

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 . Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas epitel nasofaring. Etiologi tumor ganas ini bersifat multifaktorial, faktor etnik dan geografi mempengaruhi risiko penyakit ini.¹ Etiologi utama munculnya keganasan nasofaring selalu dihubungkan dengan faktor infeksi virus Epstein Barr, genetik dan lingkungan.²⁻⁴

Berdasarkan data epidemiologi, KNF dapat ditemukan diseluruh negara dimana insiden tertinggi terdapat di Cina bagian selatan khususnya di provinsi Guangdong dan sedikit ditemukan di Eropa dan Amerika Utara.⁵ Insiden di provinsi Guangdong pada pria mencapai 20-50 per 100.000 penduduk pertahun.¹ Pada suku Kanton di propinsi Guangdong dan daerah Guangxi mencapai lebih dari 50 per 100.000 penduduk pertahun.⁶ Insiden KNF di Amerika sebesar 1-2 kasus per 100.000 laki-laki dan 0,4 kasus per 100.000 perempuan.⁷

KNF banyak ditemukan di negara lain dan pada kelompok etnis tertentu seperti Cina, Asia Tenggara dan Afrika Utara.⁷ Indonesia termasuk salah satu negara dengan prevalensi penderita KNF yang tinggi di luar Cina.⁸ Insiden KNF di Indonesia oleh Jia dkk (2003) dikutip dari Hariwiyanto⁹ melaporkan sebesar 5,68 per 100.000 penduduk pertahun. Berdasarkan data registrasi histopatologi kanker di Indonesia tahun 2003 menunjukkan bahwa KNF menempati urutan pertama dari semua tumor ganas primer pada laki-laki dan urutan kedelapan pada perempuan.¹⁰ Insiden penderita KNF pada laki-laki sekitar 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita.¹¹

Sel epitel nasofaring adalah sel poligonal yang berukuran besar, nukleusnya berbentuk bundar atau oval dengan kromatin yang jarang dan nukleoli yang jelas. Sel-selnya seringkali dikacaukan oleh sel-sel limfoid pada nasofaring, yang menimbulkan istilah limfoepithelioma.¹² WHO pada tahun 1991 membuat klasifikasi KNF berdasarkan tipe histologis menjadi 3 kelompok: yakni karsinoma sel skuamosa berkeratin; karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi; karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin tidak berdiferensiasi.^{2,11-16} Pada tahun

2005 WHO membuat klasifikasi KNF terbaru menjadi: 1) Karsinoma sel skuamosa berkeratin, 2) Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi, 3) Karsinoma sel skuamosa basaloid.¹⁷

KNF berkeratin jarang terjadi pada daerah endemis, sebaliknya KNF tidak berkeratin sering pada daerah endemis dan berhubungan erat dengan infeksi *Epstein Barr Virus* (EBV).^{2,11-16} Karsinoma sel skuamosa berkeratin banyak ditemukan di Amerika Utara sedangkan di Cina bagian selatan sekitar 2%, karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi sekitar 12% ditemukan di Amerika Utara sedangkan di Cina Selatan hanya 3% dan karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin tidak berdiferensiasi merupakan tipe paling banyak ditemukan di Cina Selatan yaitu mencapai 95%.¹⁸ Berdasarkan data rekam medis RSUP dr. M. Djamil, Padang periode Juli 2010- Juni 2012 didapatkan 38 kasus karsinoma nasofaring dengan subtype terbanyak yaitu subtype tidak berkeratin tidak berdiferensiasi sebanyak 21 kasus, kemudian subtype tidak berkeratin berdiferensiasi sebanyak 16 kasus dan karsinoma sel skuamosa berkeratin sebanyak 1 kasus.¹⁹

Penderita KNF mempunyai prognosis yang buruk, hal ini disebabkan banyak faktor, seperti terlambatnya deteksi dini gejala klinis, kurangnya pemahaman mengenai mekanisme seluler, kurangnya penggunaan biomarker dan rendahnya respon terapi yang ada selama ini.²⁰ Salah satu faktor elemen terpenting untuk dapat mempelajari perilaku biologis KNF yaitu memahami jalur sinyal yang terbentuk pada tingkat intraseluler, seperti mekanisme KNF dapat bertahan, tumbuh dan metastasis. Perkembangan penelitian biomolekuler jalur sinyal KNF masih sedikit dibandingkan dengan penelitian molekuler pada keganasan payudara, kolorektal serta keganasan kepala dan leher umumnya.¹⁴

Terdapat beberapa jalur sinyal proses keganasan KNF, salah satunya yaitu ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). EGFR adalah reseptor tirosin kinase yang sering terekspresi pada epitel tumor. Pada tumor ganas nasofaring reseptor ini dapat meningkat dengan pemeriksaan biomolekuler.²¹ Aktivasi EGFR memberikan sinyal akan terjadinya peningkatan proliferasi sel, angiogenesis dan penurunan proses apoptosis.²² Peningkatan ekspresi EGFR juga berhubungan dengan beratnya stadium tumor seperti ukuran tumor, keterlibatan

kelenjar getah bening dan metastasis jauh sehingga berhubungan dengan prognosis.²³⁻²⁶

Prabowo dkk²⁷ melaporkan bahwa tidak semua KNF subtype tidak berkeratin tidak berdiferensiasi menunjukkan EGFR positif melalui pemeriksaan imunohistokimia, hanya sekitar 70% didapatkan hasil EGFR positif sedangkan sisanya EGFR negatif. Pada penelitian tersebut juga dibandingkan ekspresi EGFR berdasarkan stadium III dan IV, didapatkan pada penelitian tersebut bahwa seluruh KNF stadium III dengan tipe histologis tidak berkeratin tidak berdiferensiasi menunjukkan EGFR negatif, sedangkan pada stadium IV dengan tipe histologis yang sama didapatkan seluruhnya dengan EGFR positif. Wang dkk²⁰ mendapatkan EGFR positif sebanyak 39 (70,9%) dari 55 kasus KNF yang diperiksa secara imunohistokimia, sedangkan EGFR negatif sebesar 29,1% kasus. Chua dkk²⁸ mendapatkan ekspresi EGFR positif menggunakan metode imunohistokimia pada hasil biopsi penderita KNF sebanyak 89%, sedangkan EGFR negatif sebesar 11%. Chua dkk menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara ekspresi EGFR dengan stadium tumor nasofaring, ukuran tumor, pembesaran kelenjar getah bening, metastasis organ jauh, umur dan jenis kelamin. Sheen dkk²⁹ mendapatkan EGFR positif sebanyak 73,3% pada semua subtype histologis KNF yang ditelitinya, terdiri dari karsinoma sel skuamosa berkeratin sebanyak 6 kasus, karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi 8 kasus dan karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin tidak berdiferensiasi 27 kasus.

Dalam dua dekade terakhir, EGFR merupakan reseptor pertama sebagai terapi target pada terapi kanker dengan beberapa macam bentuk obat anti-EGFR yang dapat digunakan secara klinik. Beberapa penelitian terbaru mencoba mempelajari dan mengerti mekanisme aktivasi dan fungsi reseptor ini, sehingga dapat ditemukan adanya ekspresi EGFR, yang nantinya dapat ditemukan obat anti-EGFR sebagai terapi target keganasan.²¹ Sampai saat ini belum ada penelitian di RSUP Dr. M. Djamil, Padang yang meneliti ekspresi EGFR pada penderita KNF.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian ini adalah bagaimana perbedaan ekspresi EGFR pada

karsinoma nasofaring sub tipe tidak berkeratin berdiferensiasi dengan tidak berdiferensiasi.

1.3. Hipotesis

Terdapat perbedaan ekspresi EGFR karsinoma nasofaring sub tipe karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi dengan tidak berdiferensiasi.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui ekspresi EGFR pada karsinoma nasofaring sub tipe tidak berkeratin berdiferensiasi dengan tidak berdiferensiasi.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi EGFR pada KNF sub tipe tidak berkeratin berdiferensiasi.
2. Mengetahui ekspresi EGFR pada KNF sub tipe tidak berkeratin tidak berdiferensiasi.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi EGFR antara KNF sub tipe tidak berkeratin berdiferensiasi dengan tidak berdiferensiasi.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Bidang Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian ekspresi EGFR pada penderita karsinoma nasofaring.

1.5.2. Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekuler penderita karsinoma nasofaring di RSUP. Dr. M.Djamil, Padang, selain itu dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pemahaman mengenai karsinoma nasofaring. Manfaat lain penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian EGFR karsinoma nasofaring secara menyeluruh di Indonesia.

1.5.3. Bidang Pelayanan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu masukan bagi praktisi dalam tatalaksana yang tepat pada kasus karsinoma nasofaring khususnya dalam hal pemberian terapi target penderita karsinoma nasofaring berdasarkan ekspresi EGFR.

