

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari mukosa nasofaring.¹ Secara anatomi nasofaring dimulai dari posterior koana dan meluas sepanjang tepi bebas palatum mole.² Berdasarkan *Global Burden Cancer* (Globocan) 2018, terdapat 129.079 kasus baru dengan jumlah kematian 72.987 kasus. Angka ini mengalami peningkatan dibandingkan data Globocan tahun 2012, yaitu 87.000 kasus baru nasofaring dengan 51.000 kematian.^{3,4} KNF 2-3 kali lebih sering terjadi pada laki-laki dari pada wanita. Insidensi usia puncak antara 40 hingga 60 tahun. KNF lebih sering terjadi di negara-negara Asia Tenggara. Lima negara dengan insidensi tertinggi di dunia yaitu Cina, Indonesia, Vietnam, India dan Malaysia.⁵

Di Indonesia, dari seluruh kanker kepala dan leher, kanker nasofaring menunjukkan entitas yang berbeda secara epidemiologi, manifestasi klinis, *marker* biologi, faktor risiko, dan faktor prognostik. KNF menempati urutan ke-4 kanker tersering di Indonesia setelah kanker payudara, serviks dan paru. Angka kejadian KNF di Indonesia cukup tinggi, yaitu sekitar 4,7 kasus baru per tahun per 100.000 penduduk atau diperkirakan sekitar 7000-8000 kasus per tahun di seluruh Indonesia.^{6,7} Tercatat 1121 kasus KNF di Rumah Sakit (RS) Dr. Ciptomangunkusumo dari tahun 1996 hingga tahun 2005.⁸ Data dari Kementerian Kesehatan, kanker nasofaring di RS Dharmais menempati urutan ke-9 pada tahun 2011 dengan 99 kasus baru dan 30 kematian.⁹ Di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 493 kasus pada tahun 2016.³ Di Pekanbaru jumlah kasus nasofaring yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi yaitu 199 kasus dari tahun 2009 hingga 2013.¹⁰ Jumlah kasus KNF RSUP Dr. M. Djamil Padang sendiri mengalami peningkatan. Selama periode Juni 2010 sampai dengan Juli 2013 didapatkan sebanyak 44 kasus KNF yang dikonfirmasi melalui hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi.¹¹ Lalu data 3 tahun terakhir yaitu, 29 kasus baru KNF pada tahun 2017, 37 kasus baru KNF pada tahun 2018 dan 32 kasus baru KNF pada tahun 2019.

Penegakan diagnosis dini cukup sulit karena lokasi tumor yang tersembunyi. Seperti kasus KNF terdiagnosis pada stadium dini, namun sisanya terdiagnosis pada stadium lanjut.¹² Goh¹³ menyebutkan bahwa 60-90% kasus KNF dengan metastasis lokoregional dan 5-11% pasien KNF terdiagnosis dengan metastasis jauh. *Survival rate* pada stadium I dan II mendekati 95% dan sekitar 50% pada stadium III dan IV.¹⁴ KNF lebih sering terjadi pada laki-laki dari pada wanita dengan insidensi 3:1. Keterlambatan diagnosis menyebabkan terlambatnya pengobatan.^{5,8} Untuk itu, deteksi dini merupakan salah satu tindakan yang paling efektif. Selain itu, biomarker yang sensitif dan spesifik diharapkan dapat digunakan sebagai skrining pada pasien dengan risiko tinggi yang tidak menunjukkan gejala awal. Sejauh ini sejumlah penanda molekuler sudah diidentifikasi untuk mendiagnosis tumor dengan berbagai derajat sensitivitas dan spesifisitas.^{15,16}

Sitokin merupakan molekul yang mempengaruhi aktifitas, pertumbuhan dan diferensiasi beberapa sel target. Sitokin diproduksi oleh berbagai sel yang merupakan grup heterogen polipeptida kecil yang larut atau glikoprotein yang mendorong terjadinya pertumbuhan, diferensiasi dan aktivasi sel normal. Sitokin memiliki aktivitas pro inflamasi, anti inflamasi dan aktivitas immunosupresif pada lingkungan mikro. Selain itu sitokin berperan pada regulasi, *signaling* dan menginduksi interaksi seluler, apoptosis, resistensi *host*, hematopoietik, dan respon imunologis diantara banyak respon lainnya.¹⁷ Proses transformasi malignansi pada lingkungan mikro diyakini berkaitan dengan perubahan respon terhadap stimulasi sitokin. Sel imun merupakan sumber utama sitokin tapi masih banyak sel yang mampu memproduksi sitokin dan yang paling penting fungsi sitokin sebagai komunikasi antara sel dan jaringan. Sitokin yang menonjol pada kanker kepala dan leher adalah sitokin interleukin (IL) IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 *Granulocyte- Macrophage Colony- Stimulating Factor* (GM-CSF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan Prostaglandin E-2 (PGE-2).¹⁸ Level sitokin berkorelasi dengan karakteristik tumor, seperti klasifikasi tumor, ukuran kelenjar getah bening (KGB) dan informasi lainnya bagi klinisi untuk menilai prognosis, respon pengobatan dan kecenderungan metastasis.¹⁹

Interleukin 6 merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam patogenesis kanker kepala dan leher yang merupakan sebagai salah satu tanda dalam inflamasi terkait malignansi. Sekresi IL-6 pada lingkungan mikro tumor, pada satu sisi sebagai pertahanan imun untuk menyerang tumor, namun pada sisi lainnya mendorong proliferasi sel tumor saat terjadi aktivasi sinyal transduser dan aktivator transkripsi *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT-3).²⁰ Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa IL-6 meningkat pada kanker kepala dan leher karena produksi yang berlebihan pada lingkungan mikro tumor. Refleksinya berupa peningkatan level IL-6 pada darah sebagai karakteristik biologis tumor. Begitu juga pada KNF, diketahui bahwa terjadi peningkatan level IL-6 pada plasma penderita KNF yang mencerminkan progresifitas tumor dan konsentrasi IL-6 meningkat pada plasma pasien KNF stadium lanjut dibandingkan pada kontrol.²¹

Terdapat korelasi antara IL-6, virus Epstein Barr (VEB) dan STAT-3 pada KNF dimana IL-6 berperan sebagai protein regulator.^{22,23} Selanjutnya IL-6 akan memediasi berbagai efek pada KNF seperti angiogenesis, migrasi, invasi sel tumor, pertumbuhan dan proliferasi.^{24,25} Menurunnya level sitokin IL-6 berkaitan dengan respon terapi, sementara itu meningkatnya level sitokin berkaitan dengan progresifitas kanker dan rekurensi.¹⁸

Saat ini beberapa obat-obatan yang bekerja untuk menghambat sinyal IL-6 sudah mulai dikembangkan. Siltuximab dan Tocilizumab merupakan obat penghambat sinyal IL-6 yang sudah disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* pada *Castleman's disease* dan artritis reumatoid. Pada kanker kepala dan leher, penggunaan Pembrolizumab dan Nivolumab merupakan terapi target yang sedang dikembangkan di tahap *clinical trial* fase III.^{26,27}

Sejak lama sudah diperkirakan bahwa terdapat dampak substansial dan interaktif antara kanker dan sel stroma dalam menciptakan lingkungan mikro tumor untuk proses tumorigenesis.^{28,29} Inflamasi pada lingkungan mikro berkaitan dengan malignansi pada tumor.^{30,31} Mantovani dkk, seperti yang dikutip Lippitz³⁰ menyebutkan bahwa terdapat bukti inflamasi yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker dan secara langsung berkaitan dengan inflamasi lingkungan mikro sehingga penting untuk mendeteksi sitokin pro inflamasi pada studi

mengenai kanker.³⁰ Sampel darah tepi dari pasien KNF berisi berbagai produk yang dihasilkan tumor, termasuk sitokin IL-6. Produk ini mewakili sumber potensial biomarker untuk menilai agresifitas tumor.²⁹ IL-6 terlibat dalam rekrutmen neutrofil, migrasi dan proliferasi limfosit T terhadap jaringan yang terkena. *Resident fibroblast* memproduksi *matrix metalloproteinase* (MMP) setelah distimulasi oleh IL-6 dan mendegradasi matriks ekstraseluler. Di samping diferensiasi limfosit B menjadi imunoglobulin yang memproduksi sel plasma, IL-6 juga mempromosikan diferensiasi dan aktivasi sel T. Sebagai tambahan terdapat hubungan yang positif antara konsentrasi IL-6 dan ukuran tumor, stadium tumor atau progresifitas penyakit pada kanker nasofaring.³⁰

Peningkatan level IL-6 berkaitan dengan prognosis buruk yang berkorelasi dengan stadium dan rekurensi keganasan pada kepala dan leher.²⁰ Selain itu Elhabashy³² menyimpulkan bahwa terdapat korelasi IL-6 dengan sub tipe KNF dimana kadar IL-6 paling tinggi ditemukan pada karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi. Hubungan antara kadar IL-6 dengan kondisi klinis pasien keganasan memungkinkan untuk *follow up* jangka panjang pasien dengan instrumen non invasif dan potensial digunakan untuk menilai efek terapi.³⁰ Jin³³ menerangkan bahwa kadar plasma IL-6 meningkat signifikan pada pasien KNF yang mungkin merupakan biomarker penting pada perkembangan KNF. Gourzones²⁹ menyebutkan bahwa pemeriksaan sitokin pada darah yang merupakan produk tumor akan membantu diagnosis dini, penilaian awal agresifitas tumor dan mengevaluasi respon pengobatan. Selain itu diperlukan pengembangan tumor marker untuk deteksi dini yang dapat dipercaya, non invasif, dan efektif secara biaya.¹⁴

Karsinoma nasofaring selain spesifik secara geografis, juga spesifik secara etnik. Etnik tertentu memiliki kecenderungan untuk menderita KNF.⁸ Di Cina, insidensi KNF paling tinggi pada etnik Kanton sedangkan pada etnik Hokkien-Teochiu dan Hakka insidensinya cukup rendah. Perbedaan insidensi pada dua etnik tersebut diduga berhubungan dengan faktor genetik, akan tetapi faktor infeksi dan lingkungan tidak bisa ditingkirkan.⁵ Insidensi KNF di Amerika tinggi pada etnik Kaukasia dibandingkan dengan etnik Afro Amerika dan Hispanis.³⁴ Wee³⁵ menjelaskan bahwa rerata insidensi KNF pada etnik Bidayah di

Kalimantan adalah 29,4 per 100.000 (pria) dan 10,6 per 100.000 (wanita). Di Makassar, KNF paling banyak ditemukan pada Suku Bugis (63,89%).³⁶ Munir³⁷ menyebutkan bahwa KNF ditemukan pada 5 kelompok suku di RS H. Adam Malik dimana suku yang paling banyak menderita KNF adalah suku Batak, yaitu 46,7% dari 30 kasus. Minangkabau sendiri merupakan salah satu etnik di Indonesia yang berasal dari bangsa Deutro Melayu yang merupakan famili Austronesia yang datang sekitar tahun 500 SM. Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa KNF sering terjadi pada famili Austronesia.^{35,38} Sumatera Barat merupakan daerah yang menjadi pemukiman utama dari Suku Minangkabau.

Beberapa penelitian mengenai KNF pada etnik Minangkabau pernah dilakukan, seperti Rahman³⁹ yang menyimpulkan bahwa terdapat hubungan DNA VEB dan alel *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-DRB1*11 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau dan Sari⁴⁰ yang meneliti mengenai hubungan alel HLA A*11 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau menyimpulkan bahwa alel HLA-A*11 positif ditemukan pada sebagian besar responden KNF etnik Minangkabau. Sementara itu, belum adanya penelitian mengenai hubungan IL-6 dengan KNF pada etnik Minangkabau merupakan alasan diperlukannya penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara IL-6 dengan KNF pada etnik Minangkabau?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara IL-6 dengan KNF pada etnik Minangkabau

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara IL-6 dengan KNF pada etnik Minangkabau

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan IL-6 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau

2. Mengetahui hubungan IL-6 dengan status tumor primer KNF pada etnik Minangkabau
3. Mengetahui hubungan IL-6 dengan status KGB regional KNF pada etnik Minangkabau
4. Mengetahui hubungan IL-6 dengan sub tipe patologi KNF pada etnik Minangkabau
5. Mengetahui hubungan IL-6 dengan stadium KNF pada etnik Minangkabau

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian IL-6 pada penderita KNF etnik Minangkabau.

1.5.2 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekuler mengenai IL-6 pada penderita KNF etnik Minangkabau. Selain itu, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan kepustakaan dalam meningkatkan pemahaman mengenai KNF.

1.5.3 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam mengembangkan modalitas terapi bagi penderita KNF etnik Minangkabau