

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Insiden kanker kepala dan leher berada di urutan ke-tujuh dari seluruh kanker yang paling sering ditemukan di dunia yaitu sekitar 5% dari seluruh kasus kanker dengan angka kematian yang tinggi di negara berkembang.<sup>1</sup> Insiden global sekitar 800.000 kasus baru dengan angka kematian mencapai sekitar 400.000 jiwa pada tahun 2018.<sup>2</sup>

Pada negara berkembang, kanker kepala dan leher merupakan salah satu kanker terbanyak terutama di Asia. Estimasi data menunjukkan bahwa insiden seluruh kanker kepala dan leher di Indonesia tahun 2018 adalah 27.790 pasien baru dengan prevalensi 72.821.<sup>3</sup> Kanker ini tiga kali lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.<sup>1</sup>

Epidemiologi karsinoma sel skuamosa (KSS) kepala dan leher telah berubah secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir. Faktor risiko utama dalam transformasi keganasan pada daerah kepala dan leher meliputi paparan terhadap tembakau (perokok aktif atau pasif) serta konsumsi alkohol yang memiliki efek sinergis.<sup>4</sup> Perubahan ini berupa penurunan insiden KSS kepala dan leher yang diakibatkan rokok sedangkan insiden KSS berkaitan dengan *human papillomavirus* (HPV) mengalami kenaikan yang drastis.<sup>5</sup>

Sebuah penelitian meta analisis menunjukkan bahwa prevalensi KSS kepala dan leher yang berhubungan dengan infeksi HPV sekitar 25% dengan proporsi terbanyak berasal dari lokasi orofaring.<sup>6</sup> Karsinoma sel skuamosa dengan HPV positif memiliki korelasi yang kuat dengan luaran pasien yang lebih baik.

Hal itu meliputi prognosis yang lebih baik berupa penurunan angka kekambuhan serta angka kematian jika dibandingkan dengan HPV negatif.<sup>7</sup>

Ekspresi lebih dari protein 16 (p16) telah dilaporkan berhubungan dengan infeksi HPV dan protein ini telah digunakan sebagai *biomarker* prediktif untuk HPV tipe risiko tinggi.<sup>8</sup> Meskipun peningkatan ekspresi p16 tidak selalu eksklusif disebabkan oleh infeksi HPV akan tetapi pemeriksaan imunohistokimia (IHK) p16 telah ditetapkan sebagai penanda pengganti adanya infeksi HPV pada KSS kepala dan leher.<sup>9</sup> Protein 16 memiliki peran yang sama sebagai faktor prognostik baik pada KSS orofaring maupun non-orofaring.<sup>10</sup>

Protein 16 merupakan *cyclin dependent kinase inhibitor* (CDKI) yang mengontrol umpan balik negatif terhadap siklus sel. Protein ini mengurangi laju siklus sel dengan menginaktivasi kompleks *cyclin-protein kinase* yang spesifik seperti *cyclin-dependent kinases* (CDK) tipe D1 (CCND1), CDK4, dan CDK6.<sup>11</sup> Adanya alterasi pada protein ini akan menyebabkan terjadi gangguan pada siklus sel menjadi tidak terkontrol. Saat ini pemeriksaan imunohistokimia protein 16 (p16) menjadi salah satu faktor prognostik yang dapat mempengaruhi terapi serta luaran pasien KSS kepala dan leher.<sup>12</sup>

Pada patogenesis KSS kepala dan leher terdapat perbedaan alterasi pada p16 yang dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Inaktivasi p16 dapat terjadi melalui kombinasi *promoter hypermethylation*, *gene mutation*, dan *loss of heterozygosity* (LOH). Sekitar 80% KSS kepala dan leher terdapat LOH pada kromosom 9p21, tempat gen yang mengkode p16.<sup>13</sup> Hilang atau berkurangnya ekspresi p16 merupakan tahap awal terjadinya perubahan keganasan pada KSS kepala dan leher.<sup>11</sup> Sedangkan pada sepertiga kasus KSS kepala dan leher

didapatkan adanya peningkatan ekspresi dari p16.<sup>12</sup> Keadaan ini berkaitan erat pada KSS kepala dan leher yang disebabkan oleh HPV.<sup>14</sup> Virus ini mengandung dua onkogen yaitu E6 dan E7 yang menginaktivasi protein 53 (p53) dan protein retinoblastoma (pRb) sehingga menyebabkan gangguan dalam regulasi sel pada sel yang terinfeksi. Kedua onkoprotein ini mengakibatkan *upregulation* dari p16 dengan hilangnya kontrol balik negatif sehingga akumulasinya berkaitan dengan adanya infeksi HPV.<sup>15</sup>

Adanya perbedaan ekspresi p16 pada KSS kepala dan leher memberikan simpulan bahwa terdapat perbedaan entitas serta karakteristik klinikopatologik KSS kepala dan leher. Sebuah penelitian oleh Ralli M *et al.*, menganalisis mengenai hubungan ekspresi p16 dengan gambaran klinikopatologik pasien KSS kepala dan leher menyebutkan bahwa ekspresi lebih dari p16 lebih banyak ditemukan pada pasien tidak merokok dan minum alkohol, berhubungan kuat dengan banyaknya partner seksual, derajat histopatologik yang buruk serta peningkatan metastasis ke KGB.<sup>16</sup> Pada penelitian Ampur O.Y *et al.*, didapatkan hasil bahwa ekspresi p16 memiliki hubungan yang kuat dengan derajat histopatologik tumor pada KSS di rongga mulut dimana ekspresi lebih dari p16 dihubungkan dengan derajat histopatologik tumor yang buruk.<sup>17</sup>

Diagnosis KSS kepala dan leher ditegakkan secara histopatologik. Gambaran mikroskopik KSS dinilai dengan melihat adanya pertumbuhan invasif dan diferensiasi skuamosa. Gambaran invasif ditandai dengan rusaknya membran basal dan pertumbuhan sel tumor membentuk struktur pulau-pulau, lembaran atau sel tunggal yang diskohesif pada stroma di bawah epitel. Diferensiasi skuamosa

ditandai dengan adanya jembatan interseluler dan/atau keratinisasi dengan pembentukan mutiara keratin.<sup>18</sup>

Derajat diferensiasi histopatologik adalah tingkat diferensiasi secara kuantitatif dengan menggunakan kriteria histologi. Penderajatan KSS secara histopatologik dibagi menjadi KSS dengan diferensiasi baik, sedang, buruk dan tidak berdiferensiasi berdasarkan kriteria derajat diferensiasi, polimorfisme sel dan pleomorfisme inti serta aktivitas mitosis.<sup>19</sup> Dalam diagnosis KSS, informasi derajat histopatologik penting dicantumkan karena merupakan salah satu faktor prognosis histopatologik yang dihubungkan dengan luaran pasien.<sup>18</sup> Selain itu, derajat histopatologik merupakan salah satu faktor prediktor yang signifikan terhadap angka rekurensi tumor dan *locoregional failure* (LRF).<sup>20</sup>

Angka lima tahun ketahanan hidup pasien dengan KSS kepala dan leher masih dibawah 50%. Sebagian besar kematian KSS kepala dan leher disebabkan oleh tingginya angka rekurensi lokoregional. Mayoritas pasien dengan rekurensi regional atau metastase merupakan indikasi terapi paliatif. Salah satu faktor yang mempengaruhi rekurensi lokal adalah adanya pertumbuhan tumor perineural.<sup>21</sup> Ada dua bentuk pertumbuhan tumor perineural yaitu invasi perineural (IPN) dan *perineural spread* (PNS). Invasi perineural adalah proses berjalannya sel kanker menuju serabut saraf dan biasanya dihubungkan dengan serabut saraf yang kecil. Gambaran IPN hanya bisa dievaluasi melalui pemeriksaan histopatologik dan tidak bisa dideteksi dengan pemeriksaan pencitraan.<sup>22</sup> Sedangkan PNS adalah sel tumor yang telah bermigrasi dari lokasi primer, berjalan sepanjang serabut saraf dan dapat dilihat dengan pemeriksaan pencitraan.<sup>23</sup>

Daerah kepala dan leher merupakan tempat yang memiliki banyak jaringan serabut saraf dan KSS kepala dan leher merupakan salah satu kanker yang memiliki kecenderungan yang tinggi untuk terjadinya IPN.<sup>21,22</sup> Sekitar 40-60% KSS kepala dan leher ditemukan adanya IPN yang dapat dinilai secara histopatologik.<sup>21,24</sup> Invasi perineural dihubungkan dengan prognosis yang buruk meliputi peningkatan risiko untuk rekurensi lokal meskipun dengan reseksi bedah yang komplis (dengan batas sayatan bebas tumor), metastasis ke KGB regional dan angka ketahanan hidup yang lebih buruk.<sup>18</sup> Adanya laporan IPN dapat mempengaruhi prognosis dan penting dikonfirmasi untuk pilihan terapi bagi pasien berupa radioterapi dan atau dengan diseksi elektif KGB.<sup>25</sup>

Invasi perineural merupakan salah satu rute yang unik dalam proses sel kanker untuk menginvasi dan bermetastasis ke jaringan di sekitarnya. Proses ini dapat bersamaan dan bisa juga berdiri sendiri ketika tidak adanya invasi melalui pembuluh darah atau limfe.<sup>26</sup> Proses terjadinya IPN masih belum banyak diketahui dan melibatkan berbagai macam faktor meliputi *the perineural niche*. Sebuah kondisi yang dibentuk oleh sel-sel neuron, sel penunjang, sel inflamasi yang direkrut, ekstraseluler matriks yang terganggu, pembuluh darah, sitokin serta komponen imun yang menjadi latar belakang kanker.<sup>26</sup>

Disamping fungsi utama p16 sebagai regulator siklus sel, protein ini juga memiliki peran dalam proses lainnya seperti apoptosis, invasi sel dan angiogenesis. Ekspresi lebih p16 telah diamati terdapat pada sel-sel tumor *invasive front* beberapa jenis kanker.<sup>27</sup> Hal ini dihubungkan dengan molekul yang berperan dalam invasi sel kanker seperti *the  $\gamma$ 2 chain of laminin 5* dan *b-catenin*.<sup>28</sup>

Pada penelitian *invitro* yang dilakukan oleh Fahraeus dan Lane, didapatkan bahwa p16 memiliki peran dalam regulasi *matrix-dependent cell migration*.<sup>28</sup>

Protein 16 juga dihubungkan dengan proses angiogenesis dan apoptosis. Pada penelitian Dok R *et al.*, secara *invitro* didapatkan bahwa p16 meregulasi potensi invasif serta metastatik sel KSS kepala dan leher dengan mengganggu proses angiogenesis.<sup>29</sup> Diduga p16 berperan dalam *downregulation vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada berbagai *cell line* serta inhibisi angiogenesis pada *malignant glioma*.<sup>28</sup>

Berbagai peranan p16 dalam meregulasi berbagai molekul ini memungkinkan terdapat hubungan antara ekspresi p16 dengan kejadian IPN pada KSS kepala dan leher. Penelitian mengenai hubungan ekspresi p16 dengan derajat histopatologik dan IPN pasien KSS kepala dan leher belum pernah dilakukan di Sumatera Barat. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan antara ekspresi p16 dengan derajat histopatologik dan invasi perineural pada KSS kepala dan leher.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian adalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah karakteristik klinikopatologik pasien KSS kepala dan leher?
2. Apakah terdapat hubungan ekspresi p16 dengan derajat histopatologik pada KSS kepala dan leher?
3. Apakah terdapat hubungan ekspresi p16 dengan invasi perineural pada KSS kepala dan leher?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi p16 dengan derajat histopatologik dan invasi perineural pada KSS kepala dan leher.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologik KSS kepala dan leher.
2. Menganalisis hubungan ekspresi p16 dengan derajat histopatologik pada KSS kepala dan leher.
3. Menganalisis hubungan ekspresi p16 dengan invasi perineural pada KSS kepala dan leher.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat untuk Peneliti**

Meningkatkan kemampuan peneliti dalam mendiagnosis KSS kepala dan leher, menilai ekspresi p16 melalui pewarnaan IHC serta menulis penelitian.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

1. Menambah wawasan tentang peranan p16 dalam karsinogenesis KSS kepala dan leher.
2. Meningkatkan pemahaman tentang hubungan ekspresi p16 dengan gambaran klinikopatologik KSS kepala dan leher.

#### **1.4.3 Manfaat untuk Klinisi**

Memberi masukan bagi klinisi mengenai pentingnya pemeriksaan serta mengetahui hubungan ekspresi IHC p16 dengan beberapa gambaran

klินิกopatologik pasien KSS kepala dan leher terkait dengan diagnosis dan prognosis pasien.

#### **1.4.4 Manfaat untuk Institusi**

Menjadi data dasar mengenai ekspresi p16 pada KSS kepala dan leher di Bagian Patologi Anatomi yang berada di wilayah Sumatera Barat.

