

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah neoplasma sel skuamosa yang berasal dari lapisan mukosa nasofaring, umumnya ditemukan di fossa Rosenmüller. Pada tahun 2020, *International Agency for Research on Cancer (IARC)* melaporkan terdapat 133.354 kasus KNF secara global, yang mencakup 0,7% dari semua kanker yang didiagnosis. Penyakit ini memiliki distribusi geografis yang tidak merata, di mana lebih dari 77% kasusnya ditemukan di Asia Timur dan Tenggara. Di wilayah Asia Tenggara sendiri, KNF menempati peringkat kanker ke-10 yang paling umum. Proyeksi menunjukkan bahwa kasus dan kematian akibat KNF akan terus meningkat, dengan perkiraan kenaikan masing-masing sebesar 34,58% dan 42,29% pada tahun 2040 (Y. Zhang *et al.*, 2024).

Di Kota Makassar data menunjukkan adanya 289 kasus berasal dari biopsi jaringan yang didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma nasofaring pada Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSP Universitas Hasanuddin pada tahun 2023-2025.

Peningkatan kasus ini sangat berkaitan dengan berbagai faktor risiko, baik genetik maupun lingkungan, yang sebagian besar dapat dimodifikasi. Faktor-faktor lingkungan utama meliputi infeksi Epstein-Barr Virus (EBV), merokok, dan konsumsi ikan asin serta makanan yang diawetkan lainnya. Infeksi EBV menjadi penyebab yang paling signifikan, di mana sekitar 85% kasus KNF terkait dengan virus ini. Selain itu, merokok meningkatkan risiko KNF sebesar 60%, dan konsumsi ikan asin secara teratur juga dapat meningkatkan risiko secara drastis (Y. Zhang *et al.*, 2024).

Secara patologis, subtype non-keratinisasi adalah yang paling sering ditemukan di daerah endemik, mencakup lebih dari 95% kasus. Subtype ini sering kali terkait dengan infeksi EBV, dan untungnya, menunjukkan respons yang lebih baik terhadap radioterapi serta tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan subtype keratinisasi. Perawatan konvensional saat ini, termasuk radioterapi, kemoterapi, dan reseksi bedah, seringkali dikaitkan dengan efek samping yang signifikan dan efikasi yang terbatas. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk strategi pengobatan baru untuk lebih meningkatkan hasil pengobatan pasien dengan karsinoma nasofaring (Xu *et al.*, 2022).

Meskipun radioterapi saja dapat menyembuhkan $\pm$ 90% pasien dengan penyakit stadium awal, >70% pasien dengan karsinoma nasofaring memiliki penyakit lokoregional lanjut atau metastasis pada diagnosis pertama karena sifat karsinoma nasofaring yang berbahaya dan agresif. Setelah radiokemoterapi komprehensif, 20-30% pasien dengan karsinoma nasofaring lanjut masih gagal pengobatan, terutama karena kekambuhan (*recurrence*) dan/atau metastasis (R/M). Perawatan secara konvensional seperti radioterapi, kemoterapi dan pembedahan didapatkan kurang optimal dan sering kali disertai dengan efek samping yang parah dan keberhasilan terapi yang terbatas. Pada saat ini, imunoterapi telah muncul sebagai modalitas pengobatan yang menjanjikan untuk karsinoma nasofaring R/M. Semakin banyak studi klinis telah menyelidiki keamanan dan keberhasilan imunoterapi untuk karsinoma nasofaring lanjut dan telah menunjukkan kemajuan yang cukup besar. Berdasarkan bukti penelitian klinis terkini, pendekatan yang paling menjanjikan untuk mengaktifkan imunitas antitumor terapeutik pada karsinoma nasofaring adalah Immune checkpoint Inhibitors (ICI). Titik pemeriksaan imun merujuk pada sejumlah besar jalur penghambatan dalam sistem imun. ICI penting untuk mempertahankan toleransi diri dan mengatur durasi dan besarnya respons imun fisiologis dalam jaringan perifer. Namun, sel kanker sering menghindari imunitas dengan menekan respons imun melalui titik pemeriksaan imun (Huang *et al.*, 2023).

Meskipun demikian, keberhasilan terapi ICI tidaklah mutlak. Misalnya, inhibitor programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1), yang telah disetujui di Tiongkok untuk KNF R/M, hanya menunjukkan tingkat respons pengobatan antara 20% hingga 34%. Ini menunjukkan adanya mekanisme

resistensi yang perlu diatasi. Mekanisme resistensi ini membawa kita pada titik pemeriksaan regulasi lainnya, yaitu T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3). Ekspresi TIM-3 meningkat pada pasien yang mengalami resistensi terhadap antibodi anti-PD-1. Interaksi antara TIM-3 dan ligan-nya, galectin-9, yang diekspresikan secara spesifik pada sel KNF, menjadi target terapi yang potensial untuk mengatasi resistensi terhadap inhibitor PD-1/PD-L1. Saat ini, penelitian sedang dilakukan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan antibodi anti-TIM-3 dalam kombinasi dengan imunoterapi lainnya (Huang *et al.*, 2023).

Pada akhirnya, keberhasilan pengobatan KNF juga sangat bergantung pada mikro lingkungan tumor, khususnya Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs). TILs adalah sel imun yang menyusup ke dalam tumor dan memiliki efek antitumor. Sebagai populasi sel yang kompleks dan heterogen, TILs bukan hanya bagian penting dari mikro lingkungan tumor, tetapi juga telah terbukti sebagai faktor prognostik independen yang berkorelasi signifikan dengan prognosis yang lebih baik (Yang *et al.*, 2022).

Secara keseluruhan, pemahaman tentang dinamika antara ekspresi TIM-3, galectin-9, dan grading TILs pada metastasis dan non-metastasis KNF menjadi hal yang sangat penting untuk diteliti. Penelitian ini tidak hanya mengurai mekanisme resistensi terhadap terapi yang ada, tetapi juga membuka jalan bagi pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif dan personal, memanfaatkan kekuatan sistem imun pasien sendiri untuk melawan penyakit yang agresif ini.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara ekspresi TIM-3 TILs, Galectin-9 tumor dan grading TILs dengan klinikopatologi dan status metastasis yang dapat menjadi penanda prognosis dan potensial menjadi terapi pada karsinoma nasofaring?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan antara ekspresi protein TIM-3 TILs, Galectin-9 Tumor, dan grading *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) serta mengevaluasi perbedaan ketiganya terhadap klinikopatologi dan status metastasis pada Karsinoma Nasofaring.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi data klinikopatologik meliputi onset usia saat terdiagnosis, jenis kelamin, stadium klinis, tipe histopatologi pada karsinoma nasofaring
2. Menentukan grading Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) pada karsinoma nasofaring
3. Menentukan ekspresi TIM-3 pada TILs dan Galectin-9 tumor pada karsinoma nasofaring
4. Menilai hubungan antara ekspresi TIM-3 di TILs, Galectin-9 tumor dengan TILs pada karsinoma nasofaring
5. Menentukan hubungan antara ekspresi TIM-3 TILs dan Galectin 9 tumor dengan klinikopatologi dan status metastasis pada karsinoma nasofaring

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat ekspresi reseptor TIM-3, ligan Galectin-9, dan *grading Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan agresivitas keganasan yang dinilai dari stadium klinis, tipe histopatologi, serta status metastase pada Karsinoma Nasofaring (KNF) dengan rincian:

1. Terdapat hubungan yang signifikan dan korelasi positif antara ekspresi TIM-3 pada TILs dengan ekspresi ligannya Galectin-9 pada sel tumor, yang secara bersama-sama membentuk lingkungan mikro tumor yang immunosupresif.

2. Terdapat hubungan yang signifikan antara tingginya ekspresi TIM-3 pada TILs dan Galectin-9 tumor dengan status metastase pada KNF. Semakin tinggi ekspresi TIM-3 TILs dan Galectin-9 tumor maka semakin besar kecenderungan tumor untuk bermetastase.
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat ekspresi TIM-3 pada TILs dan Galectin-9 pada jaringan tumor dengan stadium klinis, tipe histopatologi.
4. Terdapat hubungan yang signifikan (berbanding terbalik) antara *grading* TILs dengan stadium klinis, dan status metastase karsinoma nasofaring. Derajat infiltrasi TILs yang kuat (*High TILs*) secara bermakna berhubungan dengan tumor primer yang belum menyebar (metastase).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Bidang Akademik

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menambah wawasan ilmiah tentang hubungan ekspresi TIM-3 dan Galectin 9 dengan *Grading Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) sebagai marker prognostik dan dapat menjadi terapi potensial pada karsinoma nasofaring
- b. Sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai ekspresi TIM-3, Galectin 9 dan *grading* TILs sebagai biomarker imunologis yang dapat digunakan untuk menilai prognosis karsinoma nasofaring

1.5.2 Manfaat Pengembangan Ilmu

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam aspek penentuan prognostik dan terapi untuk karsinoma nasofaring

1.5.3 Manfaat Bidang Pelayanan (Aplikasi Klinis)

- a. Penelitian ini dapat membantu dalam pengembangan pendekatan terapi yang lebih personalisasi bagi pasien dengan karsinoma nasofaring, dengan mempertimbangkan *grading* TILs serta ekspresi TIM-3 TILs dan Galectin-9 sel tumor.
- b. Sebagai faktor prognostik tambahan untuk karsinoma nasofaring.
- c. Sebagai pilihan imunoterapi untuk karsinoma nasofaring.

BAB II

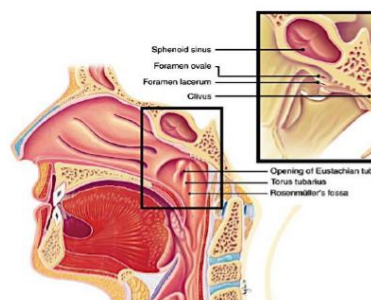
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Histologi

Nasofaring, yang terletak di antara dasar tengkorak dan langit-langit lunak, adalah segmen penting dari faring. Ia berfungsi sebagai saluran penting yang menghubungkan rongga hidung ke orofaring, memfasilitasi aliran udara dan cairan. Di dalam nasofaring, struktur penting termasuk pembukaan tuba Eustachius, yang memainkan peran kunci dalam menyamakan tekanan antara telinga tengah dan bagian luar. Dalam hal vaskularisasi, nasofaring menerima nutrisi dari cabang-cabang yang berasal dari dua arteri utama: arteri karotis interna dan arteri fasialis. Cabang-cabang arteri ini mengalirkan darah beroksigen, memastikan vitalitas jaringan nasofaring. Sebaliknya, drainase vena dari nasofaring terjadi melalui pleksus vena parafaringeal. Jaringan vena yang rumit ini membantu mengangkut darah deoksigenasi menjauh dari nasofaring, memfasilitasi kembalinya ke sistem kardiovaskular (Anastasia YA, 2023).

Memahami aspek anatomi dan vaskular nasofaring memberikan wawasan berharga tentang fungsinya dan peran keseluruhannya dalam sistem pernapasan dan kekebalan tubuh. Keberadaan pembukaan tuba Eustachius dan kelenjar adenoid menyoroti pentingnya daerah ini dalam menjaga tekanan telinga tengah dan respons kekebalan. Selain itu, memahami suplai darah dan jalur drainase vena membantu kita memahami jaringan vaskular yang rumit yang mendukung nasofaring dan proses fisiologisnya (Anastasia YA, 2023).

Nasofaring berfungsi sebagai penghubung penting antara rongga hidung dan orofaring, terdapat struktur penting seperti muara tuba Eustachius dan kelenjar adenoid. Ia menerima suplai darah dari cabang-cabang arteri karotis interna dan arteri fasialis, sementara drainase vena terjadi melalui pleksus vena parafaringeal. Pengetahuan ini meningkatkan pemahaman kita tentang fitur anatomi nasofaring dan perannya dalam pernapasan dan fungsi imunitas secara keseluruhan. Drainase limfatik penting dalam karsinoma nasofaring dan melibatkan nodus retrofaringeal dan jugularis. Persarafan sensorik disediakan oleh saraf trigeminal dan glosfaringeal, dan suplai motorik berasal dari saraf vagus dan trigeminal. Nasofaring terkait erat dengan berbagai otot yang memainkan peran penting dalam fungsi-fungsi penting dan fungsi tuba Eustachius (Anastasia YA, 2023).



Gambar 1. Potongan mid-sagital nasofaring (Faisal HH, 2016)

Lokasi faring dimulai dari koana dan membentang hingga permukaan laring. Rongga yang berkesinambungan ini dibagi menjadi tiga wilayah: (1) nasofaring superior, (2) orofaring tengah, dan (3) laringofaring inferior. Nasofaring dilapisi oleh epitel respiratori, sedangkan orofaring dan laringofaring dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis. Lamina propria terdiri dari jaringan ikat vaskular longgar hingga padat, tidak teratur, yang menampung kelenjar seromukosa dan elemen limfoid. Lapisan ini menyatu dengan epimysium komponen otot rangka faring. Lamina propria aspek posterior nasofaring menampung tonsil faringeal, kumpulan jaringan limfoid yang tidak berkapsul. Dinding lateral nasofaring kanan dan kiri terdapat pembukaan tuba auditori (tuba eustachius), yang menghubungkan rongga telinga tengah sisi masing-masing ke nasofaring (Lefebvre *et al.*, 2023). Kadang-kadang, muara di nasofaring tersumbat oleh

lendir, dan ketika perbedaan tekanan udara terjadi antara telinga tengah dan nasofaring, seperti saat pendaratan atau lepas landas pesawat terbang, individu mengalami sakit telinga yang dapat diredakan dengan menelan air liur atau meniup hidung (Gartner, 2021).

2.2 Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring adalah karsinoma epitel yang berasal dari lapisan mukosa nasofaring. Jumlah kasusnya di dunia menunjukkan adanya perbedaan geografis yang jelas, yakni terdapat > 70% kasus baru dilaporkan di Asia Timur dan Asia Tenggara. Kombinasi faktor genetik, etnis dan lingkungan dapat mempengaruhi patogenesis karsinoma nasofaring (Xiao et al., 2020).

Secara histologis, karsinoma nasofaring dikategorikan oleh WHO (World Health Organization) menjadi tiga jenis. Karsinoma sel skuamous keratinisasi (tipe 1) terdiri dari sel-sel berdiferensiasi baik yang menghasilkan keratin. Karsinoma nonkeratinisasi, yang dapat berdiferensiasi (tipe 2) atau tidak berdiferensiasi (tipe 3). Karsinoma sel skuamous basaloid (subset tipe 3) juga nonkeratinisasi dan ditandai dengan jenis sel yang kurang berdiferensiasi dan dikaitkan dengan penyakit agresif. Subtipe II dan III sangat terkait dengan infeksi EBV, faktor resiko utama untuk karsinoma nasofaring dan subtipe III adalah subtipe histologis yang paling dominan di Asia, sedangkan di daerah non-endemik, karsinoma tipe 1 adalah subtipe histologis yang paling sering (Cree IA, 2024).

Diagnosis definitif karsinoma nasofaring didapatkan melalui biopsi tumor primer yang dipandu dengan endoskopi. Mengingat lokasi yang dalam dan adanya kompleksitas lokasi nasofaring, maka reseksi bedah radikal sulit dilakukan. Karsinoma nasofaring sangat sensitif terhadap radiasi pengion dan radioterapi adalah modalitas pengobatan utama. Kemoterapi konkuren selalu direkomendasikan pada KNF stadium lanjut. Sebuah studi terbaru melaporkan pada terapi kemoterapi induksi ditambah kemeradioterapi konkuren menunjukkan adanya peningkatan kelangsungan hidup pada stadium akhir karsinoma nasofaring (Xiao et al., 2020).

Dengan perkembangan teknologi terapeutik, insiden dan angka kematian pada karsinoma nasofaring telah berangsur-angsur menurun selama beberapa dekade terakhir. Namun demikian, >20% pasien mengalami metastasis jauh setelah pengobatan yang mengakibatkan prognosis yang buruk (Xiao et al., 2020).

2.2.1 Faktor Resiko

Insiden karsinoma nasofaring lebih tinggi pada laki-laki (96.371) daripada perempuan (36.983), dengan rasio sekitar 2-3 : 1. Fenomena ini dapat dijelaskan oleh pewarisan kerentanan genetik yang terkait dengan kromosom X, yang menyebabkan dominasi laki-laki dalam insiden karsinoma nasofaring. Hormon seks, seperti estrogen, mungkin memainkan peran protektif terhadap karsinoma nasofaring pada perempuan (Su *et al.*, 2022).

- Virus Epstein Barr (EBV)

Infeksi virus Epstein-Barr (EBV) adalah faktor etiologi paling umum pada karsinoma nasofaring, yakni pada kasus karsinoma nasofaring non-keratinisasi terdeteksi dengan infeksi EBV. Beberapa faktor lingkungan, termasuk konsumsi makanan yang diawetkan, dan praktik sosial seperti merokok tembakau dan konsumsi alkohol, dikaitkan dengan peningkatan resiko karsinoma nasofaring. Secara keseluruhan, infeksi EBV, faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada patogenesis karsinoma nasofaring (Su *et al.*, 2022).

- Faktor Genetik

Faktor genetik perbedaan etnis pada kasus karsinoma nasofaring mengindikasikan adanya kontribusi dari kerentanan genetik dalam patogenesis KNF. Hal tersebut didukung dengan insiden yang tinggi di Cina Selatan bila dibandingkan dengan negara barat. Meskipun generasi kedua dan ketiga dari penduduk Cina Selatan yang bermigrasi ke daerah dengan insidensi rendah di Amerika, tetap memiliki

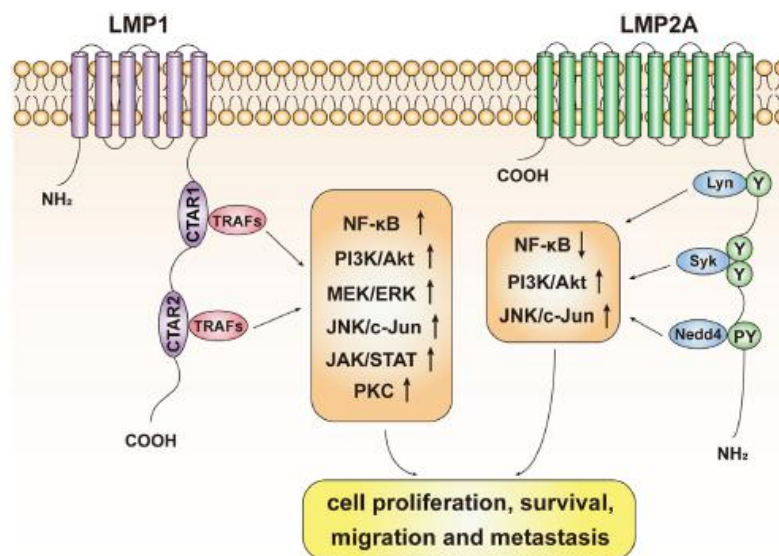
risiko yang tinggi terhadap karsinoma nasofaring bila dibandingkan dengan penduduk asli dari populasi tersebut. Kerentanan genetik ini dilaporkan sebagai bentuk hubungan antara gen HLA kelas I pada kromosom 6p21. Gen ini berfungsi mengkode protein untuk mengidentifikasi kehadiran antigen asing, dalam hal ini peptida EBV, untuk memicu sel T sitotoksik pada imun penjamu agar memberikan respon melawan sel yang terinfeksi virus (Faisal, 2016).

- Faktor Lingkungan

Faktor Lingkungan sejumlah besar penelitian kasus kontrol yang dilakukan pada berbagai populasi (Kanton, Cina Selatan lainnya, Cina Utara, dan Thailand) yang berada di berbagai bagian Asia dan Amerika Utara telah membuktikan bahwa ikan asin dan makanan yang diawetkan yang mengandung sejumlah besar nitrosodimethyamine (NDMA), Nnitrospyrrolidene (NPYR), dan Nnitrospiperidine (NPIP). Paparan terhadap makanan ikan asin pada usia yang lebih dini terbukti merupakan resiko terjadinya kanker nasofaring. Rokok, pajanan formaldehida dan serbuk kayu diakui juga merupakan faktor resiko. Pada perokok menunjukkan resiko relatif sekitar 30% -100% lebih tinggi dibanding yang bukan perokok selama hidupnya (Faisal, 2016).

2.2.2 Patogenesis

Terdapat dua jalur sinyal utama yang terlibat dalam patogenesis karsinoma nasofaring yakni LMP1 dan LMP2 memainkan peran penting dalam mengatur beberapa jalur persinyalan untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan metastasis tumor, yang pada akhirnya menyebabkan prognosis karsinoma nasofaring yang buruk. Jalur utama yang terlibat dalam patogenesis karsinoma nasofaring dirangkum dalam beberapa bagan berikut:



Gambar 2. Jalur persinyalan pada karsinoma nasofaring (Zhu et al., 2021)

- Jalur NF-κB

NF-κB memiliki dua fungsi utama dalam sel, yaitu modulasi proliferasi sel dan regulasi respons inflamasi. Persinyalan NF-κB dikaitkan secara konstitutif dalam jaringan karsinoma nasofaring dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Pada karsinoma nasofaring, LMP1 dapat mengaktifkan NF-κB dengan mengikat Tumor Nekrosis Factor (TNF) yang menyebabkan peningkatan regulasi beberapa sinyal proliferaatif (Zhu et al., 2021).

- Jalur PI3K/Akt

Studi telah menunjukkan bahwa jalur PI3K/Akt sangat penting dalam karsinoma nasofaring terkait EBV. Jalur PI3K/Akt yang diaktifkan EBV dapat meningkatkan patogenesis melalui beberapa mekanisme, termasuk proliferasi sel, apoptosis, ketidakstabilan genom, dan dinamika sitoskeleton. Telah dilaporkan bahwa LMP1 meningkatkan kelangsungan hidup dan migrasi sel melalui aktivasi sinyal PI3K/Akt dalam lini sel karsinoma nasofaring positif EBV, dan bahwa efek ini dapat dihapuskan setelah menggunakan inhibitor jalur ini (Zhu et al., 2021).

- Jalur RAS/RAF/MEK/ERK

Peningkatan jalur ini dikaitkan dengan berbagai tumor, termasuk adenokarsinoma lambung, karsinoma hepatoseluler dan karsinoma nasofaring. Pada sel epitel, LMP1 berperilaku sebagai reseptor TNF, yang secara konstitutif mengaktifkan jalur RAF/MEK/ERK yang dapat berpartisipasi dalam beberapa efek transformasi seperti EMT oleh LMP1. Di antara beberapa mekanisme yang terlibat dalam EMT, aktivasi jalur ini berkontribusi pada EMT yang dimediasi LMP1 sehingga meningkatkan motilitas sel dan sifat invasif (Zhu et al., 2021).

- Jalur JNK/c-Jun

Aktivasi abnormal jalur JNK telah dilaporkan pada berbagai kanker termasuk karsinoma nasofaring, menunjukkan bahwa JNK memainkan peran kunci dalam tumorigenesis dan mengendalikan beberapa fitur dasar sel kanker seperti proliferasi, apoptosis dan migrasi. Pada karsinoma nasofaring positif EBV, efek pengaktifan LMP1 pada jalur JNK telah ditunjukkan dengan jelas (Zhu et al., 2021).

- Jalur JAK/STAT

Sebagai jalur transkripsi sitoplasma, protein signal transducer and activator of transcription (STAT) dapat menyampaikan sinyal dari reseptor faktor pertumbuhan dan sitokin pada permukaan sel ke nukleus, mengatur proliferasi sel, apoptosis, dan diferensiasi. Aktivasi jalur JAK/STAT yang dimediasi LMP1 berlangsung cepat, yang menunjukkan bahwa hal itu dapat mempercepat aktivasi NF- κ B dan JNK dan membuat sel rentan terhadap sinyal-sinyal selanjutnya (Zhu et al., 2021).

- Jalur PLC/PKC

Protein Kinase C (PKC) mencakup keluarga kinase serin/treonin yang bergantung pada fosfolipid, yang aktivasinya menghasilkan fosforilasi protein tertentu yang dapat berkontribusi pada proliferasi, apoptosis dan diferensiasi sel (Zhu et al., 2021).

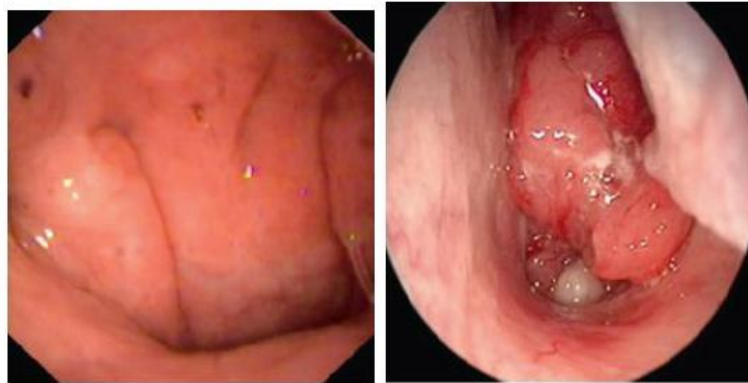
2.2.3 Manifestasi Klinik

Manifestasi awal seperti sakit kepala, adanya massa, obstruksi hidung dan epistaksis tidak spesifik, yang menyebabkan tingkat kesalahan diagnosis sekitar 43% yang pada akhirnya mengakibatkan keterlambatan pengobatan dan prognosis yang buruk (Su et al., 2022).

Mayoritas pasien datang dengan penyakit yang sudah lanjut secara lokoregional. Presentasi yang paling umum adalah massa leher bagian atas yang membesar tanpa rasa sakit (pada sebanyak 70% kasus); kelenjar getah bening pertama meliputi nodus retrofaringeal dan nodus jugulodigastrikus. Hampir setengah dari semua pasien memiliki gejala yang berhubungan dengan adanya massa di nasofaring, seperti postnasal bernoda darah, epistaksis, dan obstruksi hidung. Gejala pendengaran yang berhubungan dengan penyumbatan tuba Eustachius meliputi tinitus, gangguan pendengaran, dan otitis media serosa. Kasus yang lebih lanjut dapat disertai dengan sakit kepala karena infiltrasi dasar tengkorak, dan mati rasa wajah dan diplopia karena keterlibatan saraf kranial kelima dan keenam. Sekitar 5% pasien sudah mengalami metastasis jauh pada saat diagnosis, lokasi yang paling umum adalah tulang, paru-paru, hati, dan kelenjar getah bening yang jauh. Di daerah endemis, 1% pasien dengan KNF menunjukkan dermatomyositis (Chen Y, 2019).

2.2.4 Gambaran Makroskopik

Pemeriksaan nasofaring sebaiknya dilakukan dengan endoskopi fleksibel fiber optik atau menggunakan kaca nasofaring apabila fasilitas tersebut tidak tersedia. Lesi awal biasanya muncul pada dinding lateral atau atap nasofaring, namun pemeriksaan endoskopi kadang dapat sulit dilakukan seperti pada kasus KNF dengan gambaran lesi nasofaring yang tidak terlalu jelas, yaitu benjolan pada fossa Rossenmuller yang minimal atau hanya asimetri pada atap nasofaring. Pemeriksa harus sangat mengenali variasi bentuk mukosa nasofaring dan mengetahui bagian yang harus dilakukan evaluasi atau diharapkan terdapat adanya lesi (Faisal, 2016).

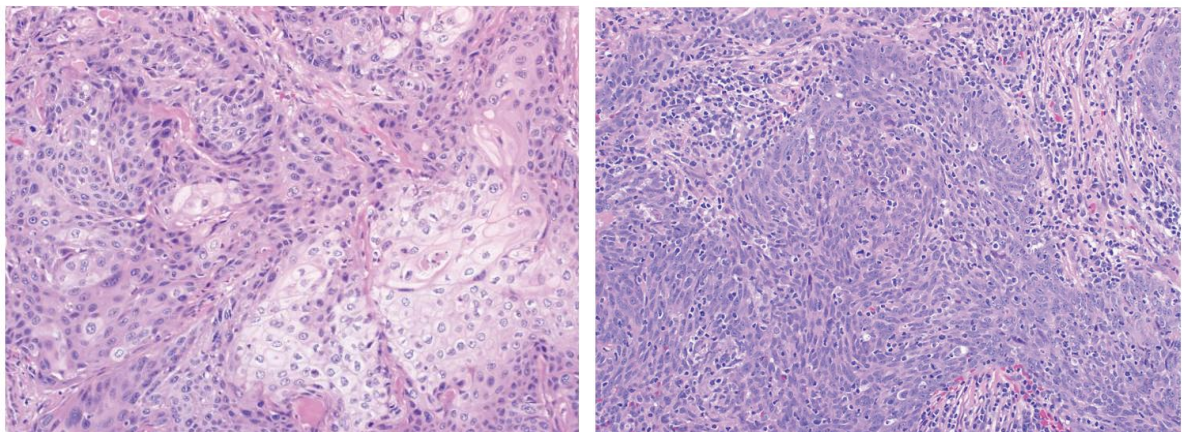


Gambar 3. Gambaran endoskopi nasofaring normal (kiri) dan karsinoma nasofaring (kanan) (Faisal, 2016)

Pada gambaran makroskopis, tumor dapat menghasilkan tonjolan halus, nodul menonjol yang terpisah dengan atau tanpa ulserasi permukaan, atau massa eksofitik yang tampak infiltratif. Pada hingga 8% kasus, tidak ada tumor yang terlihat secara makroskopis (Cree IA, 2024).

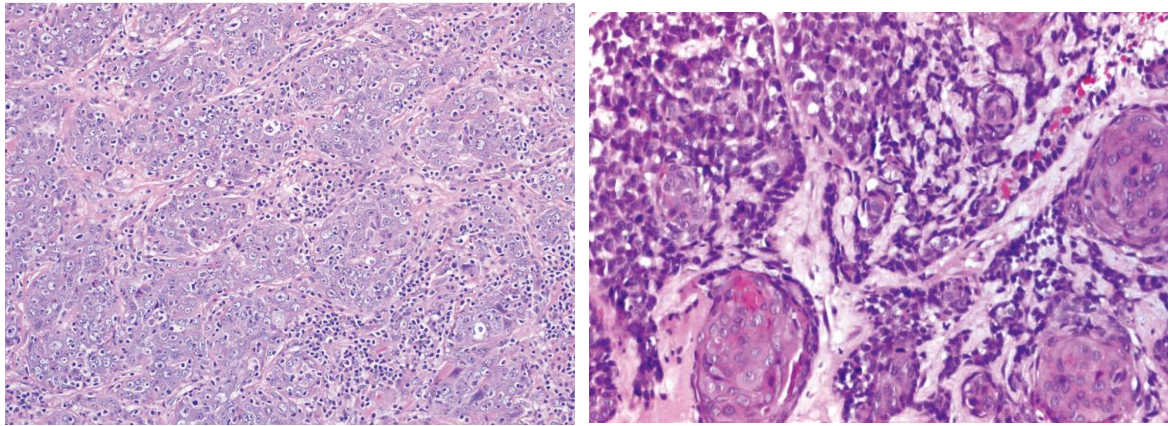
2.2.5 Gambaran Histopatologi

Diagnosis KNF ditegakkan dengan cara biopsi pada tumor primer. Spesimen dalam kondisi segar sangat penting untuk langsung dikirim untuk pemeriksaan histopatologi. Apabila spesimen yang diambil adalah mukosa normal, pasien biasanya akan merasa nyeri saat prosedur dilakukan. Perdarahan saat biopsi dapat terjadi namun jarang terjadi secara masif. Hasil biopsi negatif yang diperoleh pada pasien curiga KNF atau tanpa bentuk tumor yang jelas merupakan indikasi untuk dilakukan biopsi ulang dalam anestesi umum dengan mengambil beberapa spesimen dari fossa Rossenmuller bilateral dan dari dinding superior/ posterior nasofaring (Faisal, 2016).



(A)

(B)



(C)

(D)

Gambar 4. Gambaran histopatologi karsinoma sel skuamous berkeratin (A), karsinoma sel skuamous tidak berkeratin berdiferensiasi (B) Karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi (C) dan Karsinoma sel skuamous basaloid (D) (Goldblum JR, 2018)

Karsinoma sel skuamous tidak berkeratin adalah subtype KNF yang paling umum, Biopsi nasofaring memberikan gambaran yang bervariasi, mulai dari tumor yang nyata dengan ulserasi permukaan hingga keterlibatan submukosa yang samar di bawah epitel permukaan yang utuh. Tumor menunjukkan beragam pola arsitektur, seringkali dalam satu tumor yang sama, mulai dari lembaran padat hingga pulau-pulau yang tidak beraturan, trabekula, dan sel-sel diskohesif yang bercampur dengan berbagai limfosit dan sel plasma (Goldblum JR, 2018).

Klasifikasi menjadi subtype tak berdiferensiasi dan terdiferensiasi tidak memiliki nilai klinis atau prognostik. Subtype tak berdiferensiasi terdiri dari sel-sel neoplastik besar dengan tampilan sinsitial, inti vesikular bulat hingga oval, dan nukleolus sentral besar. Sel-sel neoplastik sering tampak berdesakan atau bahkan tumpang tindih. Sel-sel neoplastik ini umumnya memiliki sitoplasma amfofilik hingga eosinofilik yang sedikit. Fokus kecil diferensiasi skuamosa primitif, di mana kelompok sel tumor menunjukkan batas sel yang lebih jelas dan jumlah sitoplasma eosinofilik yang lebih banyak. Sel-sel ganas mungkin menunjukkan pola pertumbuhan fasikular, melingkar, atau retikulasi. Subtype terdiferensiasi yang kurang umum menunjukkan stratifikasi dan selularitas tinggi, seringkali dengan pertumbuhan pleksiform, mengingatkan pada karsinoma urotelial. Dibandingkan dengan sel neoplastik subtype yang tidak berdiferensiasi, sel-sel ini seringkali sedikit lebih kecil, batas sel lebih jelas, rasio inti dan sitoplasma lebih rendah, nukleus lebih kaya kromatin, dan nukleolus biasanya lebih kecil. Jembatan antarsel yang samar dapat diidentifikasi secara fokal, dan sel-sel berkeratin mungkin jarang ditemukan (Goldblum JR, 2018).

Karsinoma sel skuamosa basaloid, secara morfologi identik dengan tumor analog yang lebih umum terjadi di lokasi kepala dan leher lainnya, jarang dilaporkan di nasofaring. Tumor terdiri atas massa lonular, terkadang dengan konfigurasi jigsaw-puzzle dan untaian sel basaloid yang aktif secara mitosis dengan inti yang berwarna pucat atau hiperkromatik, diselingi dengan sejumlah variable matriks mucoid atau bahan hialin (Cree IA, 2024).

2.2.6 Prognosis

Prognosis bergantung pada beberapa faktor termasuk faktor terkait tumor, host, dan pengobatan. Faktor tumor yang signifikan meliputi tipe histologis, volume tumor dan DNA EBV. Penggabungan DNA EBV plasma praperawatan dapat menyempurnakan stadium TNM untuk KNF Non Keratinizing, terutama untuk mengidentifikasi subkelompok risiko rendah di antara pasien dengan penyakit stadium awal. Hal ini dapat menghindarkan pasien stadium II resiko rendah dari kemoterapi yang tidak perlu. Faktor-faktor terkait pengobatan memengaruhi kelangsungan hidup akhir. Radioterapi menggunakan teknik

konformabel terbaik yang tersedia untuk memberikan dosis karsinoidal dengan kerusakan lanjut minimal pada struktur normal di sekitarnya sangatlah penting. Penambahan urutan dan dosis kemoterapi yang optimal diperlukan untuk semua pasien stadium III-IVA dan stadium II berisiko tinggi untuk eradikasi mikrometastasis dan potensiasi kontrol locoregional (Cree IA, 2024).

Ketika pasien didiagnosis dengan karsinoma nasofaring stadium lanjut (stadium III-IV), tingkat kelangsungan hidup 5 tahun menurun drastis, yakni < 80%. Resiko kematian pasien yang didiagnosis dengan karsinoma nasofaring stadium IV 3,41 kali lebih tinggi dibandingkan mereka yang didiagnosis pada stadium awal. Tantangan lain termasuk kekambuhan lokoregional atau jauh, yang mempengaruhi 20-30% pasien, dan resistensi terapeutik. Oleh karena itu, sangat penting untuk pengembangan uji laboratorium non-invasif dengan spesifitas tinggi, sensitivitas tinggi, untuk diagnosis dan prognosis karsinoma nasofaring serta pengembangan strategi terapeutik baru untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit ini (Su *et al.*, 2022).

Stage	TNM eighth edition	TNM ninth version
T category: no change		
T1	Tumor confined to nasopharynx or extension to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal involvement	Tumor confined to nasopharynx or extension to any of the following without parapharyngeal involvement: (1) oropharynx; (2) nasal cavity (including nasal septum)
T2	Tumor with extension to parapharyngeal space and/or adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid lateral pterygoid prevertebral muscles)	Tumor with extension to any of the following: (1) parapharyngeal space; (2) adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscles)
T3	Tumor with infiltration of bony structures at skull base cervical vertebra pterygoid structures and/or paranasal sinuses	Tumor with unequivocal infiltration into any of the following bony structures: (1) skull base (including pterygoid structures); (2) paranasal sinuses; (3) cervical vertebrae
T4	Tumor with intracranial extension, involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, parotid gland, and/or extensive soft tissue infiltration beyond the lateral surface of the lateral pterygoid muscle	Tumor with any of the following extension/involvement: (1) intracranial extension; (2) unequivocal radiological and/or clinical involvement of cranial nerves; (3) hypopharynx; (4) orbit (including inferior orbital fissure); (5) parotid gland; (6) extensive soft tissue infiltration beyond the anterolateral surface of the lateral pterygoid muscle

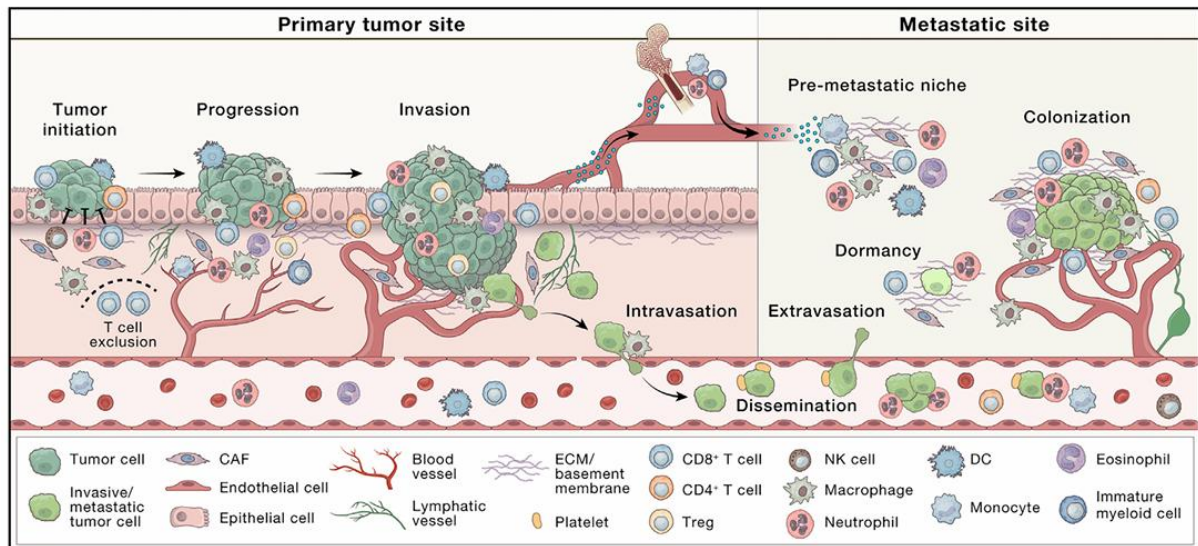
N category: addition of advanced extranodal extension as N3 criterion		
N0	No regional lymph node metastasis	No tumor involvement of regional lymph node(s)
N1	Unilateral metastasis in cervical lymph node(s) and/or unilateral or bilateral metastasis in retropharyngeal lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage. Retropharyngeal (irrespective of laterality)	Tumor involvement of any of the following: (1) unilateral cervical lymph node(s); (2) unilateral or bilateral retropharyngeal lymph node(s). Tumor involvement in all of the following: (1) ≤6 cm in greatest dimension; (2) above the caudal border of cricoid cartilage; (3) without advanced extranodal extension
N2	Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension above the caudal border of cricoid cartilage	Tumor involvement of bilateral cervical lymph nodes and all of the following: (1) ≤6 cm in greatest dimension; (2) above the caudal border of cricoid cartilage; (3) without advanced extranodal extension
N3	Unilateral or bilateral metastasis in cervical lymph node(s), larger than 6 cm in greatest dimension and/or extension below the caudal border of cricoid cartilage	Tumor involvement of unilateral or bilateral cervical lymph node(s) and any of the following: (1) >6 cm in greatest dimension; (2) extension below the caudal border of cricoid cartilage; (3) advanced radiologic extranodal extension with involvement of adjacent muscles, skin, and/or neurovascular bundle

M category: subdivision of M1 into M1a and M1b		
M0	No distant metastasis	No distant metastasis
M1	Distant metastasis	M1: distant metastasis; M1a: ≤3 metastatic lesions in ≥1 organs/sites; M1b: >3 metastatic lesions in ≥1 organs/sites
Stage group: merging I and II; down-classifying III and IVA to II and III, respectively; exclusive inclusion of M1 into IV; subdivision of stages I and 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	T1-2, N2, M0; T3, N0-2, M0	T4, any N, M0; any T, N3, M0
IV	IVA: T4 or N3 M0; IVB: any T, any N, M1	IVA: any T, any N, M1a; IVB: any T, any N, M1b

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi dan Pengelompokan Stadium oleh Sistem Tumor-Node-Metastasis (TNM) dari American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) dan Perubahan dari Edisi Kedelapan ke Versi Kesembilan (Pan *et al.*, 2024).

2.3 Mikro Lingkungan Tumor (The tumor microenvironment/TME)

TME adalah ekosistem kompleks di sekitar tumor yang memainkan peran penting dalam perkembangan, pertumbuhan dan metastasis kanker. Komponen utama TME meliputi sel-sel tumor itu sendiri, sel-sel stroma, matriks ekstraseluler, faktor pertumbuhan, pembuluh darah, pembuluh limfatik dan metabolit serta kondisi lingkungan seperti pH dan oksigen (Su *et al.*, 2022).



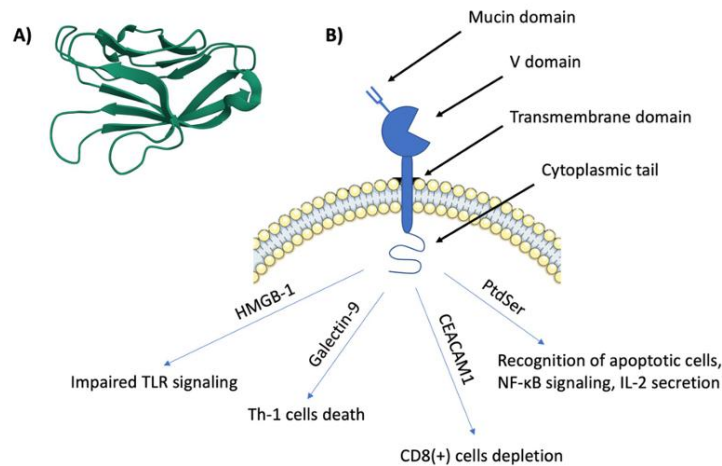
Gambar 5. Regulasi Lingkungan Mikro pada Progresi Tumor Primer dan Metastasis (Visser et al, 2023)

Gambar di atas secara jelas menunjukkan bahwa TME bukan hanya latar belakang pasif untuk pertumbuhan tumor, melainkan entitas dinamis yang berevolusi bersama tumor dan secara aktif mempromosikan setiap tahap perkembangan kanker, dari inisiasi hingga metastasis. Interaksi kompleks antara sel tumor dan berbagai komponen TME, termasuk sel imun, sel stroma, dan ECM, adalah kunci untuk memahami biologi kanker dan mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif. Memanipulasi TME untuk mengubahnya dari lingkungan yang mendukung tumor menjadi lingkungan yang anti-tumor adalah fokus utama dalam penelitian kanker modern (de Visser and Joyce, 2023).

2.4 TIM-3 dan Galectin 9

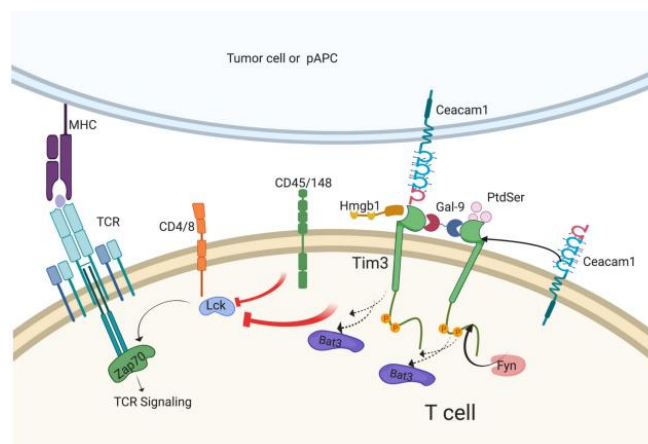
2.4.1. Struktur TIM-3 dan Galectin 9

T cell immunoglobulin and mucin domain-3 (TIM-3) adalah glikoprotein yang awalnya diidentifikasi sebagai molekul yang diekspresikan oleh sel CD4⁺ dan CD8⁺ penghasil IFN- γ . Ekspresi TIM-3 kemudian ditemukan pada makrofag, sel T regulator, monosit, dan sel *natural killer* (NK). Karena sifat immunosupresifnya, TIM-3 menjadi target yang sangat menarik untuk imunoterapi kanker. Salah satu kendala dalam pengembangan antibodi penarget TIM-3 yang efektif adalah sifat permisif TIM-3, mengingat interaksinya dengan setidaknya empat ligan yang dikenal: galectin-9, fosfatidilserin (PtdSer), protein grup mobilitas tinggi B1 (HMGB1), dan molekul adhesi sel antigen karsinoembrionik 1 (CEACAM1). Menambah kompleksitas, ligan-ligan ini berikatan dengan wilayah struktural TIM-3 yang berbeda, sehingga sangat sulit untuk menargetkan semua fungsi immunosupresifnya. Selain itu, fungsi immunosupresif ligan-ligan ini yang bergantung pada konteks di antara berbagai leukosit, serta keberadaan bentuk terlarut dan terikat membran, menambah kerumitan lebih lanjut (Sauer *et al.*, 2023).



Gambar. 6. Struktur TIM-3 dan ligan-ligannya

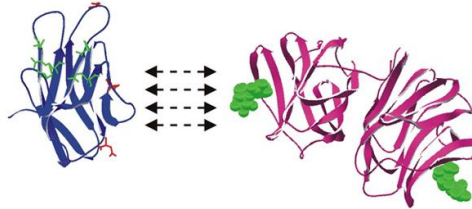
TIM-3 adalah reseptor *checkpoint* imun yang diekspresikan oleh berbagai subset leukosit, terutama di lingkungan mikro tumor. Terapi penargetan TIM-3 yang efektif harus mempertimbangkan berbagai faktor biologis, termasuk kondisi penyakit, jenis sel spesifik yang terlibat, dan sensitivitasnya yang bervariasi terhadap empat ligan TIM-3 yang diduga (galektin-9, fosfatidilserin, protein grup mobilitas tinggi B1, dan molekul adhesi sel antigen karsinoembrionik, yang masing-masing berikatan dengan sisi pengikatan unik pada domain imunoglobulin variabel reseptor (Sauer *et al.*, 2023).



Gambar 7. Model Persinyalan TIM-3 pada sel T (Acharya et al, 2020)

Molekul bernama Bat-3 terikat pada ekor sitoplasma TIM-3 dan juga terhubung dengan Lck yang aktif ini. Ikatan Bat-3 ini menjaga TIM-3 tetap "terkendali" dan mencegahnya mengganggu proses aktivasi. Lck yang aktif segera memfosforilasi (menambahkan gugus fosfat) ke subunit dari *T Cell Receptor (TCR)* kompleks yang kemudian memanggil ZAP70 (enzim penting lainnya) ke kompleks TCR. Setelah ZAP70 direkrut, ia memicu serangkaian peristiwa pensinyalan, mengaktifkan molekul lain seperti *Linker for Activation of T cells (LAT)*, Phospholipase C gamma 1 PLC γ 1, dan meningkatkan kadar ion Ca $^{2+}$ di dalam sel untuk mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup sel T. Namun, pengikatan TIM-3 oleh ligannya (seperti Ceacam1, Gal-9, Hmgb1, PtdSer) menggeser Bat-3 dari ekor TIM-3. Hal ini mengakibatkan perekrutan tirosin fosfatase (CD45 dan CD148) yang menyebabkan defosforilasi (inaktivasi) Lck, serta penurunan sinyal ZAP70/LAT/PLC γ 1/Ca $^{2+}$ TCR dan penekanan proliferasi serta kelangsungan hidup sel T (Acharya *et al.*, 2020).

T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule-3 (TIM-3) adalah glikoprotein tipe-1 yang didistribusikan di permukaan sel. Awalnya diidentifikasi sebagai molekul yang diekspresikan pada sel Th1 CD4+, tetapi tidak pada Th2. Ketika dikombinasikan dengan ligan galectin 9, TIM-3 menginduksi kematian Th1. Penelitian-penelitian selanjutnya mengungkapkan bahwa TIM-3 diekspresikan pada sel NK, monosit dan sel dendritik yang menjalankan fungsi yang berbeda-beda (Xiao et al., 2020).

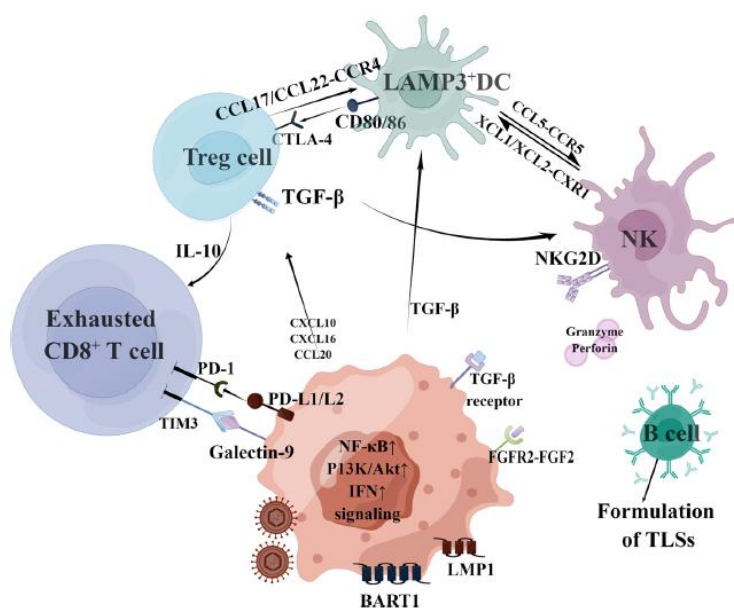


Gambar.8. Struktural skematik Tim-3 ekstraselular (kiri) dan Galectin-9 (kanan) (Silva et al, 2017)

Galectin-9 adalah lektin pengikat B-galaktosida yang berasal dari mamalia yang memiliki sifat immunosupresif yang berlebihan telah dilaporkan pada dua jenis penyakit yang terkait dengan virus manusia, yakni hepatitis C kronis dan karsinoma nasofaring yang terkait dengan virus Epstein-Barr (Barjon et al., 2012).

2.4.2 Peran TIM-3 dan Galectin 9 pada Karsinoma Nasofaring

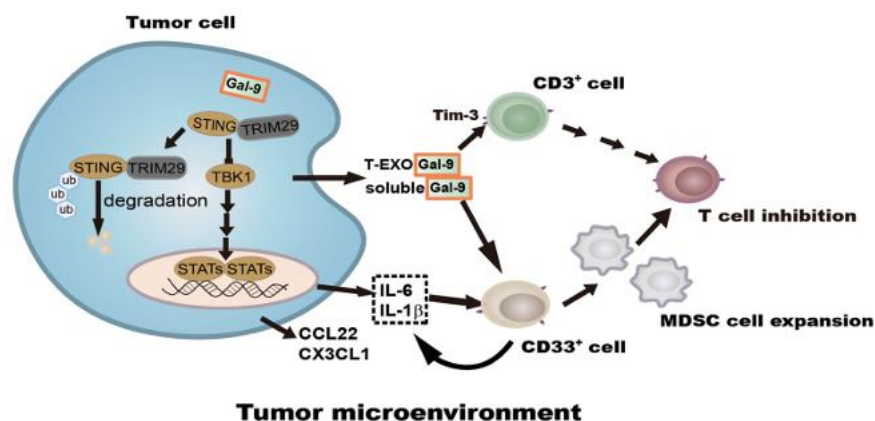
Mengingat peran TIM-3 dalam regulasi kekebalan, TIM-3 adalah titik pemeriksaan kekebalan. Dengan penelitian dan pengembangan imunoterapi tumor, TIM-3 telah mendapatkan keunggulan sebagai kandidat potensial untuk imunoterapi kanker. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa ekspresi TIM-3 tidak terbatas pada sel-sel kekebalan, dan dapat diekspresikan pada sel-sel kanker, seperti kanker paru-paru, kanker serviks, karsinoma hepatoseluler dan kanker prostat. Namun fungsi TIM-3 pada tumor yang berbeda masih kontroversial. Saat ini, penelitian yang menyelidiki karsinoma nasofaring dan TIM-3 terbatas pada perubahan imunologis di mikrolingkungan tumor. Namun, ekspresi intrinsik TIM-3 pada sel karsinoma nasofaring, peran yang dimainkan TIM-3 dalam perkembangan dan metastasis karsinoma nasofaring, dan mekanisme pasti TIM-3 yang terlibat dalam perkembangan karsinoma nasofaring belum dijelaskan (Xiao et al., 2020).



Gambar 9. Mekanisme pelolosan imun pada karsinoma nasofaring (Jiang and Ying, 2022)

Pada gambar di atas menunjukkan miRNA yang dikodekan oleh EBV memediasi pelolosan dari pembunuhan sel NK dengan menurunkan ekspresi ligan untuk NKG2D. Sel-sel karsinoma nasofaring juga mensekresi faktor-faktor seperti TGF- β untuk menghambat perekrutan APC, dan sementara itu, mensekresi beberapa kemokin untuk merekrut sel T regulator immunosupresif (Treg). Treg lebih lanjut menghambat fungsi APC melalui pengikatan CTLA-4 ke CD86 dan melepaskan sitokin supresif seperti IL-10 ke sel T efektor aktif (Teff), menghambat sitotoksitas mereka terhadap NPC. Ekspresi TGF- β yang terikat membran juga menghambat aksi NK. Sel-sel karsinoma nasofaring secara langsung menghambat aksi Teff dengan mengekspresikan ligan PD-L1, yang menginduksi anergi sel T saat berikatan dengan PD-1. Sekresi eksosom yang mengandung LMP1, miRNA, Galectin1 dan Galectin 9 menyebabkan disfungsi Teff dan NK. Secara keseluruhan, mekanisme-mekanisme ini bekerja secara sinergis untuk menciptakan lingkungan immunosupresif di sekitar tumor karsinoma nasofaring, memungkinkan sel-sel kanker untuk berkembang tanpa hambatan dari sistem kekebalan tubuh (Jiang and Ying, 2022).

Dalam eksperimen sebelumnya, Xiao et al menemukan bahwa TIM-3 diekspresikan secara berbeda dalam garis sel karsinoma nasofaring dengan kemampuan metastasis yang berbeda. Dalam jurnal yang dipublikasikan oleh Xiao et al berhipotesis bahwa TIM-3 mungkin terlibat langsung dalam invasi dan metastasis karsinoma nasofaring, dan terkait dengan kejadian dan perkembangan karsinoma nasofaring. Untuk mengkonfirmasi hipotesis ini, Xiao et al memeriksa ekspresi TIM-3 dalam jaringan sel karsinoma nasofaring, dan selanjutnya menunjukkan efek TIM-3 pada perilaku biologis ganas karsinoma nasofaring dan mekanisme yang mungkin melalui eksperimen in vivo dan in vitro (Xiao et al., 2020).



Gambar 10. Regulasi Gal-9 tumor intraseluler dan ekstraseluler terhadap diferensiasi dan ekspansi MDSC serta penghambatan sel T selanjutnya (Zhang et al., 2020)

Pada tumor terkait virus seperti karsinoma positif EBV dan HPV, produk virus, termasuk molekul DNA virus, biasanya memicu sinyal antivirus terutama jalur sinyal TLR dan STING. Pada penelitian yang dilakukan oleh Zhang et al ditemukan bahwa interaksi Gal-9 dan STING meningkatkan ubiquitinasi STING yang dimediasi TRIM29 terkait K48. Telah dilaporkan bahwa sel epitel saluran napas manusia secara selektif mengekspresikan TRIM29 dan bahwa ekspresinya dapat lebih lanjut diinduksi oleh infeksi EBV. Di dalam sel karsinoma, Gal-9 meningkatkan ekspresi berbagai sitokin pro-inflamasi yang penting untuk diferensiasi MDSC, termasuk IL-1 β dan IL-6. Efek ini dimediasi oleh degradasi protein (Stimulator of Interferon Genes) STING yang dipercepat akibat interaksi. Ditemukan pula bahwa Gal-9 ekstraseluler yang disekresikan oleh sel karsinoma dapat masuk ke dalam sel mieloid dan memicu kaskade sinyal yang sama. Secara konsisten, konsentrasi Gal-9 yang tinggi pada tumor dan plasma dikaitkan dengan kelangsungan hidup pasien KNF yang lebih pendek. Temuan kami mengungkap bahwa Gal-9 menginduksi immunosupresi yang dimediasi oleh garis keturunan mieloid dalam mikro lingkungan tumor dengan menekan sinyal STING (Zhang et al., 2020).

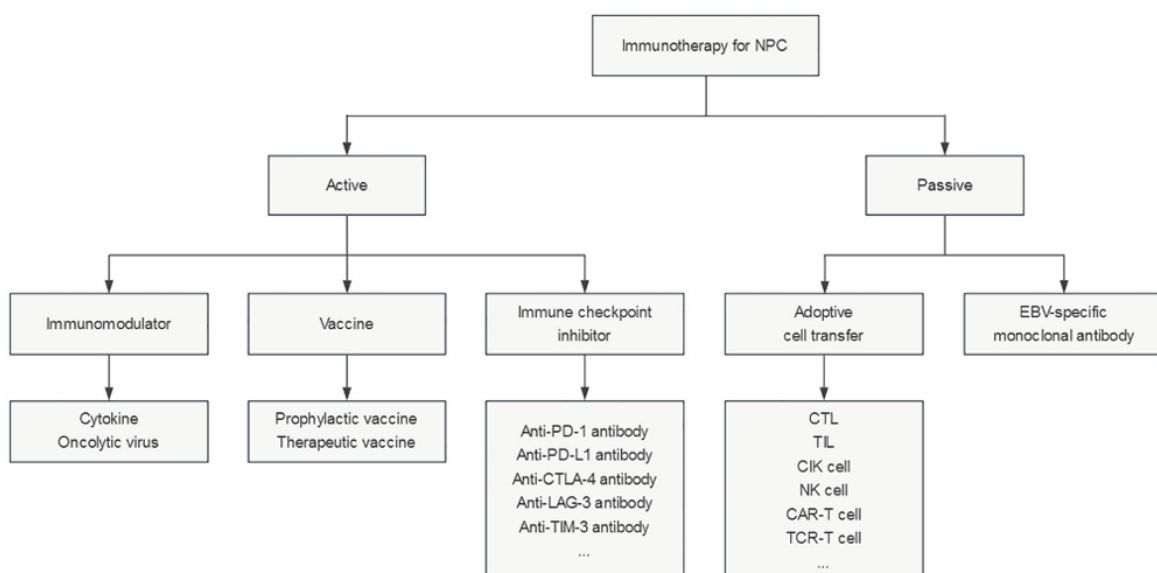
2.5. Tumor infiltrating Lymphocytes (TILs) pada Karsinoma Nasofaring

Studi klinis karsinoma nasofaring sering mengungkapkan sejumlah besar limfosit yang menyusup ke lokasi tumor primer. Sebagai bagian penting dari lingkungan mikro tumor, TILs tidak ada sendiri tetapi sebagai populasi multiseluler kompleks dengan heterogenitas tinggi. TILs memainkan peran yang sangat signifikan dalam kejadian, perkembangan, invasi dan metastasis karsinoma nasofaring. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mereka berpartisipasi dalam tumorigenesis dan pengobatan, dan komposisi, kuantitas, status fungsional dan distribusi subset TILs memiliki nilai prediktif yang baik untuk prognosis pasien karsinoma nasofaring. TILs merupakan faktor prognostik independen untuk stadium TNM dan berkorelasi signifikan dengan prognosis yang lebih baik (Yang *et al.*, 2022).

TILs pada KNF terkait dengan faktor prognostik dan perkembangan imunoterapi. TILs yang tinggi dikaitkan dengan hasil dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik; dan TILs diklaim mencerminkan respons imun anti-tumor yang efektif, pemicu respons imun, menunda perkembangan tumor, dan meningkatkan lingkungan mikro imun kanker. Pemahaman tentang TILs pada KNF berdasarkan ekspresi gen menjadi informasi penting untuk mempelajari lebih lanjut tentang hubungan TIL dan KNF. TILs adalah sel imun yang dipicu oleh respons imun host terhadap tumor; termasuk sel T (limfosit T helper CD4+/Th, limfosit T sitotoksik CD8+/CTL, dan sel T regulator FOXP3+/Treg), makrofag, sel dendritik, dan sel mast. TILs telah dipelajari dan dilaporkan sebagai target obat yang efektif untuk kanker dan berhubungan dengan nilai prognostik. Studi mekanisme mengonfirmasi bahwa TILs memiliki peran ganda dengan melakukan pertahanan imun host dan perkembangan tumor (Prasetyo, Budiman and Sadhana, 2021).

2.6 Imunoterapi pada Karsinoma Nasofaring

Pengobatan utama untuk karsinoma nasofaring primer adalah radioterapi, akan tetapi pada karsinoma nasofaring rekuren mungkin lebih resisten terhadap radiasi dibanding karsinoma nasofaring primer. Pilihan pengobatan pada karsinoma rekuren adalah modalitas ganda, akan tetapi sering mengakibatkan toksisitas yang parah seperti kerusakan saraf kranial, radionekrosis atau nekrosis lobus temporal yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pada pasien karsinoma nasofaring rekuren. Oleh karena itu karsinoma nasofaring rekuren masih merupakan dilema dan masalah dalam dunia kedokteran (Chen *et al.*, 2017).



Gambar 11. Klasifikasi imunoterapi untuk Karsinoma Nasofaring (Huang *et al.*, 2023)

Pada saat ini R/M (Rekuren/Metastasis) tetap menjadi tantangan terbesar bagi Karsinoma nasofaring. Untungnya, karsinoma nasofaring adalah tumor 'panas imun' dan lingkungan imun unik, menyediakan target rasional untuk imunoterapi. ICIs (Inhibitor Checkpoint Imun) dapat secara non-spesifik

mengaktifkan respons imun antitumor dengan menghilangkan atau melemahkan regulator negatif sel-sel imunoreaktif. Dengan demikian, ICIs, sebagai agen antitumor pan-kanker, ditemukan memiliki efikasi yang sama menjanjikan pada karsinoma nasofaring (Huang *et al.*, 2023).

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menemukan biomarker yang sesuai untuk memprediksi efikasi ICIs sebagai monoterapi atau terapi kombinasi untuk memaksimalkan imunoterapi personalisasi pada karsinoma nasofaring. Selanjutnya, berdasarkan temuan saat ini, ACT (Adoptive Cell Therapy) dan vaksin terapeutik telah menunjukkan keberhasilan awal dalam mengobati sebagian kecil pasien dengan KNF refrakter; imunomodulator dan antibodi monoklonal spesifik EBV terhadap KNF masih dalam fase eksplorasi dan translasi klinisnya masih membutuhkan waktu. Perlu dicatat, vaksin spesifik EBV, ACT, dan antibodi monoklonal menginduksi respons antitumor spesifik dengan menargetkan antigen tumor secara langsung atau tidak langsung. Agen spesifik EBV ini memiliki sedikit target dan mahal serta secara teknis belum matang untuk diproduksi. Selain itu, faktor-faktor seperti mutasi pada onkogen, ekspresi antigen terbatas, imunogenisitas lemah, disfungsi diri sel efektor, dan mikro lingkungan immunosupresif pada populasi KNF yang berbeda dan rute pemberian obat berkontribusi pada efikasi dan keamanan imunoterapi spesifik EBV. Akhirnya, imunoterapi tidak diragukan lagi menawarkan harapan bagi pasien dengan R/M KNF yang tidak memiliki pengobatan standar yang tersedia. Dalam praktik klinis, pasien tertentu dengan imunoterapi efektif melanjutkan imunoterapi setelah kambuh pada penghentian dan masih mencapai hasil yang baik (Huang *et al.*, 2023).

Perkembangan imunoterapi telah membuka peluang baru dalam pengobatan kanker, termasuk karsinoma nasofaring. Imunoterapi yang menargetkan immunosupresif spesifik karsinoma nasofaring dapat memberikan harapan baru bagi pasien karsinoma nasofaring rekuren. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menganalisis perubahan imunologis di mikro lingkungan tumor antara karsinoma nasofaring primer dan yang rekuren (Chen *et al.*, 2017).

Tabel 2. Penelitian-penelitian terdahulu tentang ekspresi TIM-3 dan Galectin 9 pada Karsinoma Nasofaring

Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
Ahmed S and Shaikh F, 2022	Increased Tim-3 and Gal-9 expression are related to poor prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma	126 blok parafin pasien yang didiagnosis Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) yang dibedah anatar Agustus 2020 dan September 2021 di RS Ziauddin	Dalam analisis multivariat, ko-ekspresi Tim3 dan Gal9 terungkap sebagai faktor prognostik independen yang signifikan untuk pasien dengan OSCC. Ini dapat membantu dalam mengidentifikasi status imun pasien kanker yang dapat ditargetkan untuk pengobatan personalisasi
Chen T-C et al, 2017	The immunologic advantage of recurrent nasopharyngeal carcinoma from viewpoint of Galectin-9/Tim-3-related changes in the tumour microenvironment	95 pasien karsinoma nasofaring di Rumah sakit Universitas Nasional Taiwan antara Oktober 2007 dan Oktober 2015	Ada perbedaan signifikan dalam persentase sel tumor Galectin-9+, limfosit Foxp3+ dan limfosit CD8+ antara karsinoma nasofaring primer dan rekuren.
Kwong DLW et al, 2021	The Tim3-galectin-9 interactions in the tumor microenvironment of nasopharyngeal cancer.	95 pasien karsinoma nasofaring dan 8 spesimen normal	- Sel tumor yang mentransmisikan Galectin 9 terdeteksi di semua kasus karsinoma nasofaring dan secara signifikan lebih tinggi dari jaringan normal.

			- Peningkatan persentase TIM-3 ditunjukkan pada 10% kasus yang juga sangat positif untuk sel tumor yang mengekspresikan Galectin 9
Limagne et al, 2019	The Tim-3/galectin-9 pathway and mMDSC control primary and secondary resistance to PD-1 blockade in lung cancer patients	61 pasien mNSCLC yang diobati pada lini kedua atau ketiga dengan nivolumab.	Induksi awal ekspresi Tim-3 pada sel limfoid dan mMDSC dapat digunakan untuk memprediksi respons pasien terhadap terapi anti-PD1 pada kanker paru. Lebih lanjut, penghambatan Tim-3 dan mMDSC terlibat dalam resistensi primer dan sekunder terhadap terapi anti-PD1. Temuan ini sangat mendukung dasar pemikiran untuk menguji terapi kombinasi anti-PD-1 dan anti Tim-3 dan/atau penipisan MDSC pada pasien kanker paru guna meningkatkan tingkat respons terhadap terapi anti-PD-1/PDL1
Xiao Yangyang et al, 2020	TIM-3 Participates in the Invasion and Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma via SMAD7/SMAD2/SNAIL I Axis-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition	Spesimen biopsi nasofaring diambil dari 60 Pasien di Rumah Sakit Rakyat Daerah Otonomi Guangxi Zhuang tahun 2016-2018	-TIM-3 berperan dalam mendorong pertumbuhan tumor pada karsinoma nasofaring - Peran ini dengan memediasi perubahan pada sumbu SMAD7/SMAD2/SNAIL1 - Temuan ini memberikan ide baru untuk penelitian invasi, metastasis dan terapi karsinoma nasofaring
Xie X et al, 2023	Increase co-expression of TIM-3 with TIGIT or 2B4 on CD8+ T cells is associated with poor prognosis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma	83 pasien karsinoma nasofaring yang dirawat di Departemen Radioterapi Kepala dan Leher Rumah Sakit Kanker Afiliasi Universitas Kedokteran Xinjiang antara Agustus 2016 dan April 2021	-Ko-ekspresi TIM-3/TIGIT dan TIM-3/2B4 meningkat pada sel T CD8+ darah perifer dari pasien karsinoma nasofaring - Keduanya berhubungan dengan prognosis buruk - Sel T CD8+ dengan kadar mRNA TIM3/TIGIT dan TIM3/2B4 yang tinggi juga menunjukkan ekspresi beberapa receptor penghambat, yang mengindikasikan kelelahan pada sel T pada karsinoma nasofaring stadium lanjut local
Zhang et al, 2020	Galectin-9 promotes a suppressive microenvironment in human cancer by enhancing STING degradation	Jaringan tumor yang tertanam dalam parafin (n=92) dan sampel serum (n=93) dari total 117 pasien Karsinoma Nasofaring (KNF) yang	Ekspresi tinggi Gal-9 pada sel tumor berkorelasi dengan risiko kekambuhan, namun tidak dengan stadium tumor. Sebaliknya, konsentrasi Gal-9

		dari Pusan Kanker Universitas Sun Yat-sen, Guangzhou, Tiongkok antara tahun 2011 dan 2015	dalam serum berkorelasi dengan kedua parameter tersebut. Kelimpahan Gal-9 pada sel tumor dan sampel serum menunjukkan hasil yang merugikan dalam hal <i>disease-free survival</i> (DFS) dan <i>overall survival</i> (OS).
--	--	--	--