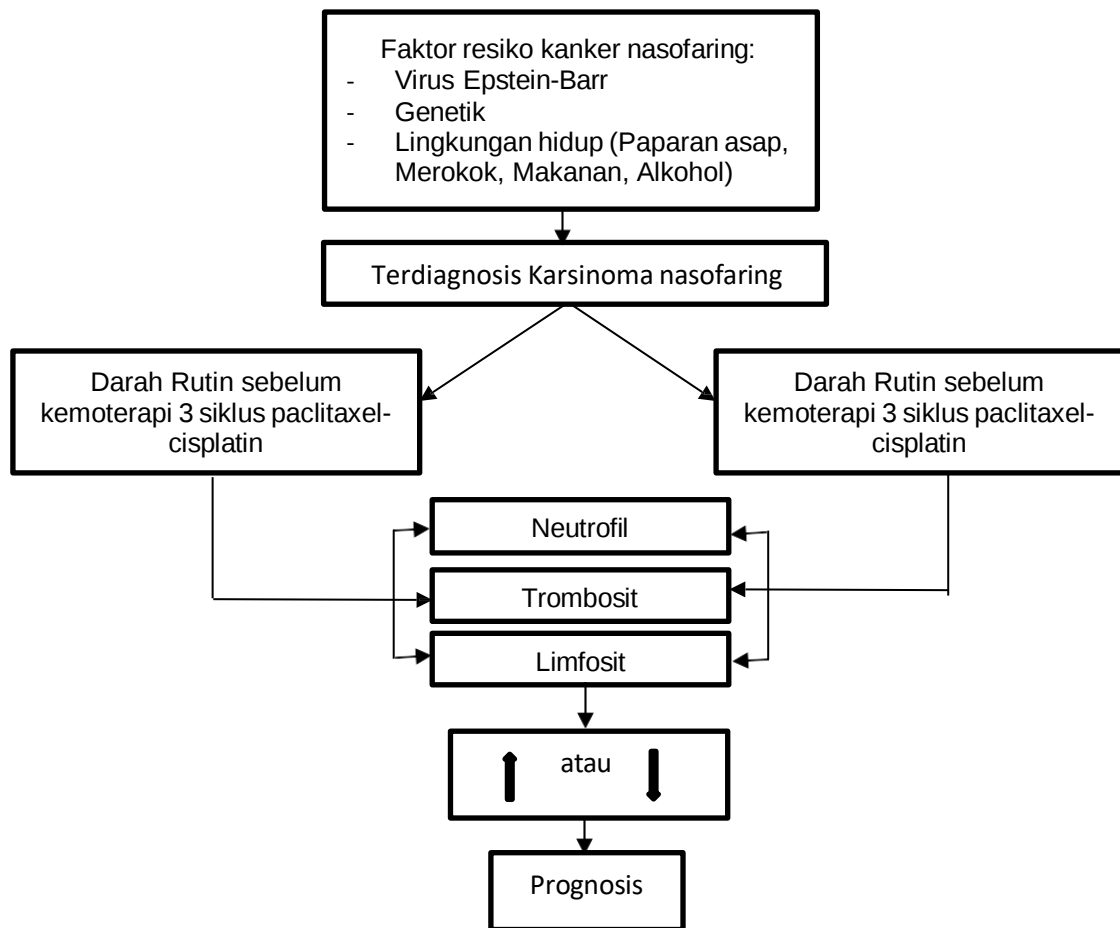
Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi nilai prognostik dan prediktif dari RNL di darah tepi pada pasien karsinoma. RNL dapat dipertimbangkan sebagai salah satu indikator inflamasi sistemik dan dapat memprediksi ketahanan pada beberapa karsinoma seperti karsinoma rektum, esofagus, prostat, pankreas, dan payudara. Lebih lanjut nilai RNL yang tinggi berhubungan dengan ketahanan pasien yang buruk dan memperlihatkan nilai prognostik yang konsisten pada pasien dengan penyakit lanjut. Keuntungan dari nilai ini adalah mudah untuk dilakukan pengukuran (Galdiero et al, 2017; Lecot et al, 2019; Querol & Rosales, 2015).

Prognosis dari pasien karsinoma dan respon terhadap kemoterapi pada tumor ditentukan oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan pasien sebagaimana karakteristik intrinsik tumor. Inflamasi terkait karsinoma memegang peranan yang penting dalam perkembangan dan progresi tumor,

dan berhubungan juga dengan respon terapi. Respon inflamasi sistemik diduga berperan sebagai faktor prognostik pada pasien dengan keganasan. Neutrofil dapat memfasilitasi proliferasi, invasi, dan metastasis jauh tumor melalui sekresi faktor-faktor yang dapat mencetuskan pertumbuhan tumor. Limfosit dalam bentuk sel T sitotoksik, memegang peranan penting dalam respon imun antitumor melalui pencetusan apoptosis dan penekanan pertumbuhan tumor (Chae et al, 2018).

Dari penelitian-penelitian terdahulu telah diketahui bahwa neutrofil dan limfosit memegang peranan penting pada inflamasi dan imunologi. Peningkatan RNL pada darah perifer sebelum terapi diduga dapat digunakan sebagai faktor prognostik independen berkaitan dengan ketahanan yang buruk pada beberapa tipe malignansi, antara lain karsinoma kolon, karsinoma esofagus, karsinoma gaster, dan karsinoma payudara. Penelitian Sarraf et al tahun 2005 pada 177 pasien tumor paru jenis adenokarsinoma yang dilakukan operasi, menunjukkan hasil RNL sebagai prediktor independen terhadap hasil operasi. Dari penelitian yang dilakukan oleh Hirahara et al tahun 2019 pada 175 pasien karsinoma gaster, didapatkan hasil bahwa nilai RNL dapat menjadi salah satu penilaian untuk prognosis dan respon tumor pada pasien dengan karsinoma gaster dalam tahap lanjut (Faot & Pradjoko, 2017; Hirahara et al, 2019). Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa RNL juga dapat digunakan sebagai biomarker prediktif hasil terapi pada pasien dengan terapi sistemik untuk karsinoma sel renal, karsinoma pankreas, karsinoma ovarium, dan karsinoma gaster. Pada peranannya sebagai respon untuk terapi, memperlihatkan hasil bahwa RNL yang tinggi sebelum kemoradiasi neoajuan untuk karsinoma rektum atau kemoterapi sistemik untuk karsinoma paru dan karsinoma esofagus merupakan prediktor yang buruk untuk respon terapi baik secara klinis maupun secara patologi (Bahremani et al, 2019; Bae et al, 2020). 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.

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep

