

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah suatu karsinoma epitel skuamosa yang timbul dari permukaan dinding lateral nasofaring (Zeng *and* Zeng, 2010; Tulalamba *and* Janvilisri, 2012). Penyebab tumor ganas ini bersifat multifaktorial yaitu perbedaan letak geografis, kelainan genetik, etnis, makanan, paparan lingkungan dan infeksi virus Epstein Barr (Lutzky *et al.*, 2008; Zeng *and* Zeng, 2010).

Menurut data epidemiologi, insiden KNF jarang secara global di dunia, ditemukan < 0,5% dari seluruh karsinoma (Adham *et al.*, 2012; Thompson LDR, 2013). KNF dapat ditemukan dengan insiden dari 1 per 100.000 penduduk pertahun di Caucasian dari Amerika bagian Utara dan negara barat (Zeng *and* Zeng, 2010). Insiden menengah terdapat di Eskimo Alaska dan daerah pesisir Mediterian (Afika Utara, Italia bagian Selatan, Yunani dan Turki) ditemukan 15-20 kasus per 100.000 penduduk pertahun (Zeng *and* Zeng, 2010). Karsinoma nasofaring juga banyak ditemukan pada negara Asia Tenggara (Thailand, Filipina, Vietnam) dan Arctic, terhitung sampai 18% dari semua tumor ganas (Thompson LDR, 2013). Insiden tertinggi terdapat di Cina bagian Selatan khususnya di daerah Guangdong ditemukan 15-25 kasus per 100.000 penduduk pertahun (Hepeng, 2008). Menurut Tao Q *and* Chan ATC, 2007 (dikutip Adham *et al.*, 2012), pada suku Kanton yang disebut sebagai manusia perahu ditemukan insiden KNF meningkat yaitu 54,7 per 100.000 penduduk pertahun.

Indonesia termasuk salah satu negara dengan prevalensi penderita KNF yang tinggi di luar Cina dimana ditemukan 13.000 kasus baru pertahun atau sebesar 6,2 per 100.000 penduduk pertahun (Adham *et al.*, 2012). Data registrasi kanker Indonesia berdasarkan histopatologik tahun 2011 menunjukkan bahwa KNF menempati urutan pertama dari semua tumor ganas primer pada laki-laki dan urutan kesembilan pada perempuan. Karsinoma

nasofaring menempati urutan keempat menurut tumor primer tersering pada laki-laki dan perempuan di Indonesia tahun 2011 (Badan Registrasi Kanker, 2015). Kasus KNF menurut tumor primer pada laki-laki di Padang tahun 2011 menempati urutan ketujuh sedangkan pada perempuan menempati urutan kesembilan (Badan Registrasi Kanker, 2015).

Karsinoma nasofaring lebih sering mengenai laki-laki dibandingkan perempuan dengan insiden 3:1 (Slootweg *and* Richardson, 2009; Thompson LDR, 2013). Kanker ini dapat mengenai semua umur dengan insiden meningkat setelah umur 30 tahun dan mencapai puncak pada umur 40-60 tahun (Chan *et al.*, 2005; Slootweg *and* Richardson, 2009; Thompson LDR, 2013). Tumor ganas ini pada mulanya sering asimtomatik sehingga hal ini menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis dan terapi. Pada lebih dari 70% kasus, gejala pertama yang umum terjadi berupa limfadenopati servikal yang merupakan metastasis KNF (Slootweg *and* Richardson, 2009; Thompson LDR, 2013).

Berdasarkan klasifikasi histologi World Health Organization (WHO) tahun 1978, KNF dibagi menjadi tiga subtype yaitu karsinoma sel skuamosa (WHO tipe I), karsinoma tidak berkeratinisasi (WHO tipe II) dan karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III). Klasifikasi histologi KNF menurut WHO tahun 1991 yaitu karsinoma sel skuamosa berkeratin (1), karsinoma tidak berkeratin berdiferensiasi (2a) dan karsinoma tidak berkeratin tidak berdiferensiasi (2b). (Chan *et al.*, 2005; Slootweg *and* Richardson, 2009; Thompson LDR, 2013).

Klasifikasi histologi KNF berdasarkan WHO tipe I, II dan III sudah dieliminasi. Telah dilaporkan adanya gambaran frekuensi dari berbagai subtype yang menunjukkan batasan kategori yang tidak selalu jelas (seperti KNF berkeratin dibandingkan yang tidak berkeratin dan KNF tidak berkeratin berdiferensiasi dibandingkan dengan yang tidak berdiferensiasi). Kesalahan pengambilan sampel juga merupakan masalah yang signifikan karena ukuran biopsi yang kecil dan pemantauan reproduksibilitas klasifikasi yang belum optimal. Proporsi

KNF berkeratin mungkin lebih tinggi di daerah insiden yang rendah dibandingkan daerah dengan insiden yang tinggi. Berdasarkan masalah di atas maka klasifikasi WHO baru tahun 2005 mempertahankan terminologi klasifikasi tahun 1991 dengan penambahan satu kategori yaitu karsinoma sel skuamosa basaloid (3) (Chan *et al.*, 2005).

Menurut penelitian di *Queen Elizabeth Hospital* Hongkong ditemukan 99% sub tipe karsinoma tidak berkeratin pada populasi yang tinggi insiden KNF. Demikian juga populasi dengan insiden KNF yang menengah di Tunisia ditemukan 92% sub tipe karsinoma tidak berkeratin (Chan *et al.*, 2005).

Karsinoma nasofaring merupakan tumor yang agresif sehingga penderita KNF mempunyai prognosis yang buruk. Hal ini disebabkan terlambatnya deteksi dini, kurangnya pemahaman mekanisme seluler, kurangnya penggunaan biomarker dan rendahnya respon terapi yang ada selama ini (Tulalamba *and* Janvilisri, 2012). Salah satu faktor elemen yang memediasi perilaku biologi KNF yaitu perubahan jalur sinyal tingkat intraseluler, seperti mekanisme sel dapat bertahan, bertumbuh dan metastasis (Tulalamba *and* Janvilisri, 2012). Prognosis yang buruk juga dihubungkan dengan stadium klinik yang lanjut, keterlibatan saraf kranial, gambaran histopatologik KNF sub tipe berkeratin (1) dan tidak ditemukannya virus Epstein Barr (Gale *and* Zidar, 2013). Angka harapan hidup pada KNF stadium I menunjukkan 72-90% tetapi pada stadium III dan IV menurun sampai 55-30%. Hal itu tergantung rekurensi atau metastasis (Tulalamba *and* Janvilisri, 2012). Angiogenesis merupakan proses fundamental pada pertumbuhan tumor, invasi dan metastasis (Folkman J, 2006; Roskoski R, 2007; Li *et al.*, 2008; Oh SH *et al.*, 2012; Troy JD *et al.*, 2013).

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang berasal dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Angiogenesis sangat penting untuk mengetahui progresifitas tumor (Roskoski, 2007; Li YH *et al.*, 2008; Oh SH *et al.*, 2012). Secara fisiologis, angiogenesis mempunyai peranan penting dalam penyembuhan luka dan siklus

reproduksi wanita sedangkan dalam kondisi patologis angiogenesis dibutuhkan pada proses pembentukan tumor padat dan proses metastasis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan penginduksi primer dari angiogenesis (Roskoski, 2007) dan menstimulasi angiogenesis dengan mengikat reseptor yang diekspresikan sel endotel yang berdekatan dengan tumor (Troy JD *et al.*, 2013).

Vascular endothelial growth factor merupakan faktor pertumbuhan angiogenik yang merupakan stimulan primer pada vaskularisasi tumor solid dan dihubungkan dengan pertumbuhan keganasan. Ekspresi kuat dari VEGF pada tumor dikaitkan dengan peningkatan angiogenesis, proliferasi dan metastasis (Folkman J, 2009). Data pada literatur menunjukkan bahwa penanda VEGF berguna untuk menentukan progresi tumor dan prognosis pada kebanyakan jenis kanker pada manusia (Roskoski, 2007). Ekspresi VEGF positif pada sitoplasma dan atau membran sel (Li *et al.*, 2008). Overekspresi VEGF menunjukkan prognosis yang buruk (Cho, 2007) dan dihubungkan dengan stadium tumor yang lanjut, metastasis kelenjar limfe dan meningkatnya risiko kematian (Troy JD *et al.*, 2013). Ekspresi VEGF pada sel-sel tumor distimulasi oleh *hypoxia-inducible transcription factor* (HIF), faktor pertumbuhan, hormon, sitokin, onkogen dan gen supresor tumor (Roskoski, 2007).

Vascular endothelial growth factor memainkan peran penting pada angiogenesis dan metastasis tumor. Hal ini tidak hanya penting bagi pasokan oksigen dan gizi serta proliferasi sel tumor tetapi juga mencerminkan potensi untuk invasi dan metastasis karena pembuluh mikro baru yang dihasilkan merupakan target inisiasi dari invasi sel tumor. *Vascular endothelial growth factor* juga penting untuk mengetahui *microvessel density* (MVD) tumor (Roskoski, 2007).

Microvessel density (densitas pembuluh mikro) digunakan untuk menilai progresi suatu tumor. *Microvessel density* yang tinggi atau meningkat dihubungkan dengan faktor prognosis yang buruk (Folkman J, 2009). Invasi dan metastasis pada KNF mempunyai

hubungan yang erat antara MVD dan ekspresi VEGF sehingga hal ini dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan metastasis pada pasien KNF (Wu HG *et al.*, 2000).

Overekspresi VEGF telah dihubungkan dengan progresifitas tumor dan prognosis yang buruk pada berbagai tumor. Menurut Guang Wu tahun 2000 (dikutip oleh Agulnik *and* Siu, 2005), MVD dan ekspresi VEGF meningkat pada KNF stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini. Salah satu studi di Cina dari 127 kasus KNF yang dilakukan pemeriksaan VEGF didapatkan nilai positif 66,9%, ditemukan ekspresi yang meningkat pada stadium lanjut, dihubungkan dengan adanya metastasis ke kelenjar limfe dan kasus rekurensi (Sha *and* He, 2006). Demikian juga dengan penelitian di Singapura didapatkan overekspresi VEGF 100% pada 42 kasus KNF (Soo *et al.*, 2005).

Saat ini, VEGF digunakan untuk kepentingan terapi (Lutzky *et al.*, 2008; Kurnianda J *et al.*, 2009). *Vascular endothelial growth factor* telah menjadi fokus utama dalam penelitian sebagai terapi target pada kanker dengan beberapa obat anti-VEGF (Hicklin *and* Ellis, 2005; Roskoski, 2007; Lutzky *et al.*, 2008). Berdasarkan hal-hal di atas maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan overekspresi VEGF dengan MVD pada KNF subtype tidak berkeratin di laboratorium Patologi Anatomi tahun 2012-2014.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “apakah terdapat hubungan antara overekspresi VEGF dengan MVD pada KNF subtype tidak berkeratin?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan overekspresi VEGF dengan MVD pada KNF subtype tidak berkeratin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran karakteristik umum dan KNF menurut sub tipe histopatologik WHO 2005.
2. Mengetahui overekspresi VEGF pada KNF sub tipe tidak berkeratin.
3. Mengetahui perbedaan overekspresi VEGF berdasarkan KNF sub tipe tidak berkeratin.
4. Mengetahui perbedaan MVD berdasarkan KNF sub tipe tidak berkeratin.
5. Mengetahui hubungan overekspresi VEGF dengan MVD pada KNF sub tipe tidak berkeratin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut pada KNF.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian KNF di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas khususnya dan Indonesia pada umumnya.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Memberikan landasan ilmiah bagi para klinisi dalam menentukan diagnosis dan pilihan terapi untuk pasien KNF.

