

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring.<sup>1,2</sup> Keganasan ini jarang terjadi di seluruh dunia, tetapi endemik pada populasi tertentu, seperti Cina bagian selatan, Asia Tenggara, Arktika, Timur Tengah dan Afrika Utara.<sup>3-6</sup> Secara global, KNF dilaporkan sebanyak 86.500 kasus per tahun dan menyebabkan 50.000 kematian setiap tahunnya. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2008 melaporkan lebih dari 80% pasien KNF berada di Asia.<sup>7</sup> Insiden paling tinggi ditemukan di provinsi Guangdong (20–50 per 100.000 orang).<sup>8</sup> Penduduk Jepang, Korea dan populasi barat memiliki angka insiden tahunan kurang dari 1 kasus per 100.000.<sup>3,9</sup>

Indonesia termasuk salah satu negara dengan prevalensi KNF yang cukup tinggi.<sup>10</sup> Di Indonesia KNF menempati urutan keempat setelah kanker servik, payudara dan kulit. Akan tetapi dari keseluruhan karsinoma kepala dan leher KNF menempati urutan pertama dengan angka kejadian 6,2/100.000 penduduk dan perkiraan 12.000 kasus pertahun.<sup>9</sup> Salehiniya<sup>11</sup> melakukan studi epidemiologi KNF di seluruh dunia mendapatkan bahwa insiden KNF di Indonesia pada tahun 2012 sebanyak 13.084 kasus dengan 7.391 kematian. Di RSUP Dr.M.Djamil Padang,KNF termasuk keganasan yang banyak ditemukan. Pada tahun 2006-2008 di Sumatera Barat berdasarkan data Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas didapatkan 45 kasus yang didiagnosis KNF.<sup>10</sup> Berdasarkan data rekam medik di RSUP Dr.M.Djamil Padang selama Juni 2010 sampai Juli 2013 didapatkan 44 kasus baru KNF.<sup>12</sup>

Patogenesis KNF berhubungan erat dengan infeksi virus, genetik dan faktor lingkungan. Pasien KNF kebanyakan terdiagnosis pada stadium lanjut, bahkan sering dengan metastasis kelenjar limfe. Adanya metastasis jauh dan rekurensi menyebabkan kendala untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien KNF<sup>13</sup>, karena itu dibutuhkan suatu pengobatan efektif. Saat ini, radioterapi atau kemo-radioterapi merupakan pengobatan yang diberikan pada pasien KNF.<sup>9</sup>

*Cell-mediated immunity* mempunyai peranan penting terhadap pertumbuhan dan perkembangan kanker, banyak penelitian dilakukan untuk memprediksi adanya

hubungan penting antara *immune checkpoints Programmed Death-1* (PD-1) dan *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) dengan kanker.<sup>14</sup> *Immune checkpoint* adalah pengatur sistem imun tubuh. Jalur ini sangat penting untuk *self-tolerance* dalam mencegah kerusakan jaringan tubuh akibat sistem imun yang menyerang tanpa pandang bulu. Beberapa kanker dapat melindungi diri dari respon imun dengan menstimulasi target *immune checkpoint*.<sup>15</sup>

Ekspresi PD-1/PD-L1 oleh tumor dan *Tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) berhubungan dengan kerusakan fungsi sel T efektor (produksi sitokin dan efikasi sel T sitotoksik dalam melawan sel tumor) dan prognosis buruk pada beberapa jenis tumor. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan ekspresi PD-L1 pada KNF dan berhubungan dengan prognosis yang buruk, tetapi Lee dkk<sup>16</sup> mendapatkan peningkatan ekspresi PD-L1 hanya terjadi pada 25% (26 dari 104 pasien) pasien KNF dan penelitian ini juga menunjukkan adanya korelasi positif antara ekspresi PD-L1 dengan angka *progression-free survival* (PFS) dan *locoregional failure-free survival* (LRFSS) yang lebih baik. Chan dkk seperti yang dikutip oleh Zheng dkk<sup>17</sup> melaporkan bahwa *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS) tidak berkorelasi dengan ekspresi PD-L1 pada 161 pasien KNF. Pada penelitian Li dkk<sup>18</sup>, ekspresi PD-L1 terdeteksi melalui pemeriksaan imunohistokimia (IHK) pada 71% dari 120 pasien KNF. Ekspresi PD-L1 lebih tinggi secara signifikan berhubungan dengan stadium tumor. Ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada stadium IV dibanding stadium I-III. Pada penelitian Zhou<sup>19</sup> juga ditemukan ekspresi PD-L1 yang lebih tinggi pada pasien KNF stadium lanjut (III-IV) sebanyak 74,3% dibanding stadium awal (I-II). Sedangkan pada penelitian Hsu<sup>20</sup> didapatkan bahwa ekspresi PD-L1 pada KNF tidak berhubungan dengan *clinicopathological* pasien, seperti usia, jenis kelamin, stadium tumor dan *staging* TNM. Di sisi lain, perkembangan penelitian mengenai *checkpoint blocking antibodies* terhadap PD-1 dan PD-L1 menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk imunoterapi kanker.<sup>15</sup> Oleh karena itu ekspresi PD-L1 pada KNF masih perlu diteliti lebih jauh. Sampai saat ini belum ada penelitian ekspresi PD-L1 pada pasien KNF di RSUP Dr. M Djamil Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah yang akan diteliti adalah bagaimanakah perbedaan ekspresi PD-L1 antara stadium awal dengan stadium lanjut pada KNF di RSUP Dr. M Djamil Padang.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan ekspresi PD-L1 antara stadium awal dengan stadium lanjut pada KNF di RSUP Dr. M Djamil Padang.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui ekspresi PD-L1 pada KNF stadium awal dan stadium lanjut di RSUP Dr. M Djamil Padang.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ekspresi PD-L1 pada KNF stadium awal.
2. Mengetahui ekspresi PD-L1 pada KNF stadium lanjut.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi PD-L1 antara stadium awal dengan stadium lanjut pada KNF di RSUP Dr. M Djamil Padang.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bidang Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian ekspresi PD-L1 pada penderita KNF.

### **1.5.2 Bidang Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekular penderita KNF di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Selain itu dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pemahaman mengenai KNF. Manfaat lain dapat digunakan sebagai dasar penelitian PD-L1 KNF secara menyeluruh di Indonesia.

### 1.5.3 Bidang Pelayanan

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu masukan bagi praktisi dalam tatalaksana yang tepat pada kasus KNF khususnya dalam pemberian terapi target penderita KNF berdasarkan ekspresi PD-L1.

