

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian kanker nasofaring terus meningkat tajam dalam satu dekade. World Health Organization (WHO) dari data *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) tahun 2020 menyebutkan kanker nasofaring menduduki peringkat ke-22 dari seluruh kanker di dunia. Benua Asia terutama di daerah Cina Tenggara menjadi daerah insiden tertinggi (85,2%) untuk kejadian kanker nasofaring diikuti dengan benua Afrika (8,9%), benua Eropa (3,7%) dan benua Amerika (2%). *Internasional Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2020 menyatakan insiden kanker nasofaring 3/100.000 berasal dari China dan 0,4/100.000 berasal dari populasi Kaukasian (Chang *et al*, 2021; Yuan *et al*, 2023). Kasus baru kanker nasofaring di dunia tahun 2020 ditemukan sebesar 133.354 kasus dengan angka kematian yang terus meningkat sebesar 80.000 setiap tahun. Kanker nasofaring ditemukan lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita dengan rasio 2:1 dan 60% pasien berusia antara 25-60 tahun dengan puncak antara 40-49 tahun (Chen *et al*, 2019; Korkmaz *et al*, 2022).

Indonesia menjadi peringkat ke tujuh terbanyak kejadian kanker nasofaring. Kasus baru kanker nasofaring di Indonesia menurut WHO berdasarkan data Globocan tahun 2020 sebanyak 19.943 kasus dengan angka kematian sebesar 13.399 kasus pertahun. Insiden kanker nasofaring di Indonesia sebesar 8,3/100.000 untuk pria dan 3/100.000 untuk wanita (Farhat, 2020; Nagalli, 2022). Penelitian kanker nasofaring di Medan menyebutkan kelompok

usia terbanyak kasus kanker nasofaring antara 50 hingga 59 tahun (29,1%) (Suta *et al*, 2019). Penelitian Faiza tahun 2016 di RSUP Dr. M. Djamil Padang, didapatkan 44 kasus kanker nasofaring pada pria sebesar 52,27% dan wanita sebesar 47,72%.

Epstein-Barr Virus (EBV) menjadi penyebab terbanyak kanker nasofaring. *Epstein-Barr Virus* berkontribusi sebesar 95% pada kanker nasofaring di daerah endemik. Kanker terkait EBV mencakup berbagai perubahan struktural dan epigenetik dari sel epitel nasofaring. Sel yang terinfeksi EBV mendorong perubahan populasi sel klonal epitel nasofaring yang normal menjadi lesi premaligna dan kanker invasif (Wu *et al*, 2018; Bauer *et al*, 2021).

Biopsi merupakan pemeriksaan *gold standard* kanker nasofaring namun bersifat invasif. Biopsi berguna dalam penentuan jenis keganasan dan derajat diferensiasi. Biopsi sangat bergantung kepada besar jaringan, lokasi tumor, keahlian klinisi dan kemampuan interpretasi hasil. Faktor tersebut berperan dalam pemeriksaan biopsi pada kanker nasofaring (Arslan *et al*, 2019; AMC, 2022).

Pemeriksaan terhadap EBV dapat dilakukan melalui pemeriksaan molekuler dan pemeriksaan serologi. Pemeriksaan molekuler menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) dengan menilai kadar DNA EBV dan *microRNA* (miRNA). Pemeriksaan serologi menilai antibodi terhadap *viral capsid antigen* (VCA) imunoglobulin A (IgA) EBV, *early antigen* (EA) IgA, *epstein-barr nuclear antigen 1* (EBNA-1) IgA, dan Rta IgA yang digunakan untuk diagnosis kanker nasofaring (Romdhoni, 2021; Zhang *et al*, 2023).

Polymerase chain reaction memiliki sensitivitas yang tinggi. Lima belas penelitian mengenai DNA EBV menunjukkan sensitivitas PCR antara 53%-96%.

Hal ini disebabkan karena perbedaan desain dan prosedur pengujian PCR, metode ekstraksi serta nilai *cut-off* (Kim *et al*, 2017). Beberapa penelitian menunjukkan tidak semua DNA EBV pada pasien kanker nasofaring dapat terdeteksi di sirkulasi. Pemeriksaan DNA EBV dalam penelitian Chen *et al* tahun 2021 menyebutkan PCR tidak cocok untuk penanda tumor karena hanya 21,8% kasus kanker nasofaring dengan seropositif yang terdeteksi melalui DNA EBV.

Penilaian terhadap keberadaan EBV dilakukan dengan pemeriksaan serologis seperti pemeriksaan antibodi terhadap *viral capsid antigen* (VCA) imunoglobulin A (IgA) EBV yang digunakan untuk penanda tumor kanker nasofaring. Pemeriksaan anti-VCA IgA EBV merupakan metode non-invasif dengan menggunakan sampel darah dan menjadi salah satu penanda tumor yang semakin diperhitungkan dalam penegakan diagnosis kanker nasofaring. *Viral capsid antigen* merupakan protein kompleks yang terdiri dari protein non struktural, diekspresikan saat fase litik pada replikasi virus dan berikatan dengan imunoglobulin A membentuk antibodi spesifik yaitu anti-VCA. Infiltrasi sel limfosit pada kanker nasofaring berkontribusi terhadap peningkatan ukuran tumor primer dan kadar antibodi VCA IgA EBV. Beberapa literatur menyatakan peningkatan kadar anti-VCA IgA EBV pada kanker nasofaring dapat dipengaruhi oleh onset klinis dan stadium tumor (Romdhoni, 2021; Zhang *et al*, 2023).

Penelitian Chen *et al*. tahun 2017 di China pada 258 pasien dengan kanker nasofaring, mendapatkan nilai rerata anti-VCA IgA EBV yaitu 6,24 (3,15). Penelitian ini menggunakan nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV 1,6 dan mendapatkan nilai *area under curve* (AUC) sebesar 0,969 (95% CI), sensitivitas 93% dan spesifisitas 92,4%. Gao *et al*. tahun 2017 di China meneliti pada 200

pasien (154 pria dan 46 wanita) kanker nasofaring dan didapatkan nilai rerata anti-VCA IgA EBV yaitu 4,8 (2,20). Nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV pada penelitian ini menggunakan 1,561 dan didapatkan nilai AUC sebesar 0,942 (95% CI), sensitivitas 87,9% dan spesifisitas 86%.

Yu *et al.* tahun 2020 di China meneliti 47 pasien (37 pria dan 10 wanita) dengan diagnosis kanker nasofaring dan didapatkan nilai rerata anti-VCA IgA EBV sebesar 5,8 (2,45). Penelitian ini menggunakan *cut-off* anti-VCA IgA EBV >1 dan mendapatkan nilai AUC sebesar 0,759 (95% CI), sensitivitas 57,4% dan spesifisitas 94,3%. Penelitian Rao *et al.* tahun 2020 di China meneliti pada 554 pasien (397 pria dan 157 wanita) kanker nasofaring, didapatkan nilai rerata anti-VCA IgA EBV yaitu 6,5 (2,5). Penelitian ini menggunakan nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV 1,194 dan mendapatkan nilai AUC sebesar 0,947 (95% CI), sensitivitas 91,25% dan spesifisitasnya 84,06%.

Penelitian Ye *et al.* tahun 2021 di China pada 113 pasien (72 pria dan 41 wanita) dengan kanker nasofaring mendapatkan nilai rerata anti-VCA IgA EBV yaitu 4,459 (2,43). Penelitian ini menggunakan nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV 1,84 dan mendapatkan nilai AUC sebesar 0,841 (95% CI), sensitivitas 76,5% dan spesifisitasnya 68,8%.

Kejadian kanker nasofaring terus meningkat namun penatalaksanaan belum optimal. Hal ini disebabkan karena pasien datang pada stadium lanjut, saat sudah ditemukan benjolan pada leher, gangguan saraf atau metastasis jauh yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Lebih dari 80% keberhasilan pengobatan terjadi pada stadium awal namun sulit dikenali akibat manifestasi

klinis yang tidak khas dan mirip dengan gejala infeksi saluran napas atas (PNPK, 2017).

Data tingkat kelangsungan hidup pasien kanker nasofaring dalam lima tahun cukup rendah. Berdasarkan investigasi dan data statistik dari Rumah Sakit Zhongshan di China menyatakan *survival* lima tahun kanker nasofaring stadium IV hanya 67,2% sedangkan pada stadium I mencapai 100% (PNPK, 2017; Yuan *et al*, 2023).

Dibutuhkan cara dalam mendiagnostik kanker nasofaring dengan menggunakan penanda tumor yang bersifat non-invasif salah satunya anti-VCA IgA EBV. Nilai sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda serta terbatas penelitian mengenai peran anti-VCA IgA EBV sebagai penanda tumor kanker nasofaring di Indonesia khususnya di Sumatera Barat menjadi latar belakang peneliti untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang diatas dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapakah rerata nilai anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif pada pasien kanker nasofaring?
2. Berapakah nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif pada pasien kanker nasofaring?
3. Berapakah nilai diagnostik (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif sebagai penanda tumor kanker nasofaring?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis nilai diagnostik anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif sebagai penanda tumor kanker nasofaring.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif pada pasien kanker nasofaring.
2. Mengetahui nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif pada pasien kanker nasofaring.
3. Menganalisis nilai diagnostik (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif sebagai penanda tumor kanker nasofaring.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Memberikan nilai diagnostik (sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* dan *negative predictive value*) anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif sebagai penanda tumor pada kanker nasofaring.

1.4.2 Bagi Klinisi

Pemeriksaan penanda tumor anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif dapat digunakan oleh klinisi sebagai pemeriksaan non-invasif untuk penatalaksanaan kanker nasofaring.

1.4.3 Bagi Institusi

Memberikan nilai *cut-off* anti-VCA IgA EBV semi-kuantitatif untuk laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang dan pemanfaatan pemeriksaan anti-VCA IgA EBV untuk penatalaksanaan yang lebih baik pada kanker nasofaring.

