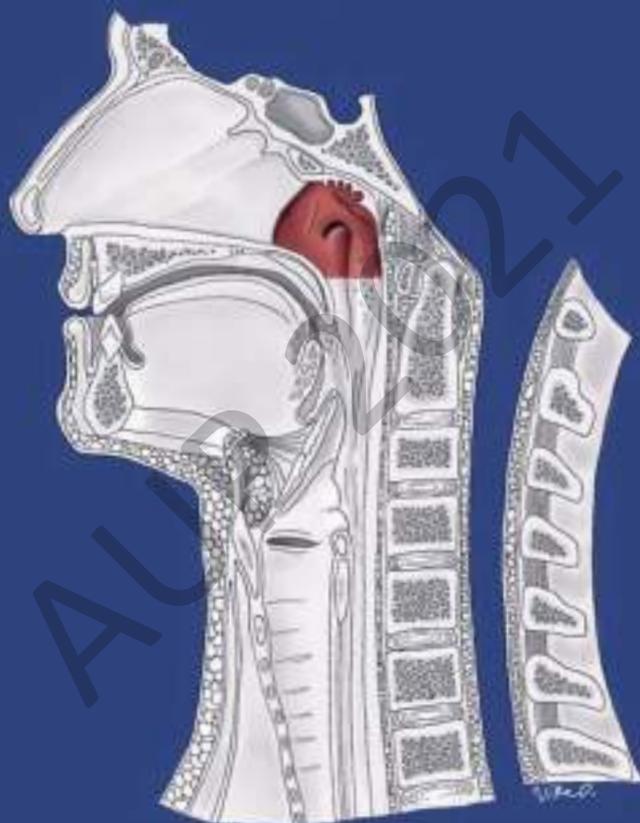




BUNGA RAMPAI
KARSINOMA NASOFARING
Diagnosis dan Terapi Terkini



Achmad Chusnu Romdhoni

EDITOR
Widodo Ario Kentjono

BUNGA RAMPAI
KARSINOMA NASOFARING
Diagnosis dan Terapi Terkini

AUP 2021

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/ atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/ atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

BUNGA RAMPAI
KARSINOMA NASOFARING
Diagnosis dan Terapi Terkini

Achmad Chusnu Romdhoni

EDITOR

Widodo Ario Kentjono



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

BUNGA RAMPAI KARSINOMA NASOFARING DIAGNOSIS DAN TERAPI TERKINI

Penulis: Achmad Chusnu Romdhoni

Editor: Widodo Ario Kentjono

ISBN 978-602-473-684-2

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful)

AUP (1042/03.21 - OC396/12.20)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Kontributor

- ❖ Achmad Chusnu Romdhoni
- ❖ Angie Rennatha A.S.
- ❖ Deksa Muhammad Nurfitriani Widiastu
- ❖ Elvi Syahrina Fiorisa
- ❖ Indah Asmara Gustarini
- ❖ Elida Mustikaningtyas
- ❖ Serafika Permoni Putri Manyakori
- ❖ Faizal Rachma
- ❖ Dionisia Vidya Paramita
- ❖ Muhammad Noer Shoffi
- ❖ Ira Rahma
- ❖ Dimas Adityawardhana
- ❖ Ristra Ramadhani
- ❖ Jordan Fahmi

AUP 2021

KATA PENGANTAR

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Marilah sejenak kita panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT. atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga "Bunga Rampai Karsinoma Nasofaring" tahun 2020 hasil karya dari Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS ini dapat disusun dengan baik dan diterbitkan.

Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga menyambut baik penerbitan bunga rampai ini, diharapkan semua mahasiswa program Pendidikan Dokter Spesialis THT-KL dapat memperoleh pengetahuan, wawasan, dan informasi tentang karsinoma nasofaring yang *up to date* melalui kumpulan artikel ini karena diulas secara mendalam, lengkap dan disesuaikan dengan perkembangan terkini. Kumpulan artikel dalam bunga rampai edisi pertama ini dirangkum dengan bahasa yang mudah

dipahami sehingga diharapkan mampu menambah wawasan tentang karsinoma nasofaring dalam aspek yang lebih luas.

Akhir kata, atas nama Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga menyampaikan penghargaan kepada penulis dan ucapan terima kasih kepada editor, kontributor, tim penyusun, serta semua pihak terkait atas partisipasinya sehingga “Bunga Rampai Karsinoma Nasofaring” tahun 2020 ini dapat diterbitkan. Semoga buku ini bermanfaat bagi pembaca, khususnya di bidang kedokteran.

Wassalamu’alaikum Wr. Wb.

Surabaya, Juli 2020

Dekan

Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)

KATA PENGANTAR

Ketua PERHATI-KL Jatim Utara

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga telah diterbitkan “Bunga Rampai Karsinoma Nasofaring” edisi pertama tahun 2020 ini. Saya sebagai Ketua PERHATI-KL Cabang Jawa Timur Utara menyambut baik dengan terbitnya buku ini, yang nantinya sangat berguna sebagai acuan dokter Sp.THT-KL dalam menjalankan tugas keprofesiannya. Karsinoma nasofaring merupakan keganasan di daerah kepala leher yang paling sering ditemukan dalam praktik sehari-hari dokter Sp.THT-KL, sehingga buku ini akan sangat membantu dalam penatalaksanaan yang tepat dan benar. Sebagai tenaga medis yang profesional kita harus selalu mengikuti perkembangan masalah Kesehatan khususnya di bidang penyakit-penyakit THT-KL termasuk keganasan.

Saya mengucapkan selamat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada tim penyusun yang diketuai oleh Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS. Semoga Buku ini memberi manfaat yang sebesar-besarnya bagi para pembaca dan akan diikuti dengan terbitnya edisi-edisi berikutnya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surabaya, Juli 2020
Ketua PERHATI-KL JATIM UTARA

Dwi Reno Pawarti, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

AUP 2021

KATA PENGANTAR

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Buku “Bunga Rampai Karsinoma Nasofaring” ini ditulis oleh Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS yang merupakan Staf Dosen/Dokter pada Departemen/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Buku ini adalah salah satu upaya untuk menyimpan karya-karya ilmiah dari seorang staf pendidik sehingga diharapkan dapat diakses dengan mudah oleh semua pihak yang memerlukan sebagai sumber keilmuan dan informasi segala hal tentang karsinoma nasofaring.

Keberanian dan kegemaran menulis karya ilmiah bagi tenaga pendidik sangat diperlukan, dari menulis seorang Dosen dituntut untuk selalu meningkatkan kualitas diri dengan referensi jurnal-jurnal mutakhir dan melakukan penelitian-penelitian yang sangat berguna untuk kemajuan dan pengembangan ilmunya. Saya berharap Staf dokter/

dosen membiasakan menulis makalah-makalah tentang pengalamannya menghadapi penderita-penderita yang sulit dan istimewa agar pengalaman tersebut dapat dicontoh dan dipelajari teman sejawat lainnya.

Akhir kata, saya mengucapkan “SELAMAT” kepada Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS atas selesainya buku ini. Semoga bermanfaat bagi kita semua.

Surabaya, 27 Juli 2020

Ketua Departemen/SMF I. Kes. T.H.T.K.L FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo

Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

AUP 2021

Prakata

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga Bunga Rampai Karsinoma Nasofaring tahun 2020 telah dapat diselesaikan. Bunga rampai ini merupakan edisi pertama yang dapat digunakan sebagai pedoman bagi pembaca yang notabene adalah mahasiswa bidang kesehatan, khususnya mahasiswa program pendidikan dokter spesialis THT-KL, maupun jenjang pendidikan kedokteran lainnya. Bunga rampai ini diharapkan mampu untuk menambah wawasan tentang Karsinoma Nasofaring dalam aspek yang lebih luas, mulai dari diagnosis hingga terapi sesuai dengan perkembangan penelitian dan garis pedoman terkini yang dirangkum dengan bahasa yang mudah dipahami. Bunga rampai ini menghadirkan penjelasan mengenai KNF secara lengkap dan mendalam di Indonesia, serta akan diperbarui secara periodik.

Terima kasih kami sampaikan kepada Prof. Dr. Widodo Ario Kentjono, dr., Sp.THT-KL(K) selaku editor, Angie Rennatha A.S, dr., Sp.THT-KL; Deksa Muhammad Nurfitriani Widiastu, dr., Sp.THT-KL; Elvi Syahrina Fiorisa, dr., Sp.THT-KL; Indah Asmara Gustarini, dr., Sp.THT-KL; Elida Mustikaningtyas, dr., Sp.THT-KL; Serafika Permoni Putri Manyakori, dr., Sp.THT-KL; Faizal Rachman, dr., Sp.THT-KL; Dionisia Vidya Paramita, dr., Sp.THT-KL; Muhammad Noer Shoffi, dr., Sp.THT-KL; Ira Rahma, dr., Sp.THT-KL; Dimas Adityawardhana, dr., Sp.THT-KL; Ristra Ramadhani, dr., dan Jordan Fahmi, dr., serta semua pihak yang telah ikut membantu dalam proses penyempurnaan dan penyelesaian buku ini.

Kami menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam buku ini. Untuk itu, kritik dan saran terhadap penyempurnaan buku ini sangat diharapkan. Semoga buku ini dapat memberi manfaat bagi pembaca, khususnya di bidang kedokteran, dan bagi semua pihak yang membutuhkan.

Surabaya, Juli 2020

Ketua

Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

Daftar isi

Kontributor	v
Kata Pengantar.....	vii
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya	vii
Kata Pengantar Ketua PERHATI-KL Jatim Utara	ix
Kata Pengantar Ketua Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya	xi
Prakata	xiii
BAB 1 _ ETIOPATOGENESIS KARSINOMA NASOFARING.....	1
Pendahuluan	1
Definisi Karsinoma Nasofaring.....	2

Etiopatogenesis	5
Ringkasan	14
Referensi	14
BAB 2 _ EFEK NYERI TUMOR GANAS KEPALA DAN LEHER.....	17
Pendahuluan	17
Definisi Nyeri.....	18
Klasifikasi Nyeri.....	19
Derajat Nyeri	20
Patofisiologi Nyeri.....	21
Tata Laksana Nyeri Tumor Ganas pada Kepala-Leher .	28
Ringkasan	36
Referensi	36
BAB 3 _ PERAN IMUNOGLOBULIN A ANTI <i>EARLY ANTIGEN VIRUS</i>	
 EPSTEIN-BARR PADA PENDERITA KARSINOMA	
 NASOFARING	39
Pendahuluan	39
Virus Epstein-Barr.....	41
Patogenesis	42
Peranan Immunoglobulin A Anti-EA EBV	47
Ringkasan.....	50
Referensi	51
BAB 4 _ EKSPRESI <i>EPIDERMAL GROWTH FACTOR</i> DAN VOLUME	
 TUMOR PRIMER KARSINOMA NASOFARING	55
Pendahuluan	55
Volume Tumor Primer	56
Epidermal Growth Factor.....	57
Hubungan Ekspresi EGFR dengan Besar Tumor	
Primer KNF	60
Referensi	66

BAB 5 _ STEM CELL PADA KARSINOMA NASOFARING.....	69
Pendahuluan	69
Stem Cell	70
Cancer Stem Cell.....	73
<i>Cancer Stem Cell</i> pada Karsinoma Nasofaring	78
Ringkasan	86
Referensi	86
BAB 6 _ PERAN CISPLATIN PADA TERAPI KARSINOMA NASOFARING.	89
Pendahuluan	89
Tata Laksana Karsinoma Nasofaring	90
Cisplatin.....	91
Peran Cisplatin pada Karsinoma Nasofaring.....	93
Ringkasan	96
Referensi	97
BAB 7 _ KEMORADIOTERAPI KONKUREN CISPLATIN PADA KARSINOMA NASOFARING	99
Pendahuluan	99
Radioterapi	100
Kemoradioterapi Konkuren	105
Ringkasan	110
Referensi	111
BAB 8 _ MEKANISME KERJA CISPLATIN PADA SEL KANKER.....	115
Pendahuluan	115
Siklus Sel.....	116
Karsinogenesis	119
Cisplatin.....	121
Ringkasan	130
Referensi	131

BAB 9 _ PERAN CISPLATIN PADA KEJADIAN SENESCENCE SEL KANKER	135
Pendahuluan	135
Kerusakan Sel	136
Senescence	138
Peran Cisplatin pada Kejadian <i>Senescence</i> Sel Kanker ..	141
Ringkasan	145
Referensi	146
BAB 10 _ TERAPI FOTODINAMIK PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING RT4N0M0 PASCA KEMORADIASI	147
Pendahuluan	147
Laporan Kasus	148
Pembahasan.....	153
Ringkasan	159
Referensi	160
BAB 11 _ EFEK SAMPING RADIOTERAPI PADA REGIO ORAL PENDERITA KARSINOMA NASOFARING	163
Pendahuluan	163
Radioterapi pada Karsinoma Nasofaring	164
Efek Samping Radioterapi Regio Oral pada Penderita KNF.....	167
Tata Laksana.....	174
Ringkasan	176
Referensi	177
INDEKS	179

Daftar Gambar, dan Tabel

Gambar 1.1	Histologi karsinoma nasofaring	3
Gambar 1.2	Lokasi predileksi KNF.....	4
Gambar 1.3	Proses karsinogenesis.....	5
Gambar 1.4	Virus <i>Epstein-Barr</i> (EBV)	9
Gambar 1.5	Proses infeksi virus <i>Epstein-Barr</i>	10
Gambar 2.1	Anatomi nosiseptor	23
Gambar 2.2	Jalur nyeri spinal dan supraspinal	27
Gambar 2.3	WHO <i>analgesic ladder</i>	31
Gambar 3.1	Struktur <i>Virus Epstein-Barr</i>	41
Gambar 3.2	Gen laten EBV	43
Gambar 3.3	<i>Open-reading frames</i> (ORFs) protein laten EBV	43
Gambar 3.4	Patogenesis EBV	46
Gambar 3.5	Tumorigenesis KNF	48

Gambar 5.1	<i>Embryonic stem cell</i>	71
Gambar 5.2	<i>Adult stem cell</i>	71
Gambar 5.3	<i>Stem cell niche</i>	73
Gambar 5.4	Mutasi pada <i>stem cell</i> , sel progenitor dan sel yang terdiferensiasi.....	75
Gambar 5.5	Jalur Notch, Hh, Wnt.....	76
Gambar 5.6	Perbandingan <i>niche stem cell</i> dan <i>niche cancer stem cell</i>	77
Gambar 5.7	Siklus sel normal	79
Gambar 5.8	Regulasi apoptosis	79
Gambar 5.9	<i>Immunofluorescence</i> CD44	80
Gambar 5.10	Mekanisme yang mendasari resistansi CSC terhadap radio dan kemoterapi	82
Gambar 5.11	Pengaruh radioterapi terhadap DNA	83
Gambar 5.12	Pengaruh kemoterapi terhadap DNA.....	85
Gambar 6.1	Struktur cisplatin	92
Gambar 6.2	Reaksi pembentukan ikatan dan hidrolisis DNA .	93
Gambar 6.3	Respons seluler pada cisplatin.....	95
Gambar 6.4	Peran protein p53 dan p16 dalam menghambat laju siklus sel.....	96
Gambar 7.1	Reaksi yang merusak DNA sel kanker	102
Gambar 7.2	Kematian sel kanker pada pemberian radioterapi	103
Gambar 7.3	CT- <i>planning</i> potongan aksial.....	104
Gambar 7.4	Volume target radioterapi	108
Gambar 7.5	Mekanisme kerja cisplatin sebagai <i>sensitizer</i>	109
Gambar 8.1	Alur onkogenik dan <i>tumor suppressor</i>	117
Gambar 8.2	Alur <i>senescence</i> -krisis karena pemendekan telomer	118
Gambar 8.3	Mekanisme resistansi cisplatin	127
Gambar 8.4	Peningkatan ekspresi dari transporter ABC pada sel kanker	127
Gambar 9.1	Efek stress terhadap sel.....	136
Gambar 9.2	Sel <i>senescence</i> dengan pewarnaan X- <i>gal</i> terlihat berwarna biru	140
Gambar 9.3	Mekanisme <i>senescence</i> pada fibroblas normal.....	141

Gambar 9.4	Mekanisme <i>senescence</i> pada tumor.....	144
Gambar 10.1	Tn. G dengan KNF rT4N0M0.....	149
Gambar 10.2	CT- <i>scan</i> Tn. G sebelum pemberian PDT.....	150
Gambar 10.3	Pemeriksaan FOL 20 Maret 2013	151
Gambar 10.4	Pemeriksaan FOL (10/06/2013), dan Pemeriksaan FOL (09/10/2013)	151
Gambar 10.5	Pemeriksaan CT- <i>scan</i> Tn. G pasca pemberian PDT (19/05/2014)	152
Gambar 10.6	Pemeriksaan NE tanggal 16 Juni 2014	153
Gambar 10.7	Prinsip kerja PDT	156
Gambar. 10.8	(a) Alat aplikator nasofaring (b) Skema iluminasi (c) Cara insersi aplikator ke nasofaring	157
Gambar 10.9	Pemberian PDT	158
Gambar 11.1	Mukositis pada bagian bukal.....	168
Gambar 11.2	<i>Xerostomia</i> pada lidah.....	170
Gambar 11.3	Kandidiasis oral	171
Gambar 11.4	Karies gigi akibat radiasi	172
Gambar 11.5	Osteoradionekrosis.....	174
Tabel 2.1	Karakteristik serat saraf aferen primer	23
Tabel 2.2	Dosis <i>acetaminophen</i> dan selektif NSAID.....	32
Tabel 9.1	Perbedaan apoptosis dan nekrosis.....	139
Tabel 11.1	Respons Kanker terhadap radioterapi.....	167
Tabel 11.2	Skala keparahan mukositis menurut WHO.....	169

AUP 2021

Etiopatogenesis Karsinoma Nasofaring

Angie Rennatha A.S, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF), disebut juga sebagai tumor kanton (*Canton tumor*), didefinisikan sebagai keganasan yang timbul dari kriptas dan mukosa atau epitel pada permukaan nasofaring.^{1,2} Cina merupakan negara dengan kasus KNF tertinggi di dunia yaitu sekitar 80%.^{1,3} KNF juga merupakan jenis tumor terbanyak pada kepala dan leher di Indonesia. Sebanyak 623 kasus baru KNF dilaporkan selama kurun waktu 2000–2001 oleh poliklinik onkologi berdasarkan data dari laboratorium Patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.⁴

Karsinoma nasofaring umumnya menyerang populasi berusia 30-60 tahun (75–90%) meskipun juga dapat terjadi pada segala usia. Pria lebih banyak menderita penyakit ini dibandingkan wanita dengan proporsi

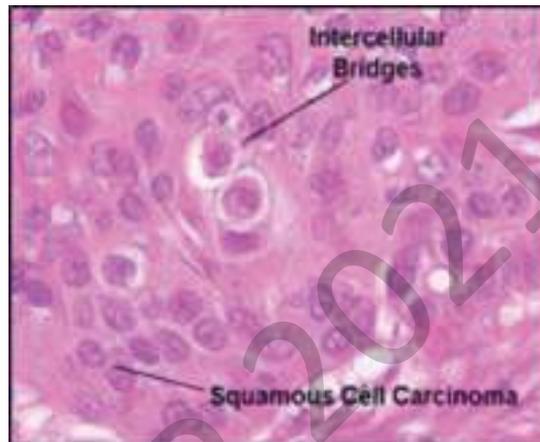
2:1 hingga 3:1.^{1,2} KNF merupakan penyakit multifaktorial, dan proses karsinogenesisnya terdiri dari banyak tahap. Etiologi KNF belum dapat dipastikan hingga saat ini.¹ Virus Epstein-Barr (EB) dianggap sebagai etiologi utama KNF, dengan faktor pendukung berupa genetik dan bahan karsinogenik dari lingkungan. Meskipun tidak semua individu yang terinfeksi virus Epstein-Barr akan berkembang menjadi penyakit, namun virus ini hampir dapat dipastikan menjadi penyebab karsinoma nasofaring.^{1,2,3} Berbagai data mendukung adanya dugaan predisposisi genetik, yaitu tingginya angka kejadian pada populasi di Cina bagian Selatan yang juga lebih tinggi dibandingkan orang kulit putih dalam pengamatan lebih lanjut, setidaknya pada generasi pertama.² Faktor lainnya yang menyebabkan KNF yaitu bahan karsinogen, yang terdapat di ikan asin, daging panggang, udara, rokok, dan asap yaitu nitrosamin.^{1,3}

DEFINISI KARSINOMA NASOFARING

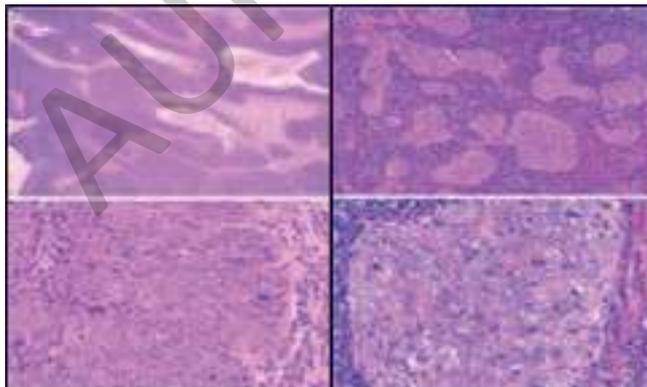
Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari kriptas dan epitel atau mukosa pada nasofaring.¹ Ada tiga jenis KNF berdasarkan bentuk histologi yaitu karsinoma sel skuamosa yang berkeratinisasi, karsinoma tidak berkeratinisasi dan karsinoma tidak berdiferensiasi.^{2,5} Pada karsinoma sel skuamosa yang berkeratinisasi didapatkan jembatan interseluler dengan keratin yang terlihat dengan mikroskop cahaya (Gambar 1.1a).^{2,5,6} Pada karsinoma tidak berkeratinisasi jika dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya ditemukan tanda diferensiasi tanpa gambaran keratin (Gambar 1.1b).^{2,5,6} Sel pada karsinoma yang tidak berdiferensiasi berinti vesikuler, nukleolus menonjol dan dinding tidak tegas, dan tumor cenderung berbentuk (Gambar 1.1c).^{2,5,6} Dinding lateral nasofaring yaitu di resesus faringeus dan dinding supero-posterior merupakan lokasi predileksi KNF, sedangkan pada dinding dasar sangat jarang ditemukan (Gambar 1.2).^{1,2,7}

Angka kejadian KNF di beberapa negara bervariasi. Pada sebagian besar negara di dunia, angka kejadian KNF tergolong jarang yaitu kurang dari 1/100.000 penduduk/tahun.³ Angka kejadian di Cina dan Hongkong

merupakan yang tertinggi. Menurut estimasi WHO, sekitar 80% dari kasus KNF di dunia terjadi di Cina. KNF di Cina paling banyak ditemukan di provinsi Guangdong yaitu di Cina bagian selatan dengan angka kejadian 30 hingga 50/100.000 penduduk/tahun. Pada ras Mongoloid di Cina, KNF merupakan tumor ganas yang tersering yaitu sekitar 18-25% dari seluruh keganasan di tubuh. Di Hongkong dilaporkan bahwa angka kejadian KNF sebesar 20 per 100.000 penduduk per tahun.



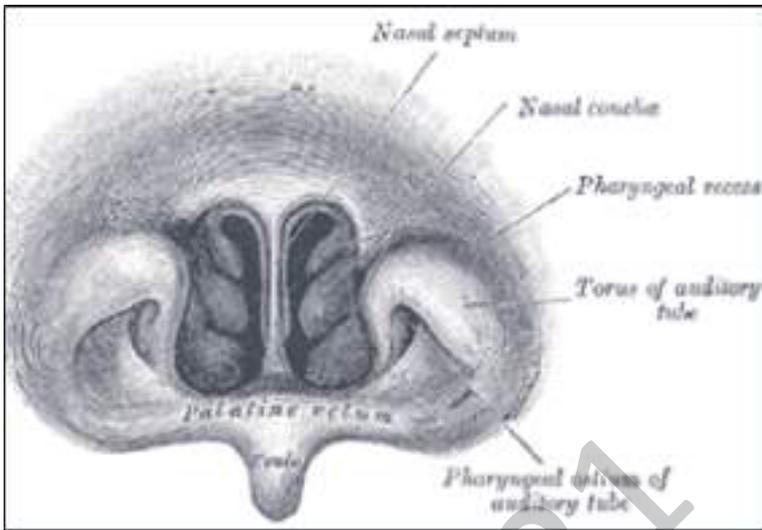
(a)



(b)

(c)

Gambar 1.1 Histologi karsinoma nasofaring: (a) Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi; (b) Karsinoma non keratinisasi; (c) Karsinoma tidak berdiferensiasi.⁶



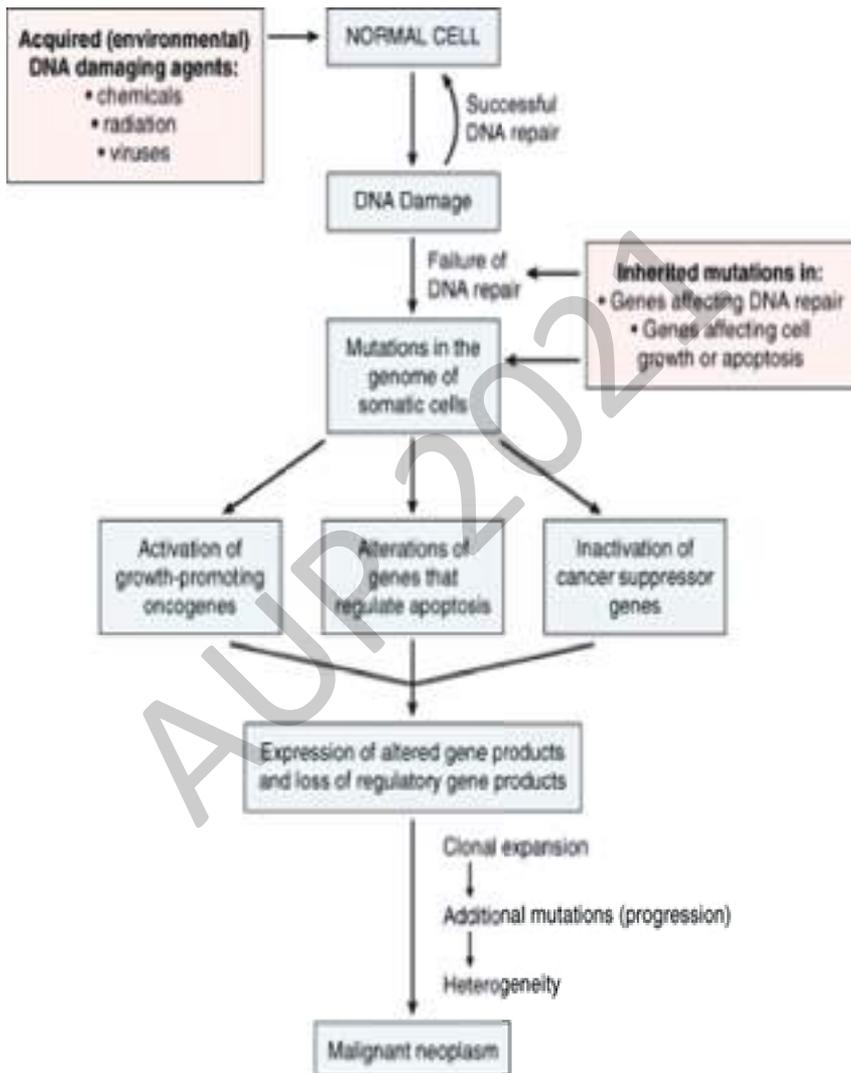
Gambar 1.2 Lokasi predileksi KNF.⁷

Bukti epidemiologi lain adalah angka kejadian KNF ini di Singapura. Persentase terbesar terdapat pada masyarakat Tionghoa yaitu 18,5/100.000 penduduk, kemudian Melayu sekitar 6,5/100.000 penduduk dan terakhir Hindustan berkisar 0,5/100.000 penduduk. KNF sangat jarang ditemukan di Amerika Utara dan Eropa yang masyarakatnya adalah ras Kaukasoid di mana penderita KNF hanya terdapat 1 hingga 3/100.000 penduduk per tahun.^{3,4} KNF juga merupakan jenis tumor terbanyak pada kepala dan leher di Indonesia dan urutan ke empat dari keganasan di seluruh tubuh. Prevalensi KNF di Indonesia sebesar 4,7/100.000 penduduk/tahun.³

Penelitian yang dilakukan bagian THT-KL RSUP H. Adam Malik didapati 160 kasus tumor ganas dalam kurun waktu 1991-1996 dengan 94 kasus (58,81%) diantaranya merupakan KNF. Bagian THT-KL FKUI-RSCM Jakarta melaporkan sejumlah kasus keganasan di bidang THT-KL selama tahun 1990-2001, disebutkan jumlah KNF sebanyak 1247 kasus (62,13%). Sebanyak 623 kasus baru KNF dilaporkan selama kurun waktu 2000-2001 oleh poliklinik onkologi berdasarkan data dari laboratorium Patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dengan persentase laki-laki dan perempuan yaitu 2:1.^{4,8}

ETIOPATOGENESIS

Sampai saat ini, proses terjadinya neoplasma seperti halnya pada KNF belum diketahui secara pasti, hanya merupakan suatu hipotesis dan adanya faktor pendukung atau risiko terjadinya kanker (Gambar 1.3).^{1,9}

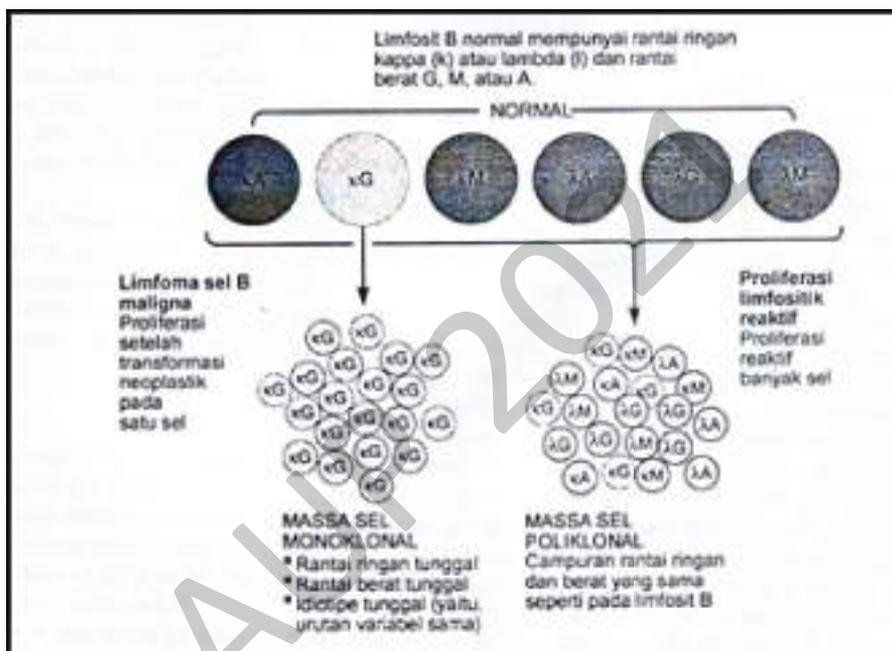


Gambar 1.3 Proses karsinogenesis.⁹

Teori Terjadinya Karsinoma Nasofaring

Teori Asal Neoplasma

Teori asal neoplasma KNF terdiri atas dua tipe yaitu asal dari monoklonal dan asal dari lapangan. Berdasarkan teori asal monoklonal, perubahan neoplastik mulanya mengenai satu sel, kemudian memperbanyak diri dan menjadi neoplasma. Berdasarkan teori asal dari lapangan, neoplasma dapat timbul dari satu atau lebih sel dalam lapangan ini (Gambar 1.4).^{9,10}



Gambar 1.4 Neoplasma limfosit B.⁹

Teori Multibenturan

Proses karsinogenesis memerlukan dua benturan. Benturan pertama disebut inisiasi dan agen yang menyebabkan disebut inisiator. Benturan kedua yang menginduksi pertumbuhan neoplastik disebut promosi dan agen yang menyebabkan disebut promotor.⁹ Menurut teori karsinogenesis, pada individu tertentu terjadinya kesalahan replikasi DNA mungkin tidak disadari. Siklus sel mungkin tidak berhenti tepat waktu untuk perbaikan

atau sel yang mendeteksi mungkin tidak menghancurkan diri sendiri.⁹ Perubahan genetik menjadi mutasi permanen akan diturunkan ke semua sel anak bila kesalahan DNA tidak diidentifikasi dan dikoreksi. Langkah ini disebut inisiasi selular yang bersifat *irreversible*. Agar kanker dapat terbentuk dari proses inisiasi seluler ini, maka harus terjadi interaksi bertahun-tahun antara sel dengan faktor endogen dan faktor eksogen yang menyebabkan perubahan genetik tambahan.

Semua hal tersebut dapat memicu produksi sel yang berproliferasi secara agresif. Pengaruh tambahan ini disebut peristiwa promosi. Yang termasuk dalam agen promotor adalah virus, radiasi dan bahan kimia. Sebagian promotor dapat menstimulasi proliferasi sel dengan menstimulasi onkogen atau meningkatkan reseptor permukaan untuk faktor pertumbuhan. Agen promotor lain mungkin tidak menyebabkan mutasi nyata pada DNA gen, tetapi dapat menginaktifkan atau menghentikan aktivitas gen penekan tumor. Peristiwa tersebut dapat menyebabkan sel menjadi sel kanker.¹⁰

Teori Mutasi Genetik

Jika terjadi perubahan pada proto-onkogen atau gen pengontrol pertumbuhan, kelainan di dalam gen akibat faktor keturunan, mutasi spontan atau agen eksternal dapat menyebabkan neoplasma. Agen eksternal yang dapat memengaruhi gen disebut mutagen yang meliputi virus dan karsinogen kimia.⁹ Walaupun KNF tidak termasuk tumor genetik, tapi kerentanan terhadap KNF pada kelompok masyarakat tertentu relatif menonjol dan memiliki fenomena agregasi familial. Hal ini terkait dengan sistem pertahanan tubuh atau respon imun terhadap kanker. Di dalam tubuh terdapat *immunosurveillance*, yaitu mekanisme pertahanan untuk bereaksi melawan antigen yang diekspresikan neoplasma. Semua respons imun di bawah pengendalian genetik yang berhubungan dengan kompleks *major histocompatibility complex* (MHC) yaitu suatu gen pada kromosom nomor enam yang berperan dalam *signaling* di antara sel imun, mengatur respons imun serta menentukan kepekaan terhadap kelainan-

kelainan imunologi. Pada manusia, MHC dikenal dengan *human leukocyte antigen* (HLA).

Peran utama sistem imun adalah identifikasi dan eliminasi antigen asing. Sel mutan dianggap akan dapat mengekspresikan lebih dari satu antigen asing dalam *immunosurveillance*. Sel *natural killer* (NK) merupakan sel paling berperan dalam *immunosurveillance*. Sel NK berperan dalam respon imun non spesifik serta spesifik terhadap tumor. Sel NK dapat mengeliminasi sel kanker tanpa mengalami proses sensitisasi dan presentasi antigen melalui molekul MHC. Depresi sel ini, dalam *immunosurveillance*, dapat menyebabkan keadaan immunosupresi yang menyertai keadaan tumbuhnya tumor. Gangguan sistem imun tersebut disebabkan karena adanya induksi bahan karsinogen.¹¹

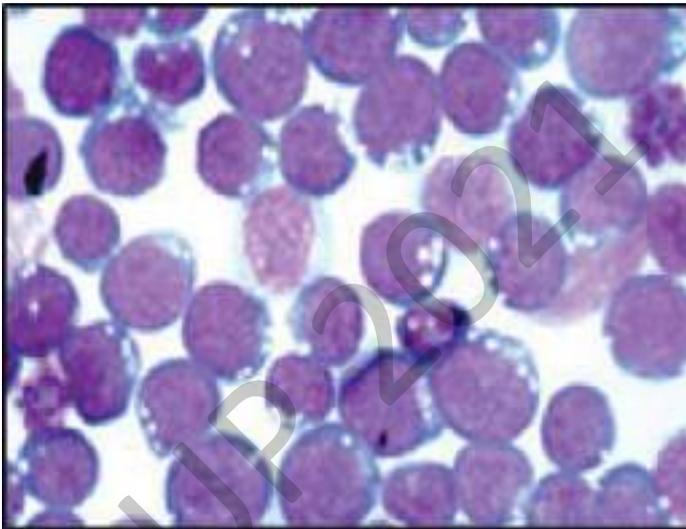
Jenis HLA Bw 46 dan 58 berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya KNF, berdasarkan penelitian yang dilakukan pada populasi bangsa Cina di Hongkong, Malaysia, dan Singapura serta RRC. Penelitian yang dilakukan di Jakarta terhadap penderita KNF orang Indonesia asli menemukan bahwa jenis HLA-A24, HLA-B15 dan HLA-B75 paling sering ditemukan. Sedangkan pada orang normal yang sering ditemukan adalah jenis HLA-A9, B-15 dan CW3.^{1,12} Analisis korelasi menunjukkan gen HLA dan gen pengkode enzim sitokrom p4502E (CYP2E1) kemungkinan adalah gen kerentanan terhadap KNF yang berkaitan dengan timbulnya sebagian besar KNF.¹²

Teori Onkogen Virogen

Sifat onkogenik pada hewan ditemukan pada beberapa virus DNA dan RNA, tetapi melalui berbagai penelitian mendalam hanya dilaporkan beberapa virus mengakibatkan keganasan pada manusia. Berikut ini diuraikan virus Epstein-Barr (EB) yang berperan pada patogenesis KNF.¹⁴ Virus EB merupakan anggota dari virus herpes. Virus ini pertama kali diisolasi oleh Epstein melalui kultur jaringan sel tumor *Burkitt's lymphoma* (Gambar 1.4).^{2,13,14}

Virus EB utamanya ditularkan melalui saliva, namun tidak menutup kemungkinan melalui transfusi darah. Kontak oral secara langsung

maupun tidak langsung seperti melalui alat makan atau minum dapat menjadi media penularan melalui saliva. Virus masuk melalui orofaring dan memperbanyak diri pada berbagai elemen epithelial seperti kelenjar parotis, duktus kelenjar ludah, bukal, epitel faring dan mungkin lidah. Selain itu virus EB juga mengadakan replikasi di limfosit B sehingga kedua tempat ini merupakan sumber atau reservoir. Virus ini tidak pernah benar-benar laten akan tetapi mungkin memproduksi infeksi kronis yang memungkinkan selalu berada pada elemen tersebut.^{13,14}

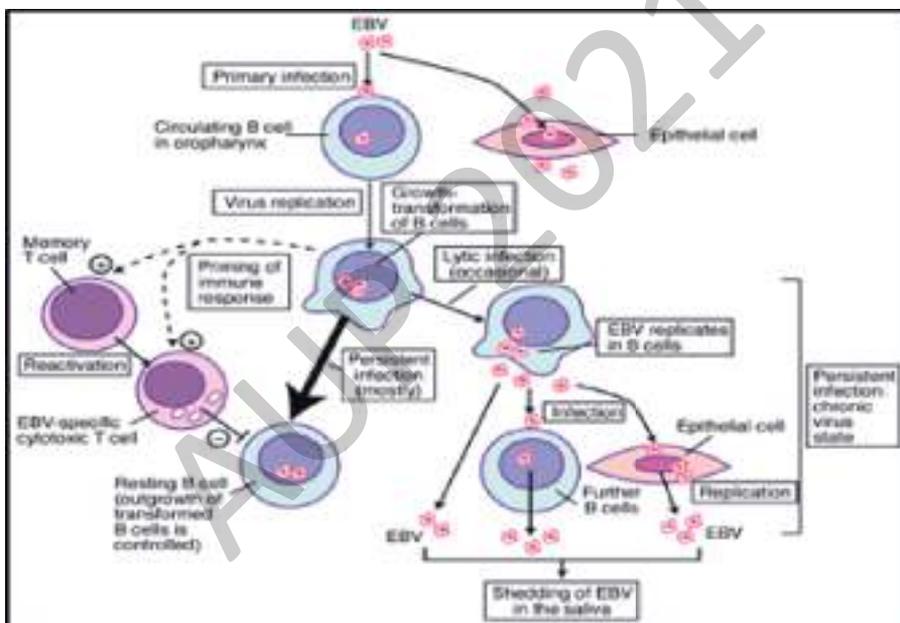


Gambar 1.4 Virus Epstein-Barr (EBV).¹⁵

Infeksi virus EB melibatkan dua kompartemen seluler, yaitu sel B dan sel epitelial. Pada sel B, sebagian besar infeksi adalah laten dan mempunyai potensi untuk mendorong transformasi pertumbuhan dari sel yang terinfeksi. Sedangkan pada sel epitelial, infeksi sebagian besar terjadi secara replikatif.¹⁴ Fase pertama infeksi adalah interaksi antara virus EB dengan glikoprotein reseptor sel. Target sel yang disukai adalah sel limfosit B yang mempunyai kepadatan reseptor paling tinggi. Setelah virus terikat reseptor, inti virus akan mengadakan penetrasi ke dalam sel.^{13,14} Setelah proses infeksi primer sel B, karier virus kronis menetap

sedangkan sel B yang telah terinfeksi virus EB berkembang biak terus-menerus.

Perkembangan sel B yang telah terinfeksi tersebut dikontrol oleh limfosit T sitotoksik yang spesifik terhadap virus EB, di mana limfosit tersebut berespons reaktif dengan sel memori T spesifik virus EB. Pada bagian tertentu, sel B yang terinfeksi secara laten dapat menjadi permisif dengan infeksi litik virus EB. Virus yang infeksius tersebut terlepas dari sel B yang telah terinfeksi secara laten dan secara langsung keluar dari saliva atau menginfeksi sel epitel dan sel B lainnya. Dengan jalan ini karier virus menetap dengan karakter persisten, infeksi laten pada sirkulasi sel B dan replikasi virus EB di sel B dan sel epitelial (Gambar 1.5).^{11,13}



Gambar 1.5 Proses infeksi virus Epstein-Barr.¹¹

Virus Epstein-Barr mengandung antigen spesifik yang siklus hidupnya berada dalam sel yang terinfeksi. Antigen tersebut dapat digolongkan menjadi antigen fase laten, fase replikasi dini dan fase lanjut. Pada fase infeksi laten, antigen yang dibentuk adalah antigen virus EB yang

berkaitan dengan inti yaitu *Virus Epstein-Barr associated nuclear antigen* (EBNA) dan *latent membrane protein* (LMP). Antigen ini berpengaruh terhadap replikasi dan proliferasi virus serta menyebabkan sel yang terinfeksi menjadi tidak dapat mati. *Early antigen* (EA), yaitu antigen tahap replikasi dini, dibentuk sebelum sintesis DNA virus. Antigen fase lanjut meliputi komponen kapsul dan pembungkus yang disebut *viral capsid antigen* (VCA). VCA ini diekspresikan saat infeksi aktif.^{1,13,14} IgA anti-EBNA1 + VCA-p18 *enzyme-linked immunosorbent assay* dapat digunakan untuk konfirmasi diagnosis KNF, meskipun masih harus dikombinasikan dengan pemeriksaan diagnostik lain untuk *monitoring* pasca terapi dan untuk menentukan prognosis.¹⁶

Karsinogen

Karsinogen adalah substansi yang meningkatkan angka kejadian kanker bila seseorang terpapar dengan substansi tersebut. Bahan karsinogen ini di samping merupakan mediator yang dapat mengaktifkan virus juga dapat menyebabkan mutasi sel normal.¹⁰ Berbagai bahan yang bersifat karsinogen seperti nitrosamin, golongan hidrokarbon poliaromatik, nikel sulfat dan formaldehid berkaitan dengan timbulnya KNF.¹

Nitrosamin merupakan salah satu karsinogen yang paling menarik perhatian dalam 30 tahun terakhir ini. Senyawa nitrosamin dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu nitrosilamin dan nitrosamin. Nitrosilamin termasuk karsinogen langsung yang mempunyai sifat fisika labil. Berdasarkan uji *in vitro*, nitrosamin dapat mengubah sel normal menjadi ganas dan melalui uji *in vivo* pada hewan terbukti dapat menimbulkan tumor. Nitrosamin tergolong karsinogen tidak langsung sehingga perlu mengalami metabolisme dalam tubuh. Nitrosamin terbagi menjadi golongan lipid dan siklik. Nitrosamin lipid yang sering ditemukan adalah *dimethylnitrosamine* dan dietil nitrosamin. Nitrosamin siklik adalah nitroperazin dan nitrosomorfoli. Senyawa dimetil nitrosamin dan dietil nitrosamin kandungannya agak tinggi pada ikan asin Guangzhou.¹⁵ Angka kejadian KNF yang tinggi di Guangdong China mungkin terkait dengan kebiasaan mengonsumsi ikan asin saat usia muda, di dalam urine

ditemukan nitrosamin volatil yang mutagenik. Pada ikan atau makanan yang diawetkan ataupun sayuran yang difermentasi atau asinan dan tauco di Cina, juga dapat ditemukan nitrosamin.¹

Nitrosamin adalah substrat CYP2E1, di mana CYP2E1 adalah sebuah enzim yang terlibat dalam aktivasi metabolik prokarsinogen menjadi bentuk peralihan reaktif yang mampu merusak DNA.^{12,15} Keberadaan nitrosamin di alam memiliki dua karakteristik yaitu luas tersebar dan terbentuk di dalam suatu lingkungan. Nitrosamin luas tersebar di air, udara, ikan asin, asap rokok, daging panggang, makanan digoreng dengan minyak sayur, sayur masam. Di dalam lingkungan yang terdapat zat prekursor, dapat membentuk karsinogen nitrosamin. Zat itu adalah garam nitrit, nitrat, amina sekunder yang luas terdapat di daging, sayuran, sereal, tembakau, anggur dan ikan. Zat prekursor nitrosamin tersebut mudah membentuk nitrosamin dalam lingkungan asam. Lambung kita memiliki pH 1,3-3,0 suasana ideal bagi sintesis nitrosamin, sedangkan manusia tidak dapat terhindar dari paparan terhadap senyawa nitrosamin sehingga hal inilah yang memungkinkan seseorang terkena KNF.¹

Senyawa hidrokarbon poliaromatik (PAH) merupakan karsinogen kimiawi dan mengandung siklik benzena. Senyawa ini dapat membentuk struktur trisiklik, tetrasiklik atau pentasiklik yang merupakan karsinogen kuat, dan tidak perlu dosis besar untuk menyebabkan kanker pada jaringan sekitarnya, contohnya adalah 3-4 benzpirena. Senyawa PAH luas terletak di lingkungan luar, utamanya berasal dari gas buangan kendaraan bermotor, industri, asap rumah tangga, asap rokok dan lain-lain. Kadar PAH yang tinggi ditemukan pada ikan, daging bakar atau panggang.¹ Pada keluarga di area insiden KNF tinggi, kandungan 3,4-benzpirena didapatkan sebanyak 16,83 mg/gram debu asap sehingga dapat dipastikan kemungkinan terkena KNF lebih tinggi daripada keluarga di area insiden rendah.¹

Studi *in vitro* tentang efek nikel sulfat pada proliferasi sel dan ekspresi antigen virus EB membuktikan bahwa nikel meningkatkan proliferasi sel pada beberapa virus EB yang positif terhadap sel limfoblastoid dan dapat meningkatkan ekspresi EA.¹⁷ Nikel memberikan efek yang bervariasi pada

VCA, yaitu meningkatkan sel positif VCA. Telah diusulkan bahwa adanya nikel menjadi salah satu faktor yang mengakibatkan terjadinya KNF pada daerah dengan risiko tinggi.¹⁷ Beberapa peneliti memperkirakan bahwa nikel berhubungan dengan asap rokok dan asbes. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dilaporkan bahwa nikel karbonil mempunyai pengaruh dalam metabolisme 3,4 benzpirena, senyawa karsinogen hidrokarbon polisiklik yang terdapat di asap rokok.¹⁷ Nikel karbonil juga dapat mengubah ekspresi informasi genetik, yaitu dengan menghambat DNA-dependen sehingga mengubah mekanisme sintesis RNA dimana akhirnya akan berakibat pada proses inisiasi tumor.¹⁷

Formaldehid tersusun dari hydrogen, karbon, dan oksida.^{18,19} Pembakaran berbagai bahan bakar, plastik, ban, kayu, dan sampah turut menyumbang keberadaan formaldehid di lingkungan.^{20,21} United States Agency for Toxic Substances and Diseases Registry, dan Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) mengelompokkan formaldehid sebagai karsinogen bagi manusia.¹⁷ Terdapat dua jenis formaldehid, yaitu formaldehid inhalasi yang berbentuk uap, asap, atau partikel debu, dan formaldehid ingestan yang berupa pengawet makanan dan ditemukan pada makanan yang dibakar, diasapkan maupun dipanggang. CICAD dan *Canadian Environmental Protection Act* (CEPA) menyatakan bahwa paparan formaldehid dapat terjadi di semua tempat, seperti tempat kerja ataupun tempat pembakaran. Ambang batas toksik formaldehid bermacam-macam bergantung jenis dan bentuknya.²¹

Formaldehid adalah xenobiotik yang mampu bersifat karsinogen untuk manusia melalui inhalasi ataupun ingestan.¹⁸ Formaldehid mampu menyebabkan korosi mukosa jika terhirup ataupun tertelan. Mukosa nasofaring menjadi lebih peka terhadap bahan karsinogen lain terlebih jika terpapar berulang-kali.^{18,19} Xenobiotik inhalasi menimbulkan toksisitas lokal dan mengubah protein dalam jaringan yang kemudian memicu proses perubahan sel. Xenobiotik ingestan masuk ke tubuh manusia dalam bentuk prokarsinogen. Tujuan primer xenobiotik inhalasi atau ingestan adalah merusak untai DNA yang mengandung banyak macam gen. Apabila gen yang mengatur siklus dan pertumbuhan sel (gen

supresor tumor p53) rusak, maka akan menyebabkan disfungsi gen yang bersangkutan sehingga terjadi penyimpangan pertumbuhan keganasan sel.^{18,19,21}

RINGKASAN

Etiologi KNF bersifat multifaktorial, meliputi virus EB, genetik, dan karsinogen lingkungan. Meskipun virus EB merupakan faktor utama, namun ketiga faktor tersebut bekerja secara sinergis untuk menimbulkan KNF. Infeksi virus EB terjadi pada awal kehidupan. Virus dapat tetap tinggal di dalam tubuh untuk waktu yang lama tanpa menimbulkan kelainan, untuk membuat virus ini aktif diperlukan faktor pencetus yaitu berupa genetik dan paparan bahan karsinogen. Faktor genetik yang berpengaruh dalam proses timbulnya karsinoma nasofaring adalah adanya gen kerentanan terhadap KNF. Paparan bahan karsinogen juga merupakan faktor penyebab seseorang terkena KNF. Karsinogen ini meliputi nitrosamin, hidrokarbon poliaromatik, unsur renik dan formaldehid. Semua faktor tersebut berkaitan satu sama lain dan melalui proses yang bertahap untuk dapat menimbulkan KNF.

REFERENSI

1. Fujin C, Wei F, Huang J, et al. Tumor kepala dan leher. Dalam: Desen W, Tiehua R, Yixin Z, eds. Buku ajar onkologi klinis. Edisi 2. Alih bahasa: Japaries W. Jakarta: Fakultas kedokteran Universitas Indonesia; 2008: 263-70.
2. Ballenger JJ. Tumor ganas nasofaring. Dalam: Iskandar N, Mangunkusumo E, Roezin A, eds. Penyakit telinga, hidung, tenggorok, bedah kepala dan leher. Edisi 13. Jilid 1. Alih bahasa: Hadiwikarta A, Roezin A, Hermani B *et al*. Jakarta: Binarupa aksara; 1997;391-4.
3. Roosadi KA. Karsinoma nasofaring. 2001.
4. Munir M. Keganasan di bidang Telinga Hidung Tenggorok. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Bashirudin J, Restuti RD, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok. Edisi 6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007: 163-73.

5. Roezin A. Sistem limfatik leher. Dalam Soepardi E.A, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, eds. Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala dan leher. Edisi 6. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2009:174-7.
6. Wenig BM. Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: Precursors and Problematic Variants. 2002
7. Coutsoukis P. The pharynx. 2007
8. Rusdiana, Munir D, Siregar Y. Hubungan antibody anti Epstein barr virus dengan karsinoma nasofaring. 2010
9. Chandradoma P, Taylor CR. Mekanisme dan penyebab neoplasma. Dalam: Mahanani DA, Vera, Susi N, Suyono J, eds. Patologi anatomi. Alih Bahasa Soedoko R, Mandera LI, Sadikin V. Jakarta: EGC; 2006: 254-69.
10. Corwin JE. Kanker. Dalam: Yudha EK, Wahyuningsih E, Yulianti *et al*, eds. Patofisiologi. Alih bahasa: Subekti NB. Jakarta: EGC; 2007: 66-87.
11. Baratawijaya KG, Rengganis I. Immunologi tumor. Dalam: Baratawijaya KG, ed. Immunologi dasar. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2009: 451-62.
12. Hildesheim A. Cytochrome P450E1, genetic polymorphisms and risk of nasopharynx carcinoma. 1995.
13. Murray PG, Young LS. Virus Epstein-Barr infection in normal healthy virus carries. 2001.
14. Winstead ER. Identification of virus encoded series. 2004
15. Kongruttanachok N. Cytochrome P450E1 polymorphism and nasopharyngeal carcinoma. 2001
16. Romdhoni AC, Wiqoyah N, Kentjono WA. Early detection of nasopharyngeal carcinoma using IgA anti-EBNA + VCA-p18 serology assay. *Ear Nose Throat J.* 2014;93(3):112-115
17. Sunderman FW. Nickel carcinogenesis. 2010
18. Murray RK. Metabolisme Xenobiotik. Dalam: Bani PA, Tiara, eds. Biokimia Harper. Edisi 25. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC; 2003: 743-48.
19. Mutschler E. Dinamika obat. Dalam: Rini, ed. Buku ajar Farmakologi dan Toksikologi. Edisi 5. Bandung: Institut Teknologi Bandung Press; 1991: 611-12.
20. Huff J, Sawmill. Formaldehyde. In: Huff J, Sawmill, eds. Chemicals and carcinogenesis. New York: Oxford university pers; 2001: 209-11
21. US Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS). Formaldehyde. 2000

AUP 2021

Efek Nyeri Tumor Ganas Kepala dan Leher

Deksa Muhammad Nurfitriani Widiastu,
Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Nyeri adalah gejala yang paling sering ditemui dan dikeluhkan di antara penderita tumor ganas kepala leher dan memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup.¹ *World Health Organization* (WHO) telah menetapkan nyeri pada tumor ganas sebagai masalah kesehatan global. Estimasi WHO lebih dari 80% populasi di seluruh dunia masih belum adekuat dalam penanganan nyeri derajat sedang-berat.² Prevalensi nyeri pada tumor ganas diestimasikan 25% dari pasien dengan diagnosis yang baru ditegakkan, 33% pada pasien dengan penanganan aktif, dan lebih besar dari 75% pada pasien dengan stadium lanjut. Faktor-faktor yang berpengaruh pada perkembangan nyeri kronis pada tumor ganas meliputi kemoterapi (nyeri neuropati perifer), radiasi (*radiation-induced*

brachial plexopathy), dan operasi (nyeri mastektomi, nyeri neuropati pada interkosta post torakotomi).²

Nyeri pada tumor ganas bersifat subjektif, yaitu pengalaman multidimensional yang dipengaruhi oleh adekuat atau tidaknya penanganan yang diberikan. Nyeri bersifat fluktuatif dengan intensitas yang dapat meningkat dan menurun selama perjalanan penyakit sehingga diperlukan suatu variabel untuk mengukur intensitas nyeri yang dapat membantu pasien dan tenaga medis dalam mengantisipasi serta menetapkan target intervensi sesuai kebutuhan dan risiko yang mungkin ditimbulkan.³ Evaluasi nyeri secara akurat dan dapat diandalkan adalah hal yang utama dalam menilai kondisi pasien. Untuk mengukur dan mendeteksi perubahan intensitas nyeri, maka diperlukan variabel yang sensitif. Hambatan pada tata laksana nyeri diakibatkan oleh penanganan yang tidak baik akibat penilaian nyeri yang tidak adekuat.⁴

DEFINISI NYERI

International Association for the Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman tidak menyenangkan secara sensorik maupun emosional yang disertai ataupun berpotensi terjadinya kerusakan jaringan.^{4,5} Nyeri dibedakan menjadi akut dan kronik. Nyeri akut merupakan respons terhadap stimulus mekanis, termal, dan kimiawi seperti trauma ataupun karena operasi. Nyeri dikatakan kronik apabila terjadi selama tiga sampai enam bulan atau lebih dari waktu yang umumnya dibutuhkan untuk proses penyembuhan jaringan.⁴ Nyeri pada tumor ganas merupakan gejala kompleks yang memengaruhi banyak aspek dalam kehidupan individu seperti, fungsi fisik, aktivitas harian, psikologi, status emosional, dan kehidupan sosial.⁶

KLASIFIKASI NYERI

Nyeri Nosiseptif dan Neuropatik

Nyeri nosiseptif adalah reaksi normal tubuh terhadap stimulus berbahaya (*noxious*) atau respons terhadap lesi jaringan di sistem saraf perifer. Stimulus berbahaya dapat berupa stimulus kimiawi, mekanik (tekanan atau regangan) dan termal. Proses hantaran nyeri nosiseptif dimulai dengan stimulasi nosiseptor pada kulit, otot, sendi dan organ dalam yang diteruskan dengan transduksi dari impuls melalui sistem saraf aferen (terdiri dari serabut saraf A δ dan C). Impuls ini kemudian dilanjutkan ke medula spinalis melalui kornu dorsal dan berjalan secara asenden ke talamus dan pusat sensorik di korteks serebri.⁵

Berdasarkan lokasi nosiseptor yang dirangsang, nyeri nosiseptif dibagi menjadi nyeri somatik dan nyeri viseral. Nyeri somatik berasal dari nosiseptor pada sistem saraf somatik sistem integumen, kulit, dan otot. Nyeri somatik dicirikan dengan pasien yang dapat mendeskripsikan lokasi nyeri, intensitas nyeri serta sensasi nyeri yang dirasakan seperti rasa tajam, seperti disayat, berdenyut, dan lain sebagainya. Contoh nyeri somatik dapat ditemui pada luka bakar di kulit akibat radiasi atau metastasis pada tulang. Nyeri viseral berasal dari rangsangan nosiseptor pada organ viseral seperti organ intestinal, lien, liver dan lainnya. Pada nyeri viseral, nyeri yang ditimbulkan melibatkan keseluruhan regio organ dalam yang bersangkutan. Respons inflamasi lokal berperan dalam proses terjadinya nyeri nosiseptif melalui pelepasan beberapa mediator inflamasi seperti prostaglandin, substansi-P, histamin, serotonin, bradikinin, dan asetilkolin. Mediator inflamasi tersebut menyebabkan peningkatan sensitivitas nosiseptor sehingga memicu influks ion kalsium ke dalam nosiseptor. Meningkatnya sensitivitas nosiseptor menurunkan ambang batas (*threshold*) yang mempermudah transduksi impuls ketika vesikel yang berisi *neurotransmitter* dilepaskan ke *synaptic junction* dari terminal saraf presinaps.⁵

Nyeri neuropatik adalah nyeri atau sensasi akibat lesi primer atau disfungsi dari sistem saraf. Nyeri neuropatik menyebabkan pasien tetap dapat mengeluhkan nyeri walaupun tidak ada stimulus nyeri. Nyeri ini

dapat bersifat paroksismal maupun kontinu dan sering dideskripsikan seperti rasa terbakar, ditusuk-tusuk, atau sensasi seperti mati rasa.⁷ Nyeri pada kanker yang berkaitan dengan sindroma nyeri neuropatik sebagai contoh adalah *chemotherapy-induced neuropathy*, *phantom limb pain*, dan nyeri post-mastektomi.⁵

Nyeri Akut dan Kronis

Nyeri akut adalah nyeri yang berlangsung dalam waktu harian hingga mingguan, tetapi selama proses penyembuhan dapat berlangsung hingga tiga bulan. Nyeri akut memicu aktivasi saraf simpatis yang dapat menghasilkan respons seperti hipertensi, takikardi, pucat, dilatasi pupil, dan hiperventilasi.⁸ Nyeri akut pada kanker berkaitan dengan prosedur diagnostik seperti aspirasi sumsum tulang (*bone marrow aspiration*), biopsi, pungsi lumbal, sampling darah, mielografi, serta intervensi terapi seperti embolisasi dan kateterisasi.⁸ Nyeri kronis adalah nyeri yang berlangsung selama lebih dari 12 minggu.⁹ Nyeri kronis disebabkan oleh kerusakan jaringan secara kontinu dan progresif, bersifat difus dan nyeri sekali. Nyeri ini disertai dengan adaptasi aktivitas saraf simpatis dan tanda vegetatif kronis seperti penurunan nafsu makan, malaise, gangguan tidur, dan iritabilitas.⁸

DERAJAT NYERI

Pada umumnya, ungkapan pasien sendiri merupakan standar terbaik menilai derajat nyeri. Berikut merupakan metode yang sering digunakan untuk menilai derajat nyeri kanker yaitu skala keluhan nyeri subjektif (*verbal rating scale*), skala analog visual (*visual analog scale*), dan skala numeral (*numeral rating scale*).¹⁰

Metode Keluhan Subjektif Derajat Nyeri (VRS)¹⁰

Berikut diuraikan tingkat derajat nyeri.

Gradasi 0: Tanpa nyeri

- Gradasi 1: Nyeri ringan, dapat ditahan, dapat melakukan aktivitas sehari-hari secara normal, tidur tidak terganggu
- Gradasi 2: Nyeri sedang, terasa jelas, tak tertahankan, membutuhkan obat analgesik, tidur terganggu
- Gradasi 3: Nyeri berat, tak tertahankan, membutuhkan obat analgesik, tidur sangat terganggu, dapat disertai gangguan fungsi saraf vegetatif atau postur pasif.

Metode Analog Visual (VAS)

Metode ini dibuat untuk memfasilitasi pasien menilai dan menyampaikan skala nyeri dengan kendala minimal. Penilaian nyeri dilakukan dengan meminta pasien memberikan tanda silang pada sebuah garis lurus sepanjang 10 cm, dengan ujung kiri menandakan tidak ada keluhan dan ujung paling kanan mewakili keluhan nyeri yang berat.^{10,11}

Metode Numerik

Pada metode ini pasien diminta mengungkapkan derajat nyeri yang dirasakan secara numeral. Standar penilaian derajat adalah 0: bebas nyeri, 1-3: nyeri derajat ringan, 4-6: nyeri derajat sedang, 7-10: nyeri derajat berat. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun secara grafik. Tidak ada publikasi yang menyatakan distribusi yang kurang baik dengan menggunakan metode ini.^{10,12}

PATOFISIOLOGI NYERI

Hipotesis umum menjelaskan nyeri pada tumor ganas berawal dari tumor ganas yang berkembang dan meluas pada tubuh. Tumor ganas juga mampu mensekresikan mediator-mediator kimia yang menyebabkan aktivasi dan sensitisasi nosiseptor aferen primer pada mikro-area tumor. Selain itu, kerusakan jaringan dan kompresi dari saraf juga ikut berperan pada proses nyeri tumor ganas. Teori yang lain menyebutkan bahwa nyeri pada tumor ganas merupakan nyeri akibat proses inflamasi, namun

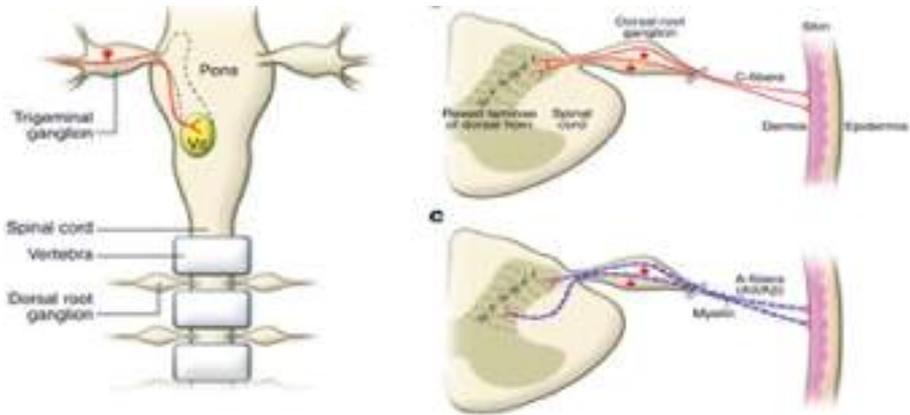
NSAIDs (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) tidak efektif sebagai terapi tunggal untuk mengatasi jenis nyeri ini. Namun penelitian preklinik lanjutan menyimpulkan bahwa nyeri pada tumor ganas sulit dibedakan dengan nyeri akibat inflamasi.¹³

Proses yang kompleks dari transduksi dan persepsi nyeri meliputi peristiwa biologis dari berbagai tahapan sistem saraf. Lokasi awal dirasakannya sensasi nyeri dimulai pada lokasi yang memiliki nosiseptor. Nosiseptor adalah suatu kumpulan saraf sensorik aferen primer yang aktif ketika terdapat stimulus yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan atau disebut stimulus berbahaya (*noxious*).¹⁴ Nyeri tumor ganas adalah suatu proses patologis. Sel-sel kanker menghasilkan mediator-mediator yang merekrut dan memengaruhi sel-sel lain dalam lingkungan mikro kanker, termasuk saraf dan sel imunitas. Nyeri tumor ganas meliputi interaksi dan reaksi silang antara kanker itu sendiri, nosiseptor aferen primer dan sistem imunitas.¹³

Nosiseptor

Nosiseptor merupakan cabang terminal sistem saraf sensorik aferen perifer yang sensitif terhadap stimulus berbahaya (*noxious*) yang dapat berupa stimulus mekanik, suhu (*thermal stress*), dan mediator kimiawi dari jaringan yang rusak (Gambar 2.1). Nyeri dari organ dalam dapat berasal dari spasme, proses iskemia, atau inflamasi sel otot polos yang sama halnya seperti pada stimulus mekanis, contohnya distensi mesenterium.^{15,16}

Nosiseptor merupakan bagian terminal dari serat saraf. Ada dua jenis serat saraf utama yaitu serat A δ dan serat C (tabel 2.1).⁷ Nosiseptor dibagi menjadi dua jenis berdasarkan jenis stimulus yang mengaktifkannya, yaitu mekanoreseptor dengan batas ambang yang tinggi (*high threshold mechanoreceptors*, HTM) dan *polymodal nociceptors* (PMN). HTM memiliki respons terhadap deformasi mekanik, sedangkan PMN merespons terhadap berbagai input yang berpotensi merusak jaringan misalnya ion hidrogen (proton), sitokin *5-hydroxytryptamine* (5-HT), bradikinin, histamin, prostaglandin, dan leukotrien.⁷ Mediator-mediator inflamasi ini berikatan



Gambar 2.1 Anatomi nosiseptor.⁷

dengan nosiseptor dan kemudian mengaktifkan dan menyebabkan sensitisasi nosiseptor selama proses terjadinya nyeri. Nosiseptor dapat aktif dengan stimulus intensitas rendah ketika tersensitisasi oleh prostaglandin dan bradikinin. Histamin dan 5-HT dapat menghasilkan nyeri ketika berhubungan langsung dengan sel saraf. Proton (H^+) dan 5-HT bekerja secara langsung pada saluran ion di membran sel dan berikatan pada reseptor membran. Transduksi sinyal tersebut yang kemudian dilanjutkan oleh 2^{nd} messenger melalui protein G di dalam sel.⁷

Tabel 2.1 Karakteristik serat saraf aferen primer⁷

Jenis serat saraf	A δ (bermielin)	C (tidak bermielin)
Diameter	2–5 μ m	< 2 μ m
Kecepatan konduksi	5–15 m/s	0,5–2 m/s
Distribusi	Permukaan tubuh, otot, sendi	Kebanyakan jaringan
Sensasi Nyeri	Cepat, lokasi jelas	Lambat, difus, tumpul,
Posisi sinaps dalam kornu dorsal medula spinalis	Lamina I dan V	Lamina II (substantia gelatinosa)

Sensitisasi Perifer

Saraf aferen primer berperan mengaktivasi, transduksi, memodulasi dan mengintegrasikan input sensorik dari nyeri. Proses nyeri diawali dengan adanya kerusakan jaringan dan pelepasan mediator-mediator seperti substansi-P, kolesistokinin, asetilkolin, prostaglandin, dan bradikinin.^{15,16} Mediator ini menyebabkan vasodilatasi dari pembuluh darah dan mengakibatkan ekstrasvasasi protein plasma. Selain itu, sel-sel yang berperan dalam proses inflamasi seperti sel mast, makrofag, limfosit, dan platelet ditarik ke lokasi nyeri akibat adanya mediator tersebut. Platelet ikut serta melepaskan mediator-mediator inflamasi dan produk dari enzim siklooksigenase dan lipooksigenase pada jalur asam arakidonat.¹⁷ Sebelum adanya rangsangan, sebagian besar nosiseptor berada dalam keadaan tenang dan dengan adanya mediator-mediator yang dilepaskan jaringan, nosiseptor mengalami perubahan sensitivitas transduksi yaitu menurunnya batas ambang aktivasi dan meningkatnya respons terhadap stimulus.^{15,16}

Pada kondisi fisiologis, normalnya rangsangan bentuk mekanik, termal, dan kimia mengaktifkan ambang yang tinggi pada nosiseptor, namun lesi pada jaringan saraf dapat mensensitisasi nosiseptor perifer yang menyebabkan batas ambang turun dan respons terhadap stimulus meningkat sehingga aktif terhadap stimulus yang normalnya tidak menimbulkan nyeri. Selain itu, lesi tersebut menyebabkan perubahan pada sel Schwann dan sel glia yang mengelilingi akson sehingga dapat memicu hipereksitabilitas dan luaran ektopik. Impuls nyeri akibat lesi sel saraf ini dapat diteruskan ke sel-sel saraf sehat yang berada di sekeliling sel saraf yang cedera dan menghasilkan *mirror pain*.⁷ Serat saraf tipe A δ dan C berperan dalam proses menghantarkan input *noxious*.¹⁷

Sensitisasi Sentral

Hiperalgesia dengan jaringan yang rusak, nyeri yang timbul juga memengaruhi daerah sekitarnya yang tidak mengalami *injury* disebut allodynia. Telah diketahui bahwa proses hipersensitif ini merupakan hasil dari perubahan dinamis pada eksitabilitas sel saraf kornu dorsal.¹⁷

Sensitisasi sentral di kornu dorsal dari medula spinalis atau susunan saraf pusat melibatkan saluran kalsium dan reseptor AMPA (*α-amino-3 hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid*) serta NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*). Pelepasan dari neurotransmitter termasuk glutamat dan substansi-P dapat memproduksi sensitisasi sentral dari neuron-neuron di kornu dorsal. Sensitisasi sentral dimediasi oleh saluran kalsium dan peningkatan transpor kalsium menyebabkan impuls-impuls spontan (potensial aksi) membawa pesan nyeri ke otak.⁸

Asam amino yang memiliki kemampuan eksitasi pada medula spinalis terstimulasi, terutama asam amino glutamat. Reseptor N-metil-D-aspartat terstimulasi oleh glutamat dan mendorong transmisi dari nyeri, dengan kata lain tidak semua saraf yang terlibat dalam proses nyeri kanker mengalami kerusakan. Mekanisme kompensasi melalui sistem saraf mengarah pada keadaan sistem saraf berfungsi abnormal di mana nyeri terasa lebih daripada bila sistem saraf merespons impuls nyeri secara normal. Proses ini memfasilitasi pengalaman sensorik yang disebut sebagai *allodynia*.⁵

Perjalanan Nyeri

Pendapat tentang input sensorik seperti *pinprick* menyebabkan sinyal nyeri dikirim secara langsung ke otak melalui saraf tunggal, telah berkembang sebelumnya. Meskipun sampai pada saat ini proses perjalanan sinyal nyeri belum dipahami sepenuhnya, ilmu pengetahuan telah banyak mengungkap proses yang lebih rumit tentang nyeri dan teori-teori yang ada masih terus berkembang.¹⁸ Gambar 2.2 menjelaskan tentang rute perjalanan serat saraf pada susunan saraf pusat.⁷ Badan saraf serat saraf aferen primer terletak pada ganglia radiks dorsalis atau ganglion trigeminal dan berakhir pada kornu dorsalis medula spinalis.

Serat saraf untuk nyeri berakhir pada kornu dorsalis medula spinalis dan setelah itu, rute perjalanan mereka pada titik akhir ini bervariasi. Kebanyakan serat saraf aferen memasuki kornu dorsal pada bagian *bundle* ventro-lateral kornu belakang medula spinalis, berjalan di sebelah lateral dari serat saraf Aβ yang merespons pada stimulus non-nyeri seperti,

getaran dan sentuhan lembut.^{7,16} Perjalanan nyeri yang berawal dari nosiseptor sampai ke sistem saraf pusat didasarkan pada 4 konsep fisiologi transmisi nyeri yang terdiri dari transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.¹⁸

1. Transduksi

Transduksi adalah proses konversi stimulus nyeri menjadi impuls nosiseptif oleh bagian terminal dari serat saraf aferen. Stimulus nyeri awalnya dibawa serat saraf A δ yang cepat dan serabut saraf C yang lebih lambat. Rangsangan nyeri ini menyebabkan kerusakan sel dan memicu pelepasan mediator kimia (prostaglandin, serotonin, bradikinin, substansi-P, kalium, dan histamin) yang mengaktifkan atau mensensitisasi sel saraf. Sel saraf yang teraktivasi mengalami pertukaran ion sodium dan potasium pada membran sel sehingga terjadi depolarisasi dan repolarisasi. Proses ini menghasilkan sebuah potensial aksi yang memulai transmisi dari impuls nyeri.^{18,19}

2. Transmisi

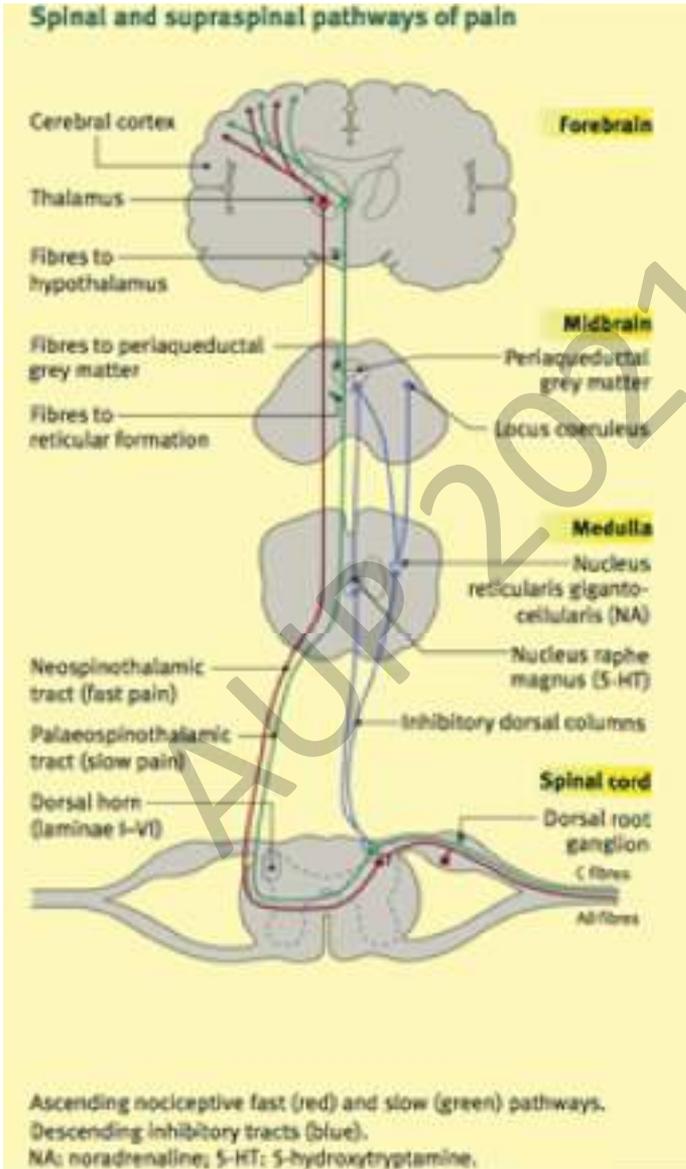
Proses transmisi terjadi ketika potensial aksi yang dihasilkan oleh proses transduksi mengalami konduksi melalui sel saraf dengan badan sel saraf yang terdapat pada ganglion radiks dorsalis, kornu dorsalis, dan talamus. Terdapat tiga tahapan transmisi impuls nyeri yaitu a) diawali pada titik transduksi di nosiseptor menuju ke kornu dorsalis medula spinalis, b) dari medula spinalis ke batang otak dan talamus, lalu c) dari talamus ke korteks serebri.¹⁹

3. Modulasi

Modulasi nyeri merupakan proses perubahan pada sistem saraf aferen yaitu penghambatan atau peningkatan sinyal nyeri di sepanjang perjalanan nyeri. Lokasi umum terjadinya modulasi nyeri adalah di kornu dorsal medula spinalis.¹⁹

4. Persepsi

Interaksi antara transduksi, transmisi, dan modulasi akhirnya akan menghasilkan persepsi nyeri yaitu suatu pengalaman subjektif nyeri yang



Gambar 2.2 Jalur nyeri spinal dan supraspinal.⁷

juga dipengaruhi oleh aspek psikologis dari tiap individu.¹⁸ Stimulus nyeri yang tiba di batang otak dan talamus diteruskan ke korteks, sehingga korteks somatosensorik serta sistem limbik menjadi teraktivasi. Korteks somatosensorik berperan dalam persepsi dan sensasi nyeri, sedangkan sistem limbik berperan pada respons emosional dan perilaku terhadap nyeri. Persepsi merupakan tahap akhir dari perjalanan nyeri yang berasal dari integrasi input nyeri ke korteks somatosensorik dan sistem limbik.¹⁹

TATA LAKSANA NYERI TUMOR GANAS PADA KEPALA-LEHER

Strategi tata laksana nyeri pada kanker berdasar dari tujuan terapi itu sendiri. Tujuan ini secara umum dikelompokkan dalam tiga kategori yaitu memperpanjang jangka kehidupan, mengoptimalkan kenyamanan, dan mengoptimalkan fungsi.²⁰

Terapi Primer

Metode utama dalam penatalaksanaan nyeri kanker pada dasarnya adalah melakukan terapi onkologi pada kanker itu sendiri. Terapi primer tersebut meliputi terapi radiasi, kemoterapi dan pembedahan untuk mengurangi ukuran dari tumor tersebut.⁸ Nyeri kanker juga disebabkan oleh infiltrasi dari sel-sel tumor ke jaringan sekitarnya sehingga respons yang baik terhadap terapi primer, seperti radioterapi, kemoterapi, dan bedah juga dapat menghasilkan respons nyeri yang baik.²⁰

1. Radioterapi

Hingga saat ini, dokumentasi penggunaan modalitas radioterapi dalam mengatasi nyeri kanker pada keganasan masih terbatas, sehingga pengetahuan tentang sehingga mekanisme efek radioterapi dalam mengatasi nyeri kanker masih belum dapat dipahami dengan baik. Baik efektivitas radioterapi dan radiosensitivitas dari tumor maupun dosis radioterapi yang diberikan tidak berhubungan langsung dengan

berkurangnya derajat nyeri kanker. Meskipun demikian, mekanisme utama perbaikan nyeri kanker diperkirakan karena ukuran tumor yang mengecil dan inhibisi pelepasan mediator kimia yang memicu proses nyeri. Hal ini ditandai dengan onset yang cepat dalam hitungan hari yang menunjukkan hasil dari menurunnya berbagai mediator kimiawi tersebut.²¹

2. Kemoterapi

Mengecilnya ukuran tumor berkorelasi kuat dengan berkurangnya nyeri pada kanker. Meskipun demikian, beberapa laporan menyebutkan bahwa efek analgesik juga berhasil mengatasi nyeri kanker tanpa memengaruhi ukuran dari tumor sehingga perlu dipertimbangkan terlebih dahulu keputusan memberikan kemoterapi sebagai terapi untuk mengatasi gejala berbagai situasi.²⁰

3. Operasi

Efek nyeri pada kanker salah satunya disebabkan karena efek kompresi oleh jaringan tumor pada saraf di sekitarnya dan pembedahan memiliki peranan dalam mengurangi nyeri kanker dengan menghilangkan penyebab utamanya tersebut. Beberapa pasien tanpa metastasis yang menjalani operasi radikal memiliki potensi mengalami peningkatan harapan hidup. Meskipun menghasilkan manfaat yang bermakna, dokter tetap harus menimbang antara risiko operasi serta lamanya perawatan pasca bedah dan manfaatnya.²⁰

Terapi Farmakologi

Dasar dari terapi nyeri pada kanker merupakan terapi farmakologi. Terapi farmakologi pada kanker meliputi golongan opioid dan non-opioid.² WHO (*World Health Organization*) telah mengembangkan pendekatan tentang seleksi obat untuk nyeri kanker yang dikenal dengan sebutan *analgesic ladder*. Pemilihan obat analgesik untuk nyeri kanker memiliki tiga tahap dasar (Gambar 2.3).²⁰ Tahap pertama adalah pilihan terapi

untuk nyeri kanker derajat ringan-sedang yaitu golongan non-opioid yang dikombinasikan dengan adjuvan analgesik. Tahap kedua merupakan pilihan terapi untuk pasien yang tidak puas dengan pilihan terapi tahap pertama dan nyeri kanker derajat sedang-berat.

Tata laksana nyeri kanker dengan golongan non-opioid yang gagal memberikan kemajuan dapat beralih pada terapi tahap kedua. Tahap kedua ini merupakan kombinasi dari golongan opioid (kodein, oksikodon) dan non-opioid (aspirin atau acetaminophen), dapat ditambahkan adjuvan analgesik. Tahap ketiga merupakan terapi untuk pasien nyeri kanker derajat berat atau pasien yang tidak memberikan kemajuan dengan terapi tahap kedua, meliputi golongan opioid yang dapat dikombinasikan dengan golongan non-opioid serta adjuvan analgesik.²⁰

1. Non-opioid

Analgesik non-opioid meliputi aspirin, acetaminophen, dan NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) bermanfaat untuk terapi nyeri kanker derajat ringan-sedang (tahap pertama tangga analgesik) dan memberikan efek tambahan apabila diberikan bersama dengan analgesik opioid pada terapi nyeri kanker yang lebih berat.²⁰ Acetaminophen bekerja sebagai analgesik dan antipiretik, tetapi tidak memberikan efek antiinflamasi. Sebelumnya, acetaminophen pernah digunakan sebagai ko-analgesik bersama dengan opioid. Ketika acetaminophen diberikan maka perlu dilakukan penurunan dosis 2.000 mg per hari. Pada pasien dengan insufisiensi renal atau gangguan fungsi liver dan individu dengan riwayat penyalahgunaan alkohol sebaiknya menghindari pemberian acetaminophen. Tabel 2.2 menunjukkan dosis obat non-opioid yang digunakan untuk menangani nyeri pada kanker.² NSAID memberikan efek analgesik dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi pemicu dan penyebab nyeri.²



Gambar 2.3 WHO Analgesic Ladder.²⁰

Golongan obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase. Pada homeostasis, enzim siklooksigenase-1 (COX-1) berfungsi membentuk prostaglandin yang digunakan dalam perlindungan lambung dan fungsi renal. Selain itu prostaglandin memengaruhi transmisi sinaps di medula spinalis dan yang berkaitan dengan nyeri akibat inflamasi pada jaringan. NSAID bekerja di level nosiseptor sehingga mampu mengurangi nyeri sehingga bermanfaat jika dikombinasikan dengan opioid untuk mengatasi nyeri derajat berat.⁵

Tabel 2.2 Dosis *acetaminophen* dan selektif NSAID

DRUG	DOSE IF PATIENT WEIGHS 50 KG	DOSE IF PATIENT WEIGHS < 50 KG
<i>Acetaminophen</i> a,b	4,000 mg/24 h every 4–6 h	10–15 mg/kg every 4 h (oral) 15–20 mg/kg every 4 h (rectal)
Aspirina,b	4,000 mg/24 h every 4–6 h	10–15 mg/kg every 4 h (oral) 15–20 mg/kg every 4 h (rectal)
Ibuprofena,b	2,400 mg/24 h every 6–8 h	10 mg/kg every 6–8 h (oral)
<i>Naproxena</i> ,b	1,000 mg/24 h every 8–12 h	5 mg/kg every 8 h (oral/rectal)
<i>Choline magnesium trisalicylate</i> ,c	2,000–3,000 mg/24 h every 8–12 h	25 mg/kg every 8 h (oral)
Indomethacinb	75–150 mg/24 h every 8–12 h	0.5–1 mg/kg every 8–12 h (oral/rectal)
Ketorolacd	30–60 mg im/iv <i>initially</i> , then 15–30 mg every 6 h bolus iv/im or continuous iv/sq <i>infusion; short-term use only</i> (3–5 d)	0.25–1 mg/kg every 6 h; <i>short-term use only</i> (3–5 d)
<i>Celecoxib</i> ,e	100–200 mg orally up to <i>bid</i>	No data available

2. Opioid

Opioid bekerja dengan memengaruhi kadar kalium dan kalsium serta mengubah batas ambang sel saraf yang berakibat pada terhambatnya potensial aksi dan pelepasan neurotransmitter sehingga proses transmisi dan persepsi nyeri menjadi terhambat. Berdasarkan interaksinya dengan reseptor dalam tubuh, komponen opioid dibagi menjadi 3 yaitu komponen agonis, agonis-antagonis dan antagonis. Kelompok agonis lebih sering digunakan dalam penatalaksanaan nyeri pada kanker, sedangkan kelompok agonis-antagonis (*pentazocine*, *nalbuphine* dan *buthorphanol*) dan kelompok agonis parsial (*buprenorphine*) sedikit berperan dalam terapi nyeri pada kanker karena efek samping *dose-dependent* psikomimetik yang menyebabkan efek *withdrawal* yang lebih besar dari kelompok agonis.²⁰

Opioid merupakan terapi lini pertama untuk nyeri kanker derajat sedang-berat, sehingga opioid sistemik harus diberikan pada semua pasien kanker dengan keluhan nyeri sedang hingga berat. Pada nyeri

kanker, opioid perlu dikombinasikan dengan analgesik ajuvan karena pemberian opioid tunggal sering kurang adekuat dalam mengatasi nyeri.⁵ Opioid seperti kodein (8%), tramadol (8%), *dextropropoxyphene* (5%) dan *dihydrocodeine* (2%) digunakan pada terapi nyeri kanker derajat ringan sampai sedang.²²

Salah satu opioid paling umum digunakan pada pasien dengan nyeri kanker derajat ringan-sedang adalah kodein yang sering dikombinasikan dengan aspirin atau acetaminophen sebagai ko-analgesik. Kodein memiliki waktu paruh kodein dan DOA (*duration of action*) sekitar 2–4 jam. Dosis opioid adalah 30–120 mg yang diberikan setiap 4 jam. Berbagai efek samping yang merugikan muncul bila melebihi dosis ini dan efeknya cenderung meningkat serta tidak sebanding dengan efek meredakan nyeri.²³ Tramadol merupakan analgesik sintetik yang memiliki sifat opioid dan bekerja dengan memengaruhi sistem saraf pusat. Efikasi obat ini masih diperdebatkan bila dibanding dengan kodein. Pemberian dosis umumnya sebesar 50–100 mg per oral setiap 4–6 jam.²³

Saat ini, golongan *propoxyphene* sudah tidak lagi direkomendasikan sebagai pilihan terapi nyeri kanker karena memiliki efek samping neurotoksik. Pada pasien nyeri kanker derajat sedang-berat, morfin sulfat menjadi opioid pilihan utama sebagai terapi nyeri dengan rute pemberian terbanyak adalah secara peroral. Dosis morfin sulfat per oral dapat dititiasi dan diberikan secara teratur tiap 4 jam dengan rentang dosis analgetik efektif yang bervariasi yaitu mulai dari 5 mg hingga > 1.000 mg.^{23,24} *Hydromorphone* merupakan derivat opioid dengan sifat larut air. Opioid jenis ini dapat diberikan secara per oral, per rektal, parenteral, dan intraspinal. Sediaan tablet per oral lepas-lambat memiliki DOA antara 8–12 jam.^{2,20} *Hydromorphone* yang diberikan secara peroral memiliki efek 8 kali lebih kuat dari morfin dan 6 kali lebih kuat bila diberikan secara parenteral.²³

Metadon merupakan derivat opioid yang digunakan sebagai terapi pada nyeri kanker derajat berat dan dapat diberikan melalui beberapa rute yaitu per oral, per rektal, subkutan, intravena, dan epidural. Metadon dapat diberikan dengan dosis mulai dari 10 mg tiap 8 jam.² Oksikodon

merupakan opioid dengan struktur seperti kodein yang memberikan efek analgetik selama 3–5 jam. Oksikodon dapat diberikan secara peroral dan per rektal.²³ Petidin merupakan agonis reseptor opioid yang memiliki waktu paruh pendek serta efek samping yang membatasi penggunaannya. Petidin memiliki paruh waktu sekitar 3–4 jam. Pemberian dosis petidin diatas 100 mg per 3 jam akan memberikan efek samping yang nyata dan merugikan pada sistem saraf pusat antara lain tremor, berkedut, gelisah dan kejang.^{20,23}

3. Adjuvan Analgesik

Adjuvan analgesik adalah obat yang diindikasikan sebagai terapi nyeri dengan efek analgesik yang hanya didapat pada kondisi tertentu. Analgesik primer dikombinasikan dengan adjuvan pada tiap tingkatan tangga analgesik untuk meningkatkan hasil dari penggunaan analgesik primer terutama jika keseimbangan antara efek samping dan efek terapi tidak dapat dicapai.²⁰ Meskipun demikian, penggunaan adjuvan analgesik pada terapi nyeri kanker masih tidak banyak. Sementara itu, nyeri kanker memiliki etiologi multifaktorial yang meliputi proses inflamasi, nosiseptif, dan neuropatik. Obat yang termasuk adjuvan analgesik meliputi antidepresan, antikonvulsan, kortikosteroid, obat topikal, dan anestesi lokal.²⁵

Beberapa penelitian menunjukkan antidepresan trisiklik (*tricyclic antidepressant* = TCA) telah digunakan selama bertahun-tahun untuk mengatasi nyeri kanker dan menjadi bagian dari manajemen nyeri kanker. Golongan obat ini dapat diberikan 1 kali sehari dan juga *cost-effective*.²⁶ Antidepresan trisiklik bekerja dengan menghambat re-uptake norepinefrin dan serotonin dan mempertahankan kadarnya tetap tinggi sehingga mengurangi nyeri.⁵ Obat golongan ini juga bekerja menghambat saluran ion natrium dan reseptor NMDA-glutamat.^{5,25} TCA memiliki beberapa efek samping yaitu hipotensi ortostatik, sedasi, dan efek antikolinergik seperti mulut kering, konstipasi, dan retensi urin. Nortriptyline dan desipramine ditoleransi dengan lebih baik dibandingkan jenis amitriptilin dan amipramin. Antidepresan dapat memicu interval QT yang berkepanjangan

dan aritmia jantung pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner sehingga penggunaannya harus dihindari. Pemberian antidepresan pada pasien usia diatas 40 tahun perlu diikuti dengan pemeriksaan elektrokardiografi serta dosis awal yang dititrasi.²⁶

Antikonvulsan seperti fenitoin, lamotrigin, carbamazepine, oxcarbazepine, dan lamotrigin memiliki peranan dalam supresi keluaran ektopik dengan menghambat saluran kalsium, sedangkan derivat gabapentin meningkatkan efeknya dengan modulasi saluran kalsium.²⁵ Gabapentin sekarang sering digunakan sebagai manajemen nyeri kanker lini pertama. Jenis ini sangat baik ditoleransi. Efek samping yang sering ditemui adalah sedasi, nyeri kepala, dan mual. Dosis awal yang diberikan 100–300 mg sebelum tidur dan dapat ditingkatkan setiap 3 hari untuk mencapai dosis efektif dan dosis yang dicapai sekitar 900–3.600 mg per hari. Dosis harus dikurangi pada renal insufisiensi.²⁶ Dosis awal karbamazepin adalah 100 mg diberikan dua kali sehari dan dapat ditingkatkan perlahan. Pemberian karbamazepin tidak direkomendasikan untuk anak usia kurang dari 6 tahun. Untuk anak dengan usia diatas 6 tahun dapat diberikan 100mg/hari (2–3 mg/kg).²³

Lidokain yang diberikan secara intravena serta *flecainide* dan meksiletin oral merupakan obat yang dapat mengurangi nyeri neuropatik. *Flecainide* diberikan dengan dosis 50-200 mg dua kali sehari, dan *mexiletine* diberikan 150 mg 2–4 kali sehari.²³ Kortikosteroid sering digunakan dalam terapi kombinasi untuk nyeri kanker. Kortikosteroid bekerja dengan menghambat fosfolipase A2 di jalur asam arakidonat untuk menghasilkan efek analgesik. Selain itu kortikosteroid mampu mengurangi edema di sekitar jaringan yang mengalami inflamasi. Efek samping yang dihasilkan kortikosteroid berupa gangguan pada sistem gastrointestinal seperti nafsu makan meningkat dan mual. Kortikosteroid diberikan dengan dosis yang bervariasi, contohnya pemberian awal dimulai dengan deksametason dosis rendah (1–2 mg per oral, 2 kali sehari) pada pasien dengan nyeri kanker yang tidak responsif terhadap pemberian opioid. Penghentian penggunaan kortikosteroid dilakukan dengan melakukan *tapering off* dosis yang diberikan.²⁵

RINGKASAN

Nyeri adalah suatu pengalaman tidak menyenangkan secara sensorik maupun emosional yang disertai ataupun berpotensi terjadi kerusakan jaringan. Nyeri merupakan pengalaman multidimensi yang dipengaruhi adekuat atau tidaknya penanganan yang diberikan dan bersifat fluktuatif dengan intensitas yang dapat meningkat dan menurun selama perjalanan penyakit. Nyeri pada kanker berasal dari tumor ganas yang berkembang meluas pada tubuh dan mensekresikan mediator kimia yang mengaktifkan dan mensensitisasi nosiseptor aferen primer pada mikro-area tumor. Tumor ganas dapat menghasilkan nyeri dari kerusakan jaringan dan kompresi saraf oleh jaringan tumor. Teori lain menyebutkan nyeri disebabkan oleh proses inflamasi.

Evaluasi nyeri merupakan komponen yang fundamental dalam menilai kondisi pasien. Variabel yang sensitif diperlukan untuk mengukur intensitas nyeri yang fluktuatif agar mampu mendeteksi adanya perubahan intensitas. Penilaian nyeri yang tidak adekuat akan memengaruhi penanganan dan menyebabkan hambatan terapi sehingga akan menghasilkan respons yang tidak baik. Terapi nyeri kanker adalah termasuk terapi primer onkologi meliputi terapi radiasi, kemoterapi dan pembedahan yang dapat mengurangi ukuran dari tumor tersebut. Terapi farmakologis menjadi dasar terapi nyeri pada kanker yang terdiri dari golongan opioid, non-opioid dan adjuvan analgesik.

REFERENSI

1. Dalal S, Hui D, Nguyen L, Chacko R, Scott C. Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. Willey online library. 2012.
2. Paice J, Ferrel B. The management of cancer pain. *Cancer J for Clinicians* 2011;61: 157-82.
3. Zhu J, Davis R, Stuver S, Berry D, Block S. A longitudinal study of pain variability and its correlates in ambulatory patients with advanced stage cancer. Willey online library 2012.

4. Braun E, Scarlett J, Schwedt T, Swarm R. Pain management in the head and neck patient. In: Flint P, Haryhey B, Lund V, Niparko J, Richardson M. Cummings otolaryngology head and neck surgery. 5th ed. Philadelphia: Mosby inc; 2010;239-49.
5. Gunter V, Charles V, Provost. Pathophysiology of pain in cancer. *J of Pediatric Hematology Oncology* 2011;33: 12-8.
6. Knudsen A, Aass N, Fainsinger R, Caraceni A, Klepstad P. Classification of pain in cancer patients. *Palliative Medicine J* 2009;23: 295-308.
7. Steeds C. The anatomy and physiology of pain. *Elsevier J* 2009;27: 507-11.
8. Indriyani W. Tatalaksana nyeri kanker. Surabaya: Pusat Pengembangan Paliatif & Bebas Nyeri RSUD Dr. Soetomo; 2014.
9. Delare, G. Chronic pain symptoms, diagnosis and treatment. *Medline plus*, 2011.
10. Yovjian H. Terapi nyeri kanker dan perawatan pasien terminal. In: Deren W, ed. *Buku ajar onkologi klinis. Edisi ke-2*. Jakarta: Balai penerbit FKUI, 2008.p. 216-33.
11. Linacre J. Visual Analog Scales. *Rasch measurement transactions*, 1998.
12. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Blackwell Publishing*, 2005.
13. Schmidt B. *The neurobiology of cancer pain*. Sage Publication. 2014.
14. Stucky C, Gold M, Zhang X. Mechanism of pain. *The National Academy of scientist*. 2001.
15. Regan J, Peng P. *Neurophysiology of cancer pain*. University Health Network Toronto Western Hospital, 2000.
16. Dubin A, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J of Clinical Investigation* 2010;120(11):3760-72.
17. Lamont L, Tranquilli W, Grimm K. *Physiology of pain*. Department of veterinary clinical medicine University of Illinois, 2000.
18. Zacharoff K. *The pathophysiology of pain*. Northwest regional primary care association, 2001.
19. Kumar S, Gupta R, Kaleem A, Pandeng A. *Mitigation of pain and anaesthetic drugs*. OA Anaesthetics Publishing London, 2014.
20. Cheryng N. The management of cancer pain. *Cancer J of Clinicians* 2000;50: 70-116.
21. Patel N. Chapter 3 the physiology of pain. *International association for the study of pain*. 2010.

22. Klepstad P, Koasa S, Chery N, Hanks G, Delonno F. Pain and pain treatments in European palliative care units a cross sectional survey from the European association for palliative care research network. *Palliative Medicine J.* 2005;19: 477-84.
23. Musadad A. Pereda nyeri kanker. In: Musadad A, ed. *Pereda nyeri kanker. Edisi ke-2.* Bandung: Penerbit ITB. 1997;3-43.
24. Glare P, Walsh D, Groh E, Nelson K. The efficacy and side effects of continuous infusion intravenous morphine for pain and symptoms due to advanced cancer. *American J of Hospice and Palliative Medicine* 2002;19: 343-50.
25. Mitra R, Jones S. Adjuvan analgesics in cancer pain: a review. *American J of Hospice and Palliative Medicine* 2012;29: 70-9.
26. Cannoly I, Zaleon C, Mantognini M. Management of severe neuropathic cancer pain: an illustrative case and review. *American J of Hospice and Palliative medicine* 2013;30: 83-90.

Peran Immunoglobulin A Anti *Early Antigen Virus Epstein-Barr* pada Penderita Karsinoma Nasofaring

Elvi Syahrina Fiorisa, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

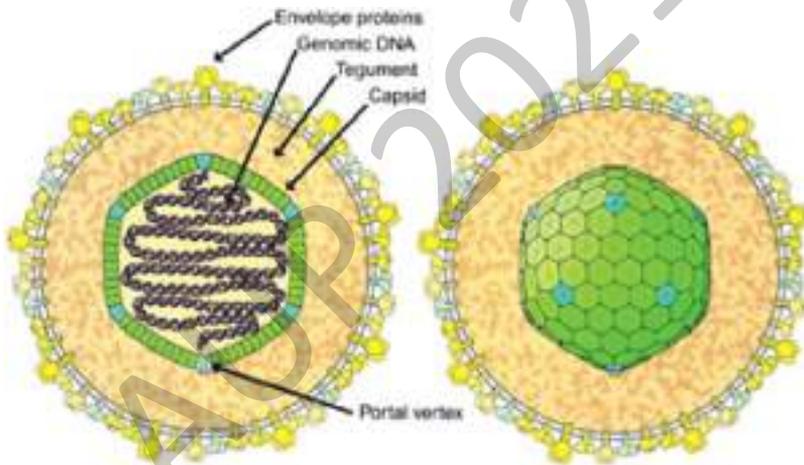
Karsinoma nasofaring merupakan keganasan sel skuamosa yang tumbuh pada sekeliling ostium tuba Eustachius di lateral nasofaring.^{1,2} KNF merupakan suatu penyakit dengan distribusi geografis atau ras yang istimewa di seluruh dunia. Populasi per tahun KNF pada orang-orang Kaukasia di Amerika Utara dan negara barat lainnya jarang yaitu dengan insiden di bawah 1/100.000. Insiden tertinggi didapatkan pada populasi Cina Selatan di Guangdong, Inuit di Alaska, dan Greenland. Insiden KNF yang menengah terjadi di Asia Tenggara termasuk Singapura, Malaysia, Vietnam, Taiwan, dan Filipina. Insiden KNF di Indonesia termasuk yang menengah yaitu 6,2/100.000 atau 12.000 kasus baru per tahun.^{1,2,3}

Karsinoma nasofaring sering dilaporkan sebagai keganasan di urutan pertama bagian Ilmu Kesehatan THT-KL di hampir semua sentra pendidikan kedokteran di Indonesia.⁴ Selama periode tahun 1996-2000, di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan 41,9% penderita KNF (887 pasien) dari seluruh penderita tumor ganas kepala-leher.⁵ Karsinoma nasofaring merupakan penyakit yang kompleks, dipengaruhi oleh faktor infeksi kronis *Virus Epstein-Barr* (EBV), genetik, dan lingkungan. Faktor lingkungan diantaranya kebiasaan memakan ikan asin yang merupakan makanan pokok di beberapa daerah endemik KNF. Faktor genetik dijumpai adanya *human leukocyte antigen* (HLA) *class I* pada populasi tertentu dengan risiko berkembangnya KNF, misalnya didapatkan HLA-A2 *allele* pada kebanyakan pasien KNF. Penemuan reseptor EBV di sel epitel faring menguatkan hubungan EBV dan KNF.^{1,6,7}

Virus Epstein-Barr menginfeksi lebih dari 90% orang seluruh dunia.^{4,8,9} Titer antibodi anti EBV, terutama Immunoglobulin A (IgA) pasien KNF, menunjukkan peningkatan.^{4,9,10,11} Infeksi EBV akan diikuti pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen EBV termasuk anti EA (*early antigen*), anti-EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*), dan anti VCA (*viral capsid antigen*). Peningkatan IgA anti EA-EBV dan anti-VCA-EBV sering didapatkan pada pasien KNF.^{10,12,13} Pemeriksaan serologi antibodi IgA spesifik EBV dapat digunakan sebagai skrining pada deteksi dini KNF. Salah satu pemeriksaan serologi tersebut adalah pemeriksaan antibodi IgA terhadap anti *early antigen* EBV. Immunoglobulin A anti EA EBV merupakan penanda tumor untuk diagnosis KNF karena menunjukkan spesifisitas yang tinggi dibanding penanda tumor yang lain dan IgA anti-EA EBV akan meningkat 1-5 tahun sebelum terjadi KNF.^{1,10,13} Penelitian Yong-Lin di Cina menunjukkan bahwa untuk diagnosis KNF IgA anti EA EBV memiliki spesifisitas yang tinggi dan IgA anti VCA memiliki sensitivitas yang tinggi. Penelitian Paramita di Yogyakarta mendapatkan sensitivitas IgA anti EA EBV 85,7% dan spesifisitas 94%.^{13,14}

VIRUS EPSTEIN-BARR

Virus Epstein-Barr adalah suatu virus herpes manusia yang memiliki aktivitas onkogenik. Gen EBV dapat dideteksi pada keganasan yang berasal dari sel limfoid maupun epitel, seperti pada limfoma Burkitt dan karsinoma nasofaring.^{1,15} EBV diklasifikasikan sebagai karsinogen grup I oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC).^{8,15,16} EBV pertama kali diidentifikasi pada manusia dari kultur sel tumor limfoma Burkitt oleh M. Anthony Epstein dan Barr di tahun 1964.^{17,18,19} EBV termasuk kelas virus herpes 4 pada manusia (*Human herpes virus/HHV-4*). Virus ini diklasifikasikan ke dalam subfamili *gamma herpesvirus* dan merupakan prototipe dari genus *Lymphocryptovirus*. EBV yang dapat dideteksi pada manusia ada dua tipe yaitu EBV-1 dan EBV-2.^{1,16,20}



Gambar 3.1 Struktur Virus Epstein-Barr.²¹

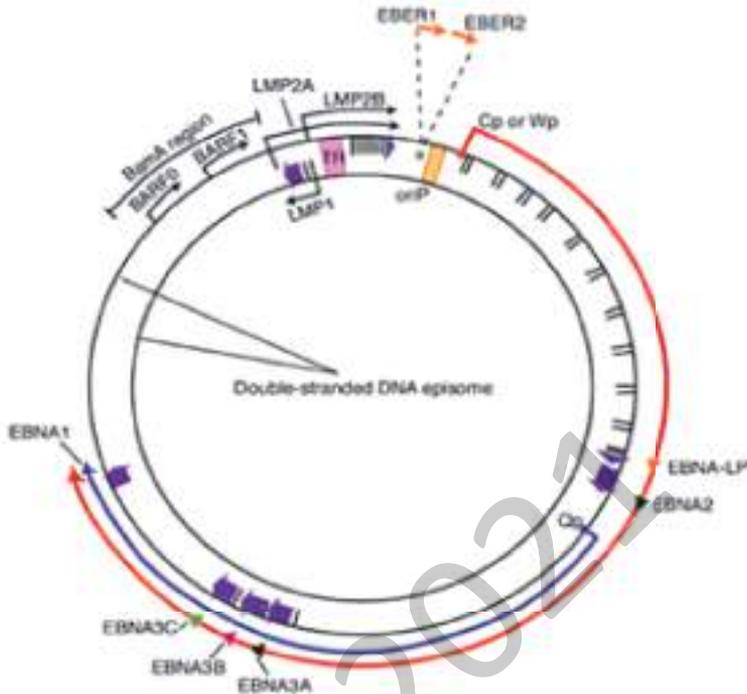
Virus Epstein-Barr memiliki diameter 100–200 nm dan terdiri dari *genome double-strands* DNA, linear, serta panjang 172 kilobases (kb) yang ditutupi oleh protein kapsid. Kapsid ini dikelilingi oleh tegumen. Tegumen dilapisi oleh *envelope* glikoprotein. *Genome* EBV DNA berada dalam inti berbentuk ikosahedral yang terdiri dari 162 kapsomer dan memproduksi hampir 100 gen.^{16,19,20} Tata nama *open-reading frames* (ORFs) EBV terdapat

pada fragmen *BamHI-restriction gen* tersebut ditemukan serta arah diekspresikannya yaitu ke kiri (L) atau ke kanan (R), misalnya ORF BARF1 ditemukan pada fragmen *BamHI A* dan memanjang ke arah kanan. ORF EBV yang banyak tersebut dibagi dalam gen laten dan litik (*immediately early antigen, early antigen, dan late antigen*). Gen-gen ini akan diterjemahkan menjadi protein yang mempunyai fungsi tertentu. Beberapa gen laten tidak diterjemahkan untuk EBV-encoded RNA (EBER)-1 dan (EBER)-2.²²

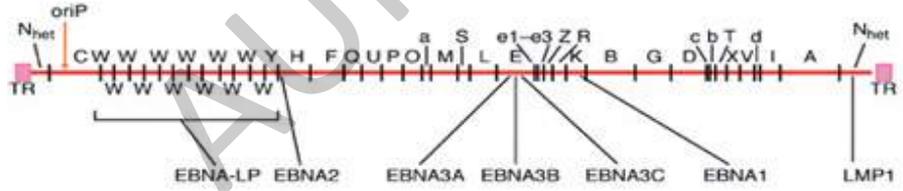
Early antigen (EA) EBV adalah protein kompleks yang terdiri dari protein non struktural yang berpotensi untuk diagnosis penyakit yang berhubungan dengan EBV. *Early antigen* ada dua bentuk yaitu *diffuse (D)* dan *restricted (R)*. *Early antigen diffuse* diekspresikan saat fase litik pada replikasi virus.^{23,24} *Early antigen EBV* merupakan protein yang penting untuk replikasi DNA, inhibitor apoptosis, *a soluble cytokine receptor*, dan mengaktifkan *early antigen* lainnya. Komponen aktif EA-D adalah p54 (BMRF1), p44 (BSMLF1), dan p138 (BALF2).^{20,24,25}

PATOGENESIS

Infeksi *Virus Epstein-Barr* pada manusia memiliki dua siklus yaitu siklus litik dan siklus laten. Infeksi primer EBV biasanya terjadi saat masa anak-anak dan tanpa gejala ataupun dengan gejala infeksi yang ringan. Infeksi ini dimulai di epitel oro/nasofaring (*Waldeyer tonsillar ring*) yang diperantarai saliva menuju limfosit B.^{3,20,22} *Virus Epstein-Barr* menginfeksi limfosit B dengan membuat ikatan antara glikoprotein gp350/220 dengan reseptor CD21 pada permukaan *naive B cells*/limfosit B yang juga reseptor untuk komponen komplemen C3d. Selain itu juga melalui glikoprotein yang kedua (gp 42) berikatan dengan ko-reseptor yaitu HLA II, kemudian EBV mengadakan infiltrasi dan berpindah dari limfosit B submukosa, selanjutnya menyebar ke bawah permukaan epitel, termasuk nasofaring. *Virus Epstein-Barr* bereplikasi dalam sel-sel epitel dan virion lepas dari sel kemudian menjadi laten dalam limfosit B.^{1,3,16}



Gambar 3.2 Gen laten EBV.²²



Gambar 3.3 Open-reading frames (ORFs) protein laten EBV.²²

Fase laten sel limfosit B yang terinfeksi EBV terdiri dari laten III, laten II, laten I dan laten 0. Fase laten III mengekspresikan 9 gen laten yaitu EBNAs dan LMPs yang membuat sel B berproliferasi terus menerus/ *activated B cell*. Sel B yang terinfeksi disebut sel limfoblastoid yang bertransformasi dan bereplikasi terus menerus. Fase laten II, sel B yang terinfeksi dan dikenal oleh sel T akan menuju ke folikel dengan *growth*

program yang berbeda dan hanya mengekspresikan 3 gen laten (EBNA-1, LMP-1 dan LMP-2). *Latent membrane protein* 1 dan 2 mendorong sel B yang terinfeksi berproliferasi di *germinal center*. Ekspresi LMP-1 dan LMP-2 kemudian menurun mendorong sel B yang terinfeksi berdiferensiasi menjadi sel B memori disebut fase laten I. *Resting memory B cell* disebut fase laten 0 yaitu sel B yang mengekspresikan gen EBERs.^{17,22,26} Sel limfosit yang terinfeksi EBV awalnya dikontrol oleh *natural killer cell* (NK) dan *cytotoxic T lymphocytes* (CTL), namun tidak mengeliminasi semua sel terinfeksi. EBV dapat juga menginfeksi sel B limfoma Burkitt, sel T, dan sel NK walaupun efisiensi infeksiya berkurang. Infeksi EBV terjadi di dua tempat yaitu sel epitel dan limfosit B.^{17,20,27}

Ada 3 mekanisme infeksi EBV di sel epitel nasofaring yaitu (1) virion EBV yang dihasilkan limfosit B di submukosa nasofaring berikatan dengan imunoglobulin A dan masuk ke submukosa nasofaring secara endositosis melalui reseptor imunoglobulin, (2) kompleks gH dan gL sebagai ligand epitelial, (3) polarisasi sel epitel sebagai faktor penentu infeksi EBV melalui kontak antar sel (*cell-to-cell contact*).^{15,17,28} Infeksi fase laten EBV berhubungan dengan beberapa keganasan pada manusia yaitu laten III mengekspresikan EBNA-1, 2, 3A, 3B, 3C, LMP-1, LMP-2, EBERs, dan BARTs pada mononukleosis infeksius, infeksi aktif kronis EBV, sel limfoblastoid *in vitro*, penyakit limfoproliferatif terkait kromosom X; laten II mengekspresikan EBNA-1, LMP-1, LMP-2, EBERs, dan BARTs pada limfoma Hodgkin, karsinoma nasofaring, *peripheral T cell lymphoma* dan *gastric adenocarcinoma*; laten I mengekspresikan EBNA-1, LMP-2, EBERs, dan BARTs pada limfoma Burkitt dan laten 0 mengekspresikan EBERs dan BARTs pada AIDS.^{17,27,28}

EBNA-1 berperan penting dalam mentransformasi sel B karena diperlukan untuk replikasi dan mempertahankan *genome* EBV. EBNA-1 dapat mengaktifkan pengekspresianannya sendiri melalui salah satu dari empat promotor fragmen *BamHI genome* EBV yaitu Cp, Wp, Qp, Fp. EBER terekspresi banyak pada hampir semua sel terinfeksi EBV yang akan menuju fase laten. Peran EBER diduga meningkatkan regulasi gen *bcl-2*, meningkatkan ketahanan sel terhadap apoptosis, dan menginduksi IL-

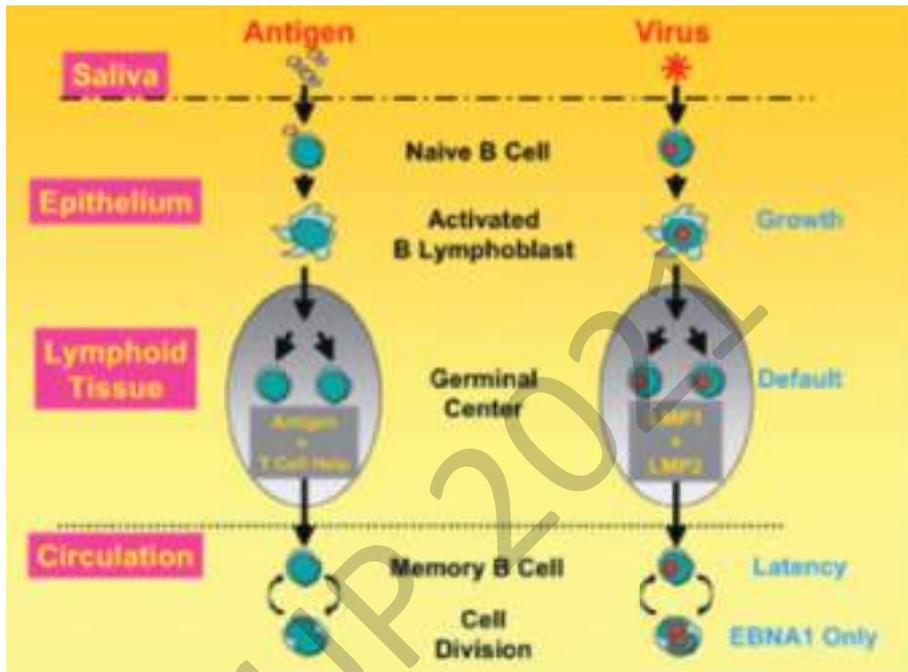
10 yaitu suatu *autocrine growth factor* untuk limfosit B. LMP-1 memiliki sifat onkogenik *in vivo* karena memiliki aktivitas mirip CD40 yang akan mengikat *tumor necrosis factor*, *TNF-associated factors*, *TNF receptor-associated death domain*, dan *Janus-activated kinase 3*. Ekspresi LMP-1 pada sel meningkatkan regulasi protein skala besar dan menghasilkan perubahan fenotipe yang multipel. Peran LMP-1 yaitu melindungi sel yang terinfeksi dari apoptosis dengan menghambat ekspresi *c-myc* dan meregulasi *myeloid cell leukemia (mcl)-1*, *bcl-2*, dan *bfl-1* yang menghambat apoptosis.^{16,17,19,20}

Infeksi fase litik menyebabkan destruksi sel yang terinfeksi dan mengeluarkan partikel-partikel virus, namun sebagian EBV bisa tetap berada di sel *host* walaupun bentuk virus tidak lengkap dengan replikasi ekstra kromosom (*episom*). Protein yang diekspresikan EBV pada fase litik terdiri dari *immediately early antigen (IEA)*, *early antigen (EA)*, dan *late protein*. Protein utama IEA yaitu BZLF1 dan BRLF1 yang berfungsi mengaktifkan transkripsi gen awal virus. Protein BZLF1 bisa disebut sebagai *Z Epstein-Barr replication activator (ZEBRA)* atau Zta dan BRLF1 bisa disebut sebagai Rta. Keduanya menghambat transkripsi dari promotor Cp EBNA dan memfasilitasi perubahan dari infeksi laten ke litik.^{20,27}

Infeksi fase litik menyebabkan destruksi sel yang terinfeksi dan mengeluarkan partikel-partikel virus, namun sebagian EBV bisa tetap berada di sel *host* walaupun bentuk virus tidak lengkap dengan replikasi ekstra kromosom (*episom*). Protein yang diekspresikan EBV pada fase litik terdiri dari *immediately early antigen (IEA)*, *early antigen (EA)*, dan *late protein*. Protein utama IEA yaitu BZLF1 dan BRLF1 yang berfungsi mengaktifkan transkripsi gen awal virus. Protein BZLF1 bisa disebut sebagai *Z Epstein-Barr replication activator (ZEBRA)* atau Zta dan BRLF1 bisa disebut sebagai Rta. Keduanya menghambat transkripsi dari promotor Cp EBNA dan memfasilitasi perubahan dari infeksi laten ke litik.^{20,27}

Protein EA EBV penting untuk replikasi DNA virus dan sebagai inhibitor apoptosis. BHRF1 dan BALF1 homolog dengan *bcl-2* dan sebagai inhibitor apoptosis. BSMLF1 dan BMRF1 aktif mengekspresikan *early antigen* yang lain, kedua protein ini bagian dari *early antigen-diffuse complex*. *Late protein* EBV berperan pada glikoprotein virus, protein

nukleokapsid, dan sitokin virus. *Viral capsid antigen* sebagian besar dari protein nukleokapsid utama yang diekspresikan oleh BcLF1. BLLF1 yang diekspresikan *late protein* kemudian mengekspresikan *major viral envelope protein* untuk berikatan dengan reseptornya yaitu CD21.²⁰



Gambar 3.4 Patogenesis EBV.²⁶

Karsinoma nasofaring di berbagai bagian dunia 100% mengandung EBV-DNA. Integrasi virus pada sel pejamu bersifat klonal sehingga menyingkirkan kemungkinan bahwa infeksi EBV terjadi setelah terjadi tumor. Titer antibodi terhadap antigen kapsid virus sangat meningkat dan pada area endemik pasien menunjukkan adanya antibodi IgA sebelum mengidap tumor. Daerah geografis yang terbatas mengindikasikan unsur genetik atau lingkungan atau keduanya sebagai kofaktor pada karsinogenesis.^{6,19,28} Sel yang terinfeksi EBV mendorong perubahan populasi sel klonal sel epitel nasofaring yang normal menjadi lesi

premaligna dan kanker invasif. Ekspresi EBER mengubah genetik dengan menghapus alelik kromosom 3p dan 9p. Ekspresi protein laten EBV yang berlebihan, perubahan genetik atau mutasi berkelanjutan, dan terpapar bahan karsinogen dapat mengubah lesi premaligna epitel nasofaring berat menjadi sel kanker yang invasif.^{28,29}

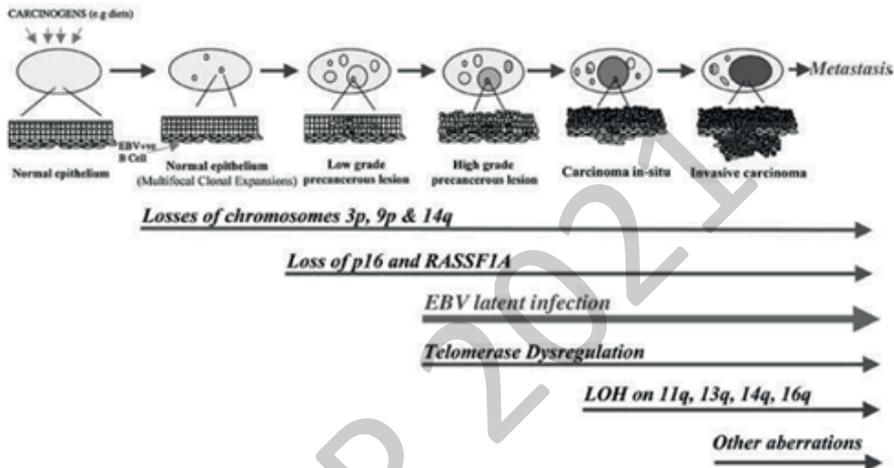
LMP-1 adalah onkogen utama untuk karsinoma nasofaring. LMP-1 mengaktifkan berbagai jalur sinyal intraseluler (*molecular pathways*) dan menyebabkan terjadinya pengelakan imunologis yang mengakibatkan sel mengalami transformasi tidak dikenal oleh sistem kekebalan tubuh dan tidak dieliminasi. EBNA-1 adalah protein yang mengikatkan *genome* EBV ke kromosom pejamu sehingga memediasi replikasi virus bersamaan dengan proliferasi sel. Protein laten EBNA-2 meningkatkan protein LMP-1 yang terekspresi pada sel epitel. Selanjutnya terjadi rangkaian aktivasi jalur sinyal molekuler menuju transformasi neoplastik.^{19,28}

PERANAN IMUNOGLOBULIN A ANTI-EA EBV

Pemeriksaan serologi EBV telah memegang peranan penting dalam diagnosis dini KNF. Tes IgA anti-EA EBV sudah tersedia dan digunakan di beberapa laboratorium sebagai penanda tumor KNF. Peningkatan kadar IgA anti EA EBV sesuai dengan beratnya KNF dan dapat memperkirakan 1-5 tahun sebelum terjadinya KNF.^{12,25} Imunoglobulin A anti-EA EBV yang bertahan dalam kadar yang tinggi pada masa *window period* selama 3 tahun merupakan pertanda sebelum berkembang menjadi KNF.^{6,12} Imunoglobulin A anti EA EBV merupakan penanda tumor yang memiliki spesifisitas yang tinggi dibanding penanda tumor yang lain (*cut off* $\geq 1:10$) menggunakan metode *imunofluoresens*. Penanda tumor ini sudah tersedia sehingga bisa membantu diagnosis dini KNF.^{2,9,10,13}

Penelitian Paramita di Yogyakarta mendapatkan sensitivitas IgA anti EA EBV 85,7% dan spesifisitas 94% dengan pemeriksaan metode *indirect enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).¹³ Penelitian Yao-Ling di Guangdong menunjukkan bahwa IgA anti-EA EBV untuk diagnosis KNF memiliki sensitivitas 75% dan spesifisitas 94,7%.³⁰ Penelitian lain

di Guangdong menunjukkan sensitivitas IgA anti-EA EBV 75% dan spesifisitas 93,8%.³¹ Yong-Lin meneliti pada penderita KNF didapatkan nilai diagnostik dengan sensitivitas tertinggi dari IgA anti-VCA (98,1%) dan spesifisitas tertinggi dari IgA anti-EA (98,5%).¹⁴ Pada penelitian lain didapatkan sensitivitas IgA anti- EA-D EBV 72,6% dan spesifisitas 96%.³² Sensitivitas dan spesifisitas IgA anti-VCA dan IgA anti-EA bervariasi berdasarkan metode laboratoriumnya.^{27,29}



Gambar 3.5 Tumorigenesis KNF.²⁸

Kombinasi menggunakan IgA anti-EA, IgA anti-VCA, dan IgG anti-EA untuk diagnosis KNF memberikan akurasi lebih baik dibandingkan menggunakan secara tunggal.¹⁰ Penelitian Pei-Jen menunjukkan penggunaan kombinasi IgA anti-VCA, IgA anti-EA, antibodi EBV-DNase, dan EBV DNA pada pasien KNF menaikkan sensitivitas dan akurasi menjadi 98,8% dan 94.1%, namun tidak menunjukkan nilai spesifisitas yang signifikan.²⁹ Penelitian kombinasi dengan penanda tumor yang lain juga menunjukkan sensitivitas yang lebih baik untuk diagnosis KNF.^{13,32} Penyimpangan titer IgG dan IgA anti-EA dan VCA dapat dideteksi dari serum dan saliva penderita KNF di stadium awal penyakit. Lokasi yang tepat terjadinya ekspresi gen fase litik pada KNF yang memicu respons

antibodi masih belum jelas. Ekspresi EA dan VCA berhubungan dengan diferensiasi sel epitel yang sporadik pada tumor yang dapat memicu respons antibodi IgA, tetapi kemungkinan juga karena adanya lokasi lain terjadinya replikasi EBV fase litik dan diduga IgA serum berasal dari limpahan pada mukosa dan IgA dari sel B memori mukosa asal yang menyebar secara sistemik sehingga memicu juga IgA sistemik.¹²

Antibodi anti-EA (IgG anti EA) ada 2 tipe yaitu *diffuse* (D) dan *restricted* (R) dari pemeriksaan dengan *Immunofluorescence* (IF) berdasarkan distribusi dalam selnya dan perbedaan denaturasi oleh bahan fiksasi dan enzim proteolitiknya. IgG anti EA(D) tidak selalu ada dan dapat meningkat selama 3-4 minggu pertama kemudian tidak terdeteksi lagi setelah 3-4 bulan. Namun, pada beberapa kasus, titer ini tetap terdeteksi bertahun-tahun setelah infeksi primer. Titer yang tinggi didapatkan pada pasien KNF yang juga memiliki titer IgA anti-EA dan IgA anti-VCA yang tinggi. Titer IgG anti EA(R) tetap tinggi hingga 2 tahun dan pada penyakit-penyakit tertentu titer ini dapat dideteksi setelah IgG anti EA(D) hilang.^{27,31,32} Semua serum KNF dengan stadium ≥ 2 , reaksi IgG paling khas dibandingkan kontrol baik terhadap protein EA(D)-p 47/54 (BMRF1), DNase (BGLF 5), dan TK (BXLFI).

Peningkatan respons berbagai antibodi terhadap protein EBV pada stadium keganasan yang lebih tinggi menunjukkan replikasi virus yang berhubungan dengan pertumbuhan tumor KNF.¹² Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penanda yang berhubungan dengan EBV dapat digunakan untuk deteksi awal (skrining) dan monitoring prognostik. Penanda tersebut termasuk serologi EBV (IgA) dan jumlah DNA EBV. Hal ini sejak diketahui pada pasien KNF didapatkan peningkatan titer antibodi IgG dan IgA terhadap beberapa antigen yang diekspresikan oleh EBV seiring dengan peningkatan DNA EBV dari tumor ke sirkulasi.^{2,6,12,13}

IgA anti EBV khususnya IgA anti EA juga berperan sebagai monitoring *follow up* pasca terapi yaitu respons yang menurun berhubungan dengan prognosis yang baik sedangkan respons yang meningkat dihubungkan dengan kekambuhan tumor.^{6,9,13} Tidak didapatkan hubungan antara jenis kelamin, usia, dan metastasis jauh dengan antibodi IgA anti VCA,

IgA anti EA, IgG anti Rta, dan IgA anti EBNA. Ada kecenderungan peningkatan titer IgA anti VCA dan IgA anti EA dengan derajat klasifikasi N, namun tidak ada hubungan dengan klasifikasi T. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan infiltrasi limfosit pada KNF yang berperan secara signifikan meningkatkan antibodi terhadap antigen fase litik EBV.¹⁴ Pada penelitian Su-Mei didapatkan bahwa pada 5 tahun pertama *follow up* tampak hubungan antara respons titer antibodi EBV dengan risiko KNF yang nyata. Hal ini menunjukkan bahwa penanda serologi anti EBV penting sebagai prediktor risiko jangka pendek pada perkembangan KNF. IgA anti-VCA memiliki prediksi yang baik selama *follow up* dan lebih baik konsistensinya dibandingkan IgA anti EA.³³

RINGKASAN

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan sel skuamosa yang tumbuh pada sekeliling ostium tuba Eustachius di lateral nasofaring. Insiden KNF tertinggi didapatkan pada populasi Cina Selatan sedangkan di Indonesia termasuk yang menengah yaitu 6,2/100.000 atau 12.000 kasus baru per tahun. Karsinoma nasofaring merupakan penyakit yang kompleks, dipengaruhi oleh faktor infeksi kronis *Virus Epstein-Barr* (EBV), genetik, dan lingkungan. Titer antibodi anti-EBV, terutama imunoglobulin A (IgA) pasien KNF, menunjukkan peningkatan.

Early antigen EBV merupakan protein yang penting untuk replikasi DNA, inhibitor apoptosis, *a soluble cytokine receptor*, dan mengaktifkan *early antigen* lainnya. Pemeriksaan serologi EBV telah memegang peranan penting dalam diagnosis dini KNF. Peningkatan kadar IgA anti-EA EBV sesuai dengan beratnya KNF dan dapat memperkirakan 1–5 tahun sebelum terjadinya KNF. Imunoglobulin A anti EBV khususnya IgA anti EA juga berperan sebagai monitoring *follow up* pasca terapi.

REFERENSI

1. Mu SZ, Yi XZ. Pathogenesis and etiology of nasopharyngeal carcinoma. In: (Lu JJ, Cooper JS, Lee AW, eds). *Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management*. Veslag Berlin Heidelberg: Springer. 2010;9-20.
2. Wildeman AM, Fles R, Adham M, Mayangsari ID, Luirink I, Sandberg M. Short-term effect of different teaching methods on nasopharyngeal carcinoma for general practitioners in Jakarta, Indonesia. 2012
3. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, sign and symptom at presentation. *Chinese Journal of Cancer* 2012;31: 185-96.
4. Soewito MY, Kadir A, Savitri E, Bahar B. Respon antibodi Ig A terhadap Virus Epstein-Barr (EBV) pada keluarga penderita kanker nasofaring. Laporan penelitian. *Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. ORL Indonesiana* 2010; 40: 9-16
5. Ketjono WA. Perkembangan terkini tatalaksana karsinoma nasofaring. Presentasi pada Indonesian Society of Oncology, Annual Scientific Meeting. Bali. 2012.
6. Tabuchi K, Nakayama M, Nishimura B, Hayashi K, Hara A, Review article: early detection of nasopharyngeal carcinoma. 2011
7. Anghel I, Anghel AG, Dumitru N, Soreanu CC. Nasopharyngeal carcinoma-analysis of risk factor and immunological markers. *Chirurgia* 2012;107: 640-5.
8. Niedobitek G. Virus Epstein-Barr infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *J clin pathol: mol pathol* 2000; 53: 248-54.
9. Ai DG, Li XL, Yan BX, Li ZC, Qi SF, Tiebang K. Clinical values of multiple Virus Epstein-Barr serological biomarkers detected by xMAP technology. 2009
10. Tiwawech D, Srivatanakul P, Karaluk A, Ishida T. Significance of plasma IgA and IgG antibodies to Virus Epstein-Barr early and viral capsid antigens in Thai nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2003;4: 113-8.
11. Roezin A, Adham M. Karsinoma nasofaring. Dalam: (Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, ed). *Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala dan leher*. Edisi keenam, Jakarta: FKUI, 2007;182-7.

12. Fachiroh J, Schouten T, Hariwiyanto B, Paramita DK, Harijadi A, Haryana SM. Molecular diversity of Virus Epstein-Barr Ig G and Ig A antibody responses in nasopharyngeal carcinoma: A comparison of Indonesia, Chinese, and European subjects. *The J of Infect Dis* 2004;190: 53-62.
13. Paramita DK, Fachiroh J, Haryana SM, Middledorp JM. Two-step Virus Epstein-Barr immunoglobulin a enzyme linked immunosorbent assay system for serological screening and confirmation of nasopharyngeal carcinoma. *Clinical and vaccine immunology* 2009;16: 706-11.
14. Yong LC, Jun L, Ai YL, Yu MZ, Wei MZ, Wei W. Diagnostic significance of combined detection of Virus Epstein-Barr antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2014;15: 2001-6.
15. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshima H. Review: Virus Epstein-Barr (EBV) – associated gastric carcinoma. *Viruses* 2012;4: 3420-39.
16. Carbone M, Brodano GB. Viral carcinogenesis. In: (Chang AE, Ganz PA, Hayes DE, Kinsella TJ, Pass HI, Schiller JH, *et al*, eds). *Oncology an evidence-based approach*, New York: Springer, 2006;214-20.
17. Korcum AF, Ozyar E, Ayhan A. Virus Epstein-Barr genes and nasopharyngeal cancer. *Turkish journal of cancer*. 2006;36: 97-107.
18. Notopuro H, Kentjono W, Handayani R, Notopuro PB. Karsinoma nasopharynx dan infeksi EBV di Indonesia; analisis aspek klinis, patologi dan biomolekuler. *Jurnal Yarsi* 2008;16: 1-19.
19. Hamdani C, Ham MF, Siregar N. Genesis molecular kanker yang disebabkan virus. Dalam: (Hamdani C, Ham MF, Siregar N, ed) *Patologi molekuler*, Jakarta: FKUI, 2012;197-216.
20. Cohen JI. Virology and molecular biology of Virus Epstein-Barr. In (Tselis A, Jenson HB, eds). *Virus Epstein-Barr*, New York: Taylor & Francis, 2006; 21-30.
21. Cullen BR. *Virus Epstein-Barr*. Cullen Lab Research. 2004
22. International Agency for Research on Cancer. Virus Epstein-Barr. In: *Biological agent volume 100B a review of human carcinogens*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. France: WHO. 2012; 49-92
23. Crowley A, Connell J, Schaffer KM, Hall W, Hassan J. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin G antibodies to the Virus Epstein-Barr early antigen. *BioResearch*. 2012;1: 291-6.

24. Tselis A, Merline JR, Storch GA. Virus Epstein-Barr disease-serologic and virologic diagnosis. In: (Tselis A, Jenson HB, eds). *Virus Epstein-Barr*, New York: Taylor & Francis 2006;125-43.
25. Dardari R, Hinderer W, Lang D, Benider A, Gueddari B, Joab I. Antibody responses to recombinant Virus Epstein-Barr antigen in nasopharyngeal carcinoma patients: complementary test of ZEBRA protein and early antigens p54 and p138. *Journal of clinical microbiology* 2001;39: 3164-70.
26. Lawson DAT. EBV the prototypical human tumor virus-just how bad is it? *Journal of allergy clin immunology*. 2005;116: 251-51.
27. Paschale MD, Clerici P. Serological diagnosis of Virus Epstein-Barr infection: problems and solution. *World journal of virology*. 2012;1: 31-43.
28. Sai WT, Kwok WL, Huang DP. Nasopharyngeal carcinoma. In: (Tselis A, Jenson HB, eds). *Virus Epstein-Barr*, New York: Taylor & Francis. 2006; 273-88.
29. Pei JL, Wan LH, Yin CC, Chien JC. Screening and early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. In: (Lu JJ, Cooper JS, Lee AW, eds). *Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management*. Veslag Berlin Heidelberg: Springer. 2010;53-62.
30. Yao LL, Guo PO, Pei DC, Yong NL, Yu HL, Ma YH. Combined determination of Virus Epstein-Barr-related antibodies and antigens for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer* 2009;28: 76-8.
31. Hao C, Yao LL, Lin Z, Li ZT, Zhi TF, Wan LL. EA-D p45-Ig G as a potential biomarker for nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013;14: 7433-7.
32. Wong SH, Tan EI, Ng CC, Sam CK. Improved accuracy for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by the combination of recombinant EBV proteins ZEBRA/IgA and LMP2A/Ig G ELISA. *Pertanika J Trop Agric Sci*. 2009;32: 161-7.
33. Su MC, Zhiwei L, Wei HJ, Qi HH, Qing L, Xiang G. Fluctuations of Virus Epstein-Barr serological antibodies and risk for nasopharyngeal carcinoma: a prospective screening study with a 20-year follow-up. 2011.

AUP 2021

Ekspresi *Epidermal Growth Factor* dan Volume Tumor Primer Karsinoma Nasofaring

Indah Asmara Gustarini, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan sel epitel nasofaring. Beberapa penanda molekuler yang berpengaruh pada progresivitas dan metastasis KNF telah ditemukan tetapi mekanisme molekuler yang mendasarinya belum diketahui sepenuhnya. Salah satu penanda molekuler KNF adalah *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang bertanggung jawab terhadap proliferasi, diferensiasi, apoptosis, metastasis, dan resistansi obat.¹ EGFR diduga berhubungan dengan volume tumor primer KNF, dan dapat berperan sebagai penanda untuk memprediksi respons terapi dan pemberian *targeted therapy*.

Pemeriksaan ekspresi EGFR dan volume tumor primer diharapkan memberikan prediksi respons terapi lebih baik pada penderita KNF.

Volume tumor primer KNF dengan ekspresi EGFR tinggi diketahui mempunyai prediksi respons terapi lebih baik penggunaan *targeted therapy*, namun tidak semua KNF dengan ekspresi EGFR yang tinggi memberikan respons terapi lengkap,² namun pada penelitian lain inhibisi terhadap EGFR tidak mendapatkan hasil yang signifikan menghambat proliferasi KNF. Hal ini menunjukkan jalur lain yang terlibat dalam progresivitas KNF.

VOLUME TUMOR PRIMER

Volume tumor primer sebagai indikator langsung dari massa tumor, yang secara signifikan berkorelasi dengan prognosis sebagian besar tumor ganas. Selain itu, volume tumor dan dosis radiasi berkaitan erat sebagai prinsip dasar dari biologi radiasi modern. Volume tumor juga berkorelasi dengan jumlah sel tumor klonogenik yang harus dihilangkan. Suplai darah yang tidak mencukupi di pusat tumor menyebabkan peningkatan jumlah sel hipoksik dan mengakibatkan rendahnya sensitivitas sel tumor terhadap radiasi dan dosis radioterapi lebih tinggi untuk mencapai efek kuratif. Efek volume tumor pada hasil radioterapi dalam beberapa keganasan dapat disimpulkan bahwa volume tumor adalah prediktor yang paling tepat dan paling relevan dari hasil radioterapi sehingga volume tumor dapat dipertimbangkan dalam analisis studi klinis.³

Pada KNF, volume tumor tidak termasuk dalam sistem staging UICC TNM. Sistem klasifikasi T ini terutama didasarkan pada invasi anatomi lokal, dan saraf kranial yang terlibat, dan kurangnya indikator yang dapat secara objektif dan kuantitatif mencerminkan massa tumor. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa prediksi prognosis untuk pasien yang menjalani radioterapi konvensional atau IMRT untuk KNF menggunakan volume tumor lebih unggul daripada dengan sistem staging T, dan menyarankan bahwa volume tumor harus dimasukkan dalam TNM KNF. Namun, dimasukkannya volume tumor ke dalam klasifikasi TNM membutuhkan penelitian lebih lanjut, dan korelasi antara volume tumor dan stadium TNM juga perlu diklarifikasi. Meskipun korelasi antara volume

tumor dan klasifikasi T telah diteliti, beberapa penelitian telah membahas korelasi antara klasifikasi N dan metastasis jauh setelah radioterapi.³ Volume tumor dan organ penting yang berdekatan diuraikan *slice-by-slice* pada gabungan gambar aksial CT scan polos dan kontras atau dengan MRI. Sistem pada pencitraan dapat secara otomatis merekonstruksi gambar 3D dan menghitung volume target tumor dan organ penting.³

EPIDERMAL GROWTH FACTOR

Struktur

Epidermal growth factor receptor adalah protein transmembran yang terdiri dari glikosilasi dan disulfide terikat domain ekstraseluler, transmembran hidrofobik tunggal, dan domain intraseluler dengan tirosin kinase dan fosforilasi. Daerah ekstraseluler dapat dibagi menjadi empat domain: I-IV. Domain I dan III merupakan ligan pengikat sedangkan domain II dan IV merupakan reseptor dimerisasi.⁴ *Epidermal Growth Factor Receptor* terdiri dari rantai polipeptida tunggal 1186 asam amino sebesar 170 kDa dan diekspresikan pada permukaan sebagian besar sel normal. Reseptor terdiri dari tiga daerah yaitu, ligan ekstraseluler, intraseluler dengan aktivitas tirosin kinase dan transmembran dengan hidrofobik tunggal, serta reseptor ini melintasi sel membran.⁴ Bagian akhir asam amino ekstraseluler dapat dibagi menjadi empat domain dengan domain III bertanggung jawab untuk mengikat ligan.⁴

Ligan

Aktivasi EGFR diatur oleh interaksi selektif dan spesifik oleh peptida seperti ligan *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor- α* (TGF- α), *amphiregulin* (AR), *heparin-binding EGF-like growth factor* (HB-EGF), dan *betacellulin* (BTC), *epiregulin* (EPR), dan *epigen* (EPG).⁵ Setiap ligan berisi EGF yang berikatan dengan domain. Ligan ErbB disintesis sebagai prekursor transmembran dan diproses sebagai pembelahan proteolitik di permukaan sel untuk merilis ektodomain⁶. Di antara ligan yang mengikat EGFR mengandung enam sistein yang berikatan

dengan disulfida membentuk tiga ikatan peptida. AR, HB-EGF dan BTC melindungi perpanjangan *N-termini* yang memberikan spesifisitas lanjut untuk sel target. AR dan HB-EGF memiliki N-terminus sangat dasar yang memiliki faktor pertumbuhan untuk mengikat heparin atau sulfat heparan proteoglikan yang diekspresikan pada permukaan sel.⁷

Keadaan ini dapat meningkatkan potensi mengaktifkan AR dan HB-EGF oleh lokalisasi faktor pertumbuhan pada permukaan sel yang dekat dengan EGFR. Semua ligan disintesis pada perbatasan membran, glikosilasi yang menandai EGF dan TGF- α yang memiliki aktivitas biologis dan faktor pertumbuhan mungkin bisa mengaktifkan EGFR melalui *autol juxtacrine* mekanisme saat masih tetap terikat membran⁷. *Coexpression* dari EGFR dan satu atau lebih dari ligan yang mungkin mengakibatkan ikatan autokrin, sehingga aktivasi konstan dari domain tirosin kinase EGFR menyebabkan pertumbuhan yang tidak terkendali.⁷

Sinyal

Ligan mengikat domain ekstraseluler EGFR mengarah ke konformasi perubahan dan reseptor dimerisasi. Hasil dimerisasi ligan diinduksi dalam aktivasi domain kinase intrinsik dan auto-fosforilasi tirosin residu dalam domain intraseluler. Sinyal molekul dan residu tirosin terfosforilasi menginduksi aktivasi sinyal hilir. Jalur sinyal tersebut terdiri dari *ras-raf* MAPK (*mitogen activated protein kinase*) jalur mitogenic, *phosphatidylinositol 3-kinase-AKT*, protein kinase C, dan jalur Jak/Stat.^{1,8}

Peran EGFR pada Karsinoma Nasofaring

Ekspresi EGFR yang berlebih seringkali ditemukan pada karsinoma sel skuamosa baik pada kultur sel maupun pada penelitian jaringan tumor. Ekspresi EGFR hampir tidak ditemukan pada epitel skuamosa normal pada pasien tanpa kanker yang dijadikan kontrol, dan meningkat pada karsinoma sel skuamosa kepala leher. Meningkatnya intensitas pewarnaan EGFR berhubungan dengan dysplasia dan jarak yang lebih dekat dengan sel tumor. Pada jaringan epitel skuamosa normal, EGFR berada di sel basal

dan proses proliferasi membutuhkan sinyal dari EGFR. Beberapa studi menunjukkan adanya EGFR pada sel basal jaringan epitel normal sehingga dipikirkan bahwa terdapat suatu mekanisme transformasi tertentu yang meningkatkan ekspresi EGFR dan menyebabkan proliferasi tumor yang tidak terkontrol. Terdapat sebuah hipotesis bahwa disregulasi EGFR terjadi dalam dua tahap, yaitu ekspresi berlebih EGFR pada jaringan epitel normal yang berdekatan dengan tumor dan semakin meningkatnya EGFR ketika terjadi perubahan dari displasia menjadi karsinoma sel skuamosa.⁹

Rata-rata ekspresi EGFR kondisi sel normal berkisar antara 40.000-100.000 reseptor per sel. Peningkatan ekspresi EGFR dan ligannya sebesar 80-90% pada karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Peningkatan ekspresi EGFR ini ditemukan pada awal tahapan karsinogenesis karsinoma sel skuamosa kepala leher dan meningkat secara paralel dengan perkembangan tumornya sehingga dapat digunakan untuk observasi abnormalitas histologi dimulai dari displasia hingga karsinoma *in situ*.¹⁰ Peningkatan ekspresi EGFR berhubungan dengan volume tumor yang besar, stadium tumor yang sudah lanjut, dan tumor yang memiliki prognosis kurang baik. Studi lain menunjukkan terdapat peningkatan ekspresi EGFR pada kasus tumor laring dibandingkan kondisi normal.¹¹

Studi *multicenter* di kawasan Asia Pasifik yang dilakukan Putti *et al.* pada tahun 2002 dengan pemeriksaan imunohistokimia terhadap 172 pasien karsinoma sel skuamosa di leher dan kepala, dilaporkan bahwa ditemukan ekspresi EGFR yang lebih kuat pada tumor stadium T4 (68%) dibandingkan dengan stadium T1-T3 (53%); ekspresi EGFR lebih kuat pada tumor stadium N2-N3 (69%) dibandingkan dengan stadium N0-N1 (49%); perbedaan ekspresi EGFR pada tumor stadium M1 dan M0 tidak signifikan; dan didapatkan bahwa ekspresi EGFR lebih kuat pada tumor stadium IV (66%) dibandingkan dengan jumlah stadium I-III (48%).¹¹ Pada pemeriksaan imunohistokimia sampel jaringan glottis hasil biopsi, didapatkan ekspresi EGFR kontrol adalah negatif, pada lesi hiperplastik positif lemah, dan pada jaringan karsinoma positif kuat. Perubahan paling signifikan ditunjukkan pada bagian suprabasal.¹² Serupa dengan karsinoma sel skuamosa, overekspresi EGFR di KNF sering dan telah 80% pada biopsi

tumor primer. EGFR yang berlebih merupakan faktor prognostik negatif untuk KNF seperti untuk karsinoma sel skuamosa lainnya: Ekspresi EGFR terbukti berkorelasi dengan tumor AJCC pada pasien KNF dengan stadium II sampai IV. Ekspresi yang lebih tinggi ditemukan pada tumor stadium lanjut. EGFR berlebih juga terbukti menjadi faktor prognostik untuk pengobatan pada pasien KNF lokoregional.⁵

Penelitian prospektif di Hong Kong, ekspresi EGFR yang kuat *pre-treatment* dalam tumor primer pada pewarnaan imunohistokimia signifikan terkait dengan kelangsungan hidup lebih pendek dalam 78 pasien KNF diobati dengan devinorin kognitif terapi radiasi.⁵ melaporkan hubungan antara ekspresi EGFR dan penyakit spesifik, kekambuhan, kekambuhan pada lokoregional, dan metastasis jauh pada 54 pasien KNF stadium III-IV dengan induksi kemoterapi dan radiasi masing-masing untuk pasien dengan EGFR luasnya > 25% adalah 48%, 36%, 60%, dan 55% dibanding dengan EGFR luasnya < 25% adalah 86%, 80%, 93%, dan 86%.¹³

EGFR adalah salah satu faktor independen yang diperkirakan untuk kekambuhan penyakit, kegagalan lokoregional, dan kematian sel kanker.⁵ Sebanyak 89% hasil positif ekspresi EGFR menggunakan metode imunohistokimia didapatkan pada hasil biopsi penderita KNF. Ekspresi EGFR dengan stadium tumor nasofaring, ukuran tumor, pembesaran kelenjar getah bening, metastasis organ jauh, serta karakteristik pasien berupa umur dan jenis kelamin tidak menunjukkan adanya perbedaan. Penelitian lain menyebutkan EGFR positif sebanyak 73,3% pada semua subtype histologis KNF yang diteliti, terdiri dari yang terbanyak yaitu *non-keratinized undifferentiated squamous cell carcinoma* 27 kasus, diikuti *non-keratinized differentiated squamous cell carcinoma* 8 kasus, dan *keratinized squamous cell carcinoma* sebanyak 6 kasus.²

HUBUNGAN EKSPRESI EGFR DENGAN BESAR TUMOR PRIMER KNF

Sejumlah total 19 pasien dengan kelompok usia terbanyak 41–50 tahun sebanyak 10 sampel (52,64%) dilanjutkan usia 31–40 tahun sebanyak 4

sampel (21,05%), usia 51-60 tahun sebanyak 3 sampel (15,79%) dan usia 61-70 tahun dan 71-80 tahun masing-masing sebanyak 1 sampel (5,26%). Jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 15 sampel (78,95%) dibandingkan perempuan 4 sampel (21,05%). Suku bangsa terbanyak adalah Jawa yaitu 15 sampel (78,95%). Pekerjaan terbanyak adalah petani sebanyak 9 sampel (47,37%). Volume tumor primer terbanyak 1-50 ml sebesar 9 sampel (47,37%). Jenis histopatologi KNF tipe WHO I sebanyak 1 sampel (5,26%), tipe WHO II sebanyak 3 sampel (15,79%) dan tipe WHO III sebanyak 15 sampel (78,95%). Terbanyak ditemukan stadium IV yaitu 14 sampel (73,68%) selanjutnya stadium III sebanyak 3 sampel (15,79%) dan stadium II sebanyak 2 sampel (10,53%).

Hasil pemeriksaan ekspresi EGFR pada sampel KNF dengan volume tumor primer 1–50 ml 5 sampel ekspresi positif lemah (+) dan 4 sampel ekspresi positif sedang (++). KNF dengan volume tumor primer 51–100 ml 2 sampel ekspresi negatif, 1 sampel ekspresi positif lemah (+), 3 sampel ekspresi positif sedang (++) dan 2 sampel ekspresi positif kuat (+++). KNF dengan volume tumor primer >100 ml 1 sampel ekspresi positif lemah (+) dan 1 sampel ekspresi positif kuat (+++). Hasil analisis statistik menggunakan uji *Pearson's* didapatkan $p = 0,047$ dan $r = 0,461$. Kesimpulan penelitian ini terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan volume tumor primer pada pasien KNF.

Hasil ini sesuai dengan hipotesis penelitian, yang berdasarkan teori bahwa proses keganasan KNF diketahui melalui jalur sinyal EGFR. Beberapa studi berikut ini dilakukan untuk mengetahui EGFR positif menggunakan pemeriksaan imunohistokimia dari hasil biopsi penderita KNF. Studi oleh Brau *et al.* menunjukkan bahwa pada pemeriksaan imunohistokimia 145 sampel jaringan glottis hasil biopsi, didapatkan ekspresi EGFR kontrol adalah negatif, pada lesi hiperplastik positif lemah, dan pada jaringan karsinoma positif kuat. Perubahan paling signifikan ditunjukkan pada bagian suprabasal.¹² Studi oleh Wang *et al.* mendapatkan hasil EGFR positif sebanyak 39 (70,9%) dari 55 kasus KNF yang diperiksa.¹⁴ Studi berikutnya oleh Chua *et al.* mendapatkan ekspresi EGFR positif sebanyak 89%, tidak ada perbedaan antara ekspresi EGFR

dengan stadium tumor nasofaring, ukuran tumor, pembesaran kelenjar getah bening, metastasis organ jauh, umur, dan jenis kelamin.¹³ Studi lain oleh Sheen *et al.* mendapatkan EGFR positif sebanyak 73,3% pada semua subtype histologis KNF yang ditelitinya.²

Epidermal growth factor receptor memberikan jalur sinyal transduksi intraseluler seperti RAS/MAPK. Proses biokimia sel dimulai ketika terjadi ikatan antara *growth factor* dengan reseptornya. Reseptor yang teraktivasi diikuti oleh proses kaskade fosforilasi dan faktor transkripsi yang juga teraktivasi di inti sel. Sistem EGFR dan kaskade RAS/MAPK saling berinteraksi dan menyebabkan respons biologis pleiotropik berupa mitogenesis, menurunnya apoptosis, percepatan motilitas sel, diferensiasi, dan sekresi protein.¹⁵ Tidak terkontrolnya pertumbuhan sel, mobilitas yang meningkat, sel yang berproliferasi, metastasis dan invasi, apoptosis yang menurun, serta rangsangan angiogenesis adalah efek dari aktivasi EGFR pada sel tumor. Pada kasus keganasan, terjadi variabilitas ekspresi atau gangguan regulasi EGFR.¹⁵

Ekspresi EGFR yang berlebih sering ditemukan pada Sebagian besar keganasan epitel, seperti kanker nasofaring, kolon, ovarium, ren, dan pulmo. Ekspresi EGFR yang ditemukan pada tumor umumnya menunjukkan bahwa tumor tersebut cenderung lebih agresif dan invasif.¹⁵ Ekspresi berlebihan EGFR mengarah kepada diferensiasi tumor. Hal ini disebabkan karena terjadi peningkatan ikatan dengan antibodi monoclonal EGFR sejumlah dua kali lebih besar pada keganasan sel skuamosa pada kepala leher. Tipe karsinoma yang tidak berdiferensiasi serta tipe lain dengan angka harapan hidup yang kurang baik menunjukkan ekspresi EGFR yang meningkat. Peningkatan EGFR dari jumlah normal dapat memperkirakan agresivitas tumor serta keterlibatannya dalam patogenesis karsinoma memengaruhi progresivitas penyakit.^{9,12}

Proto onkogen *c-erb-B2* pada kasus keganasan menghasilkan sebuah glikoprotein transmembran yang disebut EGFR. Ekspresi EGFR yang berlebihan disebabkan oleh proto onkogen *c-erb-B2* yang teraktivasi. Pada keadaan fisiologis, sel epitel berproliferasi akibat respons terhadap mitogen ligan EGF yang disekresi secara autokrin atau parakrin, atau

dipresentasikan melalui kontak antar sel sehingga mengaktifkan reseptor EGF. Sel akan dirangsang untuk berproliferasi melalui EGF selama penyembuhan luka. Sinyal tersebut dimulai oleh salah satu dari 11 anggota keluarga EGF. Seluruh keluarga ligan EGF terdapat dalam *proform* sebagai protein prekursor transmembran. Ligan tersebut dikonversi menjadi bentuk aktif yang dapat berdifusi melalui pemecahan ekstraseluler protein membran¹⁶.

Eksresi EGFR yang berlebih sering kali ditemukan pada karsinoma sel skuamosa baik pada kultur sel maupun jaringan tumor. Eksresi EGFR hampir tidak ditemukan pada epitel skuamosa normal pada pasien tanpa kanker yang dijadikan kontrol, dan meningkat pada karsinoma skuamosa kepala dan leher. Intensitas pewarnaan meningkat ketika EGFR berhubungan dengan displasia dan jarak yang lebih dekat dengan sel tumor. Pada jaringan epitel skuamosa normal, EGFR berada di sel basal dan menunjukkan bahwa sinyal yang ditimbulkan EGFR dibutuhkan untuk proses proliferasi. Banyak penelitian, yang menunjukkan adanya EGFR pada sel basal jaringan epitel normal, sehingga dipikirkan bahwa terdapat suatu mekanisme transformasi tertentu yang meningkatkan ekspresi EGFR dan menyebabkan proliferasi tumor yang tidak terkontrol. Terdapat sebuah hipotesis bahwa disregulasi EGFR terjadi dalam dua tahap, yaitu ekspresi berlebih EGFR pada jaringan epitel normal yang berdekatan dengan tumor dan semakin meningkatnya EGFR ketika terjadi perubahan dari displasia menjadi karsinoma sel skuamosa (KSS).⁹

Pada kondisi sel normal, rata-rata ekspresi EGFR berkisar antara 40.000–100.000 reseptor per sel. Terdapat peningkatan ekspresi sebesar lebih dari 80% pada karsinoma sel skuamosa kepala dan leher EGFR dan ligan. Peningkatan ekspresi EGFR ini ditemukan pada awal tahapan karsinogenesis KSS kepala leher dan meningkat secara paralel dengan perkembangan tumornya sehingga dapat digunakan untuk observasi abnormalitas histologi dimulai dari displasia hingga karsinoma *in situ*.¹⁰ Mekanisme peningkatan EGFR pada KSS kepala leher pada awalnya diaktivasi oleh perubahan *conformational* yang terinduksi oleh ligan (EGF, *amphiregulin*, dan *transforming growth factor alpha*-TGF α). Perubahan

tersebut menyebabkan dimerisasi reseptor yang menstimulasi aktivitas protein intrinsik tirosin kinase, memicu fosforilasi dan mengaktivasi reseptor. Aktivasi reseptor tersebut memicu sebuah rangkaian transduksi sinyal, termasuk aktivasi *Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)-Akt, dan aktivator jalur transkripsi. MAPK yang telah terfosforilasi akan masuk ke dalam nukleus, menyebabkan fosforilasi berbagai faktor transkripsi yang mengaktivasi ekspresi gen target spesifik, menyebabkan angiogenesis, proliferasi, metastasis, invasi, dan inhibisi apoptosis.⁹ Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi EGFR memprediksi prognosis yang buruk dan risiko metastasis yang lebih besar pada kasus keganasan. Ekspresi EGFR dilaporkan sebagai indikator prognosis pada jenis karsinoma yang berasal dari epitel. Peningkatan ekspresi EGFR biasanya mengindikasikan ukuran tumor yang besar atau berkaitan dengan kejadian metastasis jauh sehingga memberikan prognosis yang buruk.²

Sistem klasifikasi stadium berdasarkan TNM yang dikembangkan oleh UIML digunakan untuk KNF. Namun, pada sistem tersebut klasifikasi T ditentukan berdasarkan lokasi anatomi lokal dan saraf kranialis yang terlibat tanpa kriteria secara kuantitatif dari volume tumor. Hingga saat ini banyak penelitian yang mencoba menghubungkan antara volume tumor kepala dan leher dengan kontrol penyakitnya. KNF merupakan jenis tumor yang sangat infiltratif dengan kecenderungan menyebar ke struktur jaringan lunak sekitar dan dasar tengkorak. Volume tumor tidak dapat diukur dengan mudah secara klinis tanpa modalitas CT-scan atau MRI. Penilaian akurat untuk volume tumor membutuhkan bentuk tumor dengan beberapa serial pencitraan berdasarkan perspektif tiga dimensi. Variasi yang luas ditemukan dari volume tumor dari klasifikasi T yang sama.¹⁷ Klasifikasi T yang lanjut biasanya berhubungan dengan kontrol lokal dan kesintasan yang lebih buruk, maka pasien dengan volume tumor yang berbeda meskipun pada klasifikasi T yang sama dapat memberikan prognosis yang berbeda pula.¹⁷

Volume atau ukuran tumor telah dikenal sebagai salah satu faktor prognosis utama dalam tata laksana kasus keganasan. Tujuan utama

penentuan stadium pada keganasan adalah untuk memisahkan pasien menjadi kelompok dengan prognosis yang berbeda serta untuk menjadi acuan dalam tata laksana yang sesuai. Tumor dengan ukuran yang besar dijadikan salah satu penilaian dalam stadium keganasan dengan melakukan pengukuran tumor secara kasar serta perluasannya. Untuk kasus dengan jenis tumor yang dapat direseksi, ukuran tumor menjadi kurang penting dalam kontrol lokal. Hal sebaliknya terjadi pada kasus yang dilakukan radiasi atau kemoterapi di mana ukuran tumor yang besar memiliki dampak yang bermakna terhadap kontrol lokal karena peningkatan risiko jumlah klonogen serta tumor berukuran besar cenderung mengandung area hipoksia sehingga menjadi resistan terhadap terapi radiasi.¹⁷ Chua *et al.* melakukan evaluasi secara retrospektif pada 100 kasus baru KNF dari tahun 2002–2006. Penelitian tersebut menggunakan MRI sebagai modalitas untuk menghitung volume tumor primer. Penelitian ini menunjukkan volume tumor primer dianggap sebagai faktor prognosis bebas untuk metastasis jauh, kekambuhan, dan kelangsungan hidup secara keseluruhan.³ Sementara itu, menurut Chua *et al.* volume tumor primer tidak menjadi faktor penentu prognosis pada kasus KNF stadium dini. Tumor dengan volume > 15 ml memiliki kontrol lokal yang lebih buruk namun pada tingkat kesembuhan hingga 5 tahun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.¹³

Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 19 pasien dan pengambilan sampel dilakukan September sampai Desember 2017. Pengambilan sampel dilakukan secara *randomized sampling* dengan memakai kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian didapatkan ada hubungan positif sedang antara ekspresi EGFR dengan volume tumor primer secara statistik bermakna ($p < 0,05$). Respons terapi selama ini dapat dinilai berdasarkan volume tumor primer (stadium) namun pada kenyataannya pasien KNF dengan volume tumor primer yang sama dapat menunjukkan respons terapi berbeda sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan agar bisa memprediksi respons terapi lebih akurat. Pemeriksaan ekspresi EGFR dan volume tumor primer diharapkan memberikan prediksi respons terapi lebih baik pada pasien KNF. Pemahaman yang

baik mengenai hubungan ekspresi EGFR dengan volume tumor primer sangat diperlukan sehingga perlu dilakukan penelitian ini. Penelitian ini sesuai dengan hipotesis sehingga pemeriksaan ekspresi EGFR dan volume tumor primer dapat digunakan untuk memprediksi respons terapi dengan pemberian obat anti EGFR.

REFERENSI

1. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2: 127-37.
2. Histawara, Subroto. Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor Pada Karsinoma Nasofaring Subtipe Tidak Berkeratin Di Rsup Dr. M. Djamil, Padang. dalam: Master Thesis, Universitas Andalas. 2016
3. Chu ST, Wu PH, Hou YY, Chang KP, Chi CC, Lee CC. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: significance for recurrence and survival. *J Chin Med Assoc* 2008;71(9):461-466.
4. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5: 341.
5. Quynh TL, Jiade JL. Molecular Signaling Pathways in Nasopharyngeal Cancer. In: *Medical Radiology Radiation Oncology* JJ. Lu, JS. Cooper, AWM., Lee., Eds. Verlag Berlin Heidelberg, Springer, 2010;27-32.
6. Sanderson MP, Dempsey PJ, Dunbar AJ. Control of ErbB signaling through metalloprotease mediated ectodomain shedding of EGF-like factors. *Growth Factors* 2006;24(2):121.
7. Voldborg BR, Damstrup L, Spang Thomsen M, Skovgaard Poulsen H. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann of Oncology* 1997;8: 1197-1206.
8. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33: 369.
9. Putti TC, To KF, Hsu HC, Chan ATC, Lai GM, Tse G. Expression of epidermal growth factor receptor in head and neck cancers correlates with clinical progression: a multicentre immunohistochemical study in the Asia-Pacific region. *Histopathol* 2002;41: 144-51.
10. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, Ozsahin, The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiation oncology*. 2006; 1:11

11. Chen L, Cohen E, Grandis R. New strategies in head and neck cancer: understanding resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2010;16: 2489-95
12. Braut T, Krstulja M, Manestar D, Hadzisejdic I, Jonjic N, Grahovac B. Epidermal growth factor receptor protein expression and gene amplification in normal, hyperplastic, and cancerous glottic tissue: immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study on tissue microarrays. *Croat Med J* 2009;50: 370-9.
13. Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, Au GK. Prognostic Value of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Patients With Advanced Stage Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Induction Chemotherapy and Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59: 11-20.
14. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell* 2006;10: 25-38.
15. Santoso, Suharti, Epidermal growth factor receptor (EGFR) sebagai sasaran terapi kanker kolorektal. *Cermin Dunia Kedokteran*, 2009;36:5-12.
16. Arifianto A. Hubungan Ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* Dengan Stadium Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kepala Leher. Dalam: Karya akhir untuk memperoleh ijazah keahlian ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok bedah kepala dan leher, Departemen/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL FK Universitas Padjadjaran, Bandung. 2015
17. Jin CL. Prognostic Factors in Nasopharyngeal Cancer. In: Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM, eds. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*. Germany, Springer. 2010;95- 136.

AUP 2021

Stem Cell pada Karsinoma Nasofaring

Elida Mustikaningtyas, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring adalah kanker yang timbul dari sel epitel mukosa permukaan nasofaring dengan jenis kelamin laki-laki dan ras asia merupakan sebagian faktor risiko. Angka kejadian tahunan utamanya di Cina cukup menimbulkan masalah yang serius, begitu pun yang terjadi di Indonesia. Tidak hanya kasus baru, namun resistansi terapi dan metastasis pada penyakit ini juga tidak luput menjadi perhatian di tengah kemajuan teknologi untuk terapi KNF.^{1,2} Beberapa studi menunjukkan kemungkinan *cancer stem cells* (CSC) berperan dalam tumorigenesis serta berpengaruh terhadap resistansi terapi kanker. Penemuan *biomarker* CD44⁺ membuat penelitian pengaruh CSC pada pasien KNF berkembang dengan cepat.³ Karakteristik *stem cell* yang unik membuat harapan baru dalam bidang

terapi kanker, terutama KNF, di tengah tingginya angka kejadian penyakit ini.³

STEM CELL

Stem cell adalah suatu sel yang belum berdiferensiasi menjadi sel atau jaringan tertentu. *Stem cell* (SC) memiliki karakteristik belum berdiferensiasi, mampu memperbanyak diri sendiri, dan dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel sesuai dengan lingkungan. *Stem cell* bisa berubah menjadi sel otot, sel endokrin, epitel, dan sebagainya. Sumber lain menyebutkan *stem cell* dapat diperoleh dari plasenta, tali pusat janin, darah, dan sumsum tulang belakang.^{3,4,5}

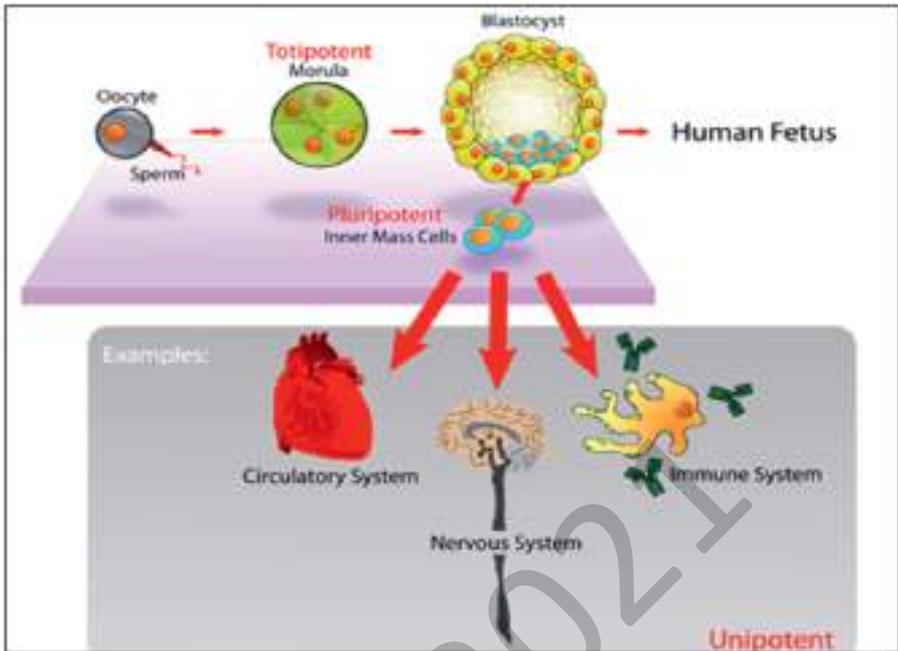
Jenis Stem Cell

Berdasarkan kemampuan berdiferensiasi

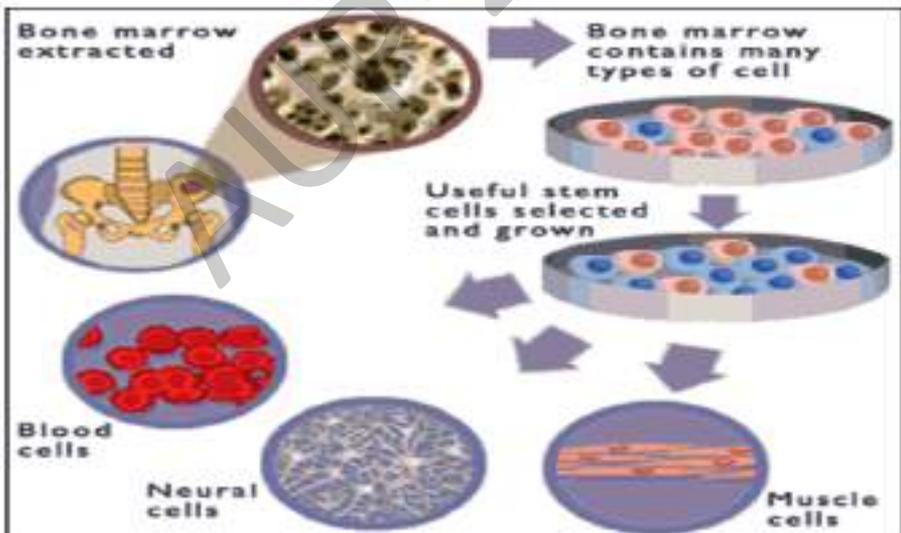
Berdasarkan kemampuan berdiferensiasi, *stem cell* dibagi menjadi *totipotent*, *pluripotent*, *multipotent* dan *unipotent*. Sel *totipotent* dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel, contohnya seperti zigot. Sel *pluripotent* dapat berdiferensiasi menjadi lapisan germinal, namun tidak dapat menjadi jaringan ekstraembrionik, contohnya *embryonic stem cells*. Sel *multipotent* terdapat dalam jaringan matur yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel satu golongan, seperti *stem cell* neural pada otak dapat menjadi berbagai jenis sel saraf seperti astrosit. Sel *unipotent* hanya dapat menghasilkan jenis sel yang sama dan mempunyai sifat dapat memperbarui atau meregenerasi diri.^{5,6}

Berdasarkan asal stem cell

Stem cell ditemukan di berbagai jaringan tubuh, terbagi menjadi *zigot* dan *embryonic stem cell*. *Embryonic stem cell* berasal dari sisa embrio yang tidak dipakai pada fertilisasi *in vitro*, namun saat ini dikembangkan pengambilan *embryonic stem cell* yang aman bagi embrio (Gambar 5.1). *Stem cell* dari darah tali pusat termasuk *hematopoietic stem cell* dan tergolong *adult*



Gambar 5.1 Embryonic stem cell⁶



Gambar 5.2 Adult stem cell⁶

stem cell (Gambar 5.2). *Adult stem cell* adalah sekelompok sel yang belum berdiferensiasi, namun ditemukan di antara sel yang telah berdiferensiasi dalam suatu jaringan yang sudah matang dan mempunyai fungsi spesifik dalam tubuh individu. *Stem cell* dewasa memiliki kemampuan berdiferensiasi yang lebih rendah dibanding *stem cell* embrionik, yaitu berdiferensiasi menjadi sel sejenis. Beberapa studi menunjukkan bahwa *adult stem cell* mempunyai sifat plastis, artinya *adult stem cell* juga dapat berdiferensiasi menjadi sel jaringan lainnya.^{6,7}

Karakteristik Stem Cell

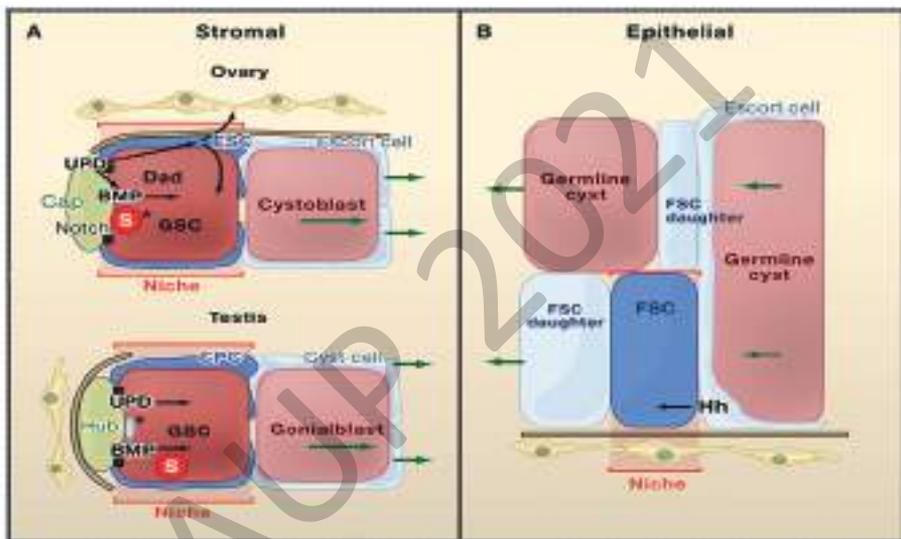
Stem cell memiliki karakteristik yaitu *undifferentiated, self-renewal, multipotent/pluripotent*. *Stem cell* belum memiliki bentuk dan fungsi yang spesifik seperti sel lainnya.^{5,6} *Stem cell* mampu bereplikasi dan menghasilkan sel dengan memiliki karakteristik yang sama. *Stem cell* mampu bereplikasi berulang kali, bahkan tidak terbatas dan dipertahankan dalam waktu yang lama.⁶ *Stem cell* mampu berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel tubuh yang disebabkan faktor dari dalam maupun luar sel. Faktor dari dalam sel adalah genetik dan epigenetik dan faktor dari luar sel adalah kondisi lingkungan sekitar sel, sedangkan faktor pertumbuhan bergantung pada kebutuhan jaringan atau organ tubuh. Studi tentang faktor diferensiasi *stem cell* masih terus dijalankan hingga kini.⁶

Niche Stem Cell

Niche stem cell adalah lingkungan mikro yang berisi pembuluh darah kapiler, sel endotel vaskuler, perisit, protein fibrous dari matriks ekstraseluler, sel stroma, sel imun, dan sel saraf. Rangsangan yang berasal dari sel punca mengatur regulasi keseimbangan regulasi proses replikasi diri dan diferensiasi. *Niche* sel punca terbagi menjadi dua bagian yaitu stromal dan epithelial. Stromal *niche* di mana *germ cell* sel punca berada dalam stroma. Sedangkan epithelial *niche* folikel sel punca berada di atas sel basal yang tidak berhubungan dengan stroma (Gambar 5.3). Fungsi *niche stem cell* diantaranya menjaga keberadaan sel punca, menghasilkan faktor ekstrinsik yang mengatur proliferasi sel punca.⁷

CANCER STEM CELL

Sel punca kanker dapat ditemukan dalam tumor atau kanker yang memiliki karakteristik yang terkait dengan sel punca normal, yaitu sel yang mampu menyebabkan pertumbuhan kanker (*tumorigenic*), mempertahankan populasi sel *tumorigenic* (*self-renewal*) dan menyebabkan heterogenitas sel (*pluripotency*). CSC dapat menghasilkan tumor melalui proses pembaharuan diri sel punca dan diferensiasi menjadi beberapa jenis sel. Sel tersebut berada dalam tumor sebagai populasi yang berbeda dan menyebabkan kekambuhan serta metastasis.^{8,9}



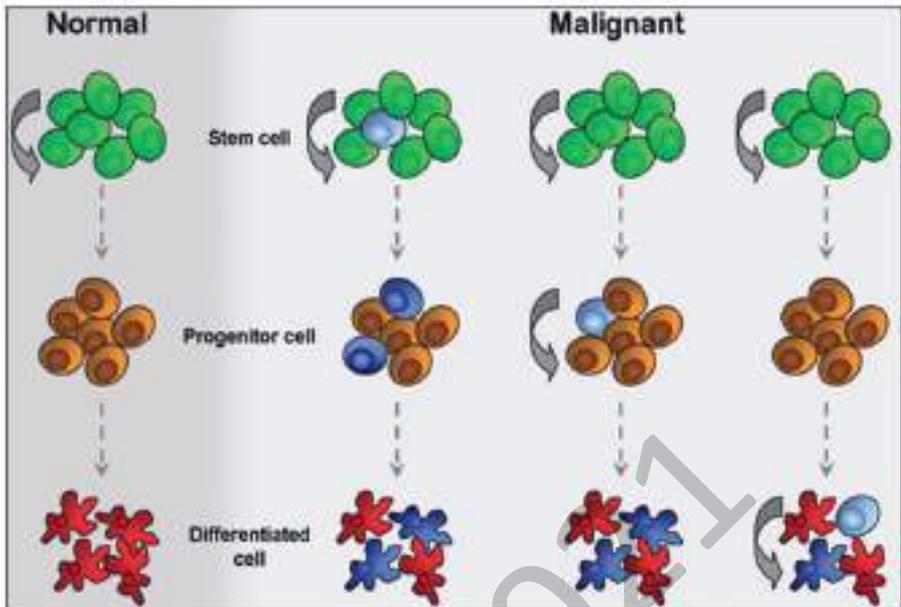
Gambar 5.3 Stem cell niche⁷

Pada awal tahun 1960, bersamaan dengan ditemukannya *adult cancer stem cell* (sel punca kanker dewasa) pada sumsum tulang, para peneliti telah menduga adanya sebagian kecil dari sel tumor yang menginisiasi tumor. Ada perbedaan pandangan mengenai CSC. Teori lama menyebutkan bahwa semua bagian pada sel tumor bersifat tumorigenik, pertumbuhan sel tumor yang tidak terkendali disebabkan oleh mutasi yang didapat pada gen tertentu sehingga terjadi proliferasi terus menerus yang tidak

diimbangi dengan kematian sel, dan kanker semata-mata hanya suatu penyakit proliferasi. Paradigma baru menyatakan sebaliknya yakni tumor berasal dari CSC yang memiliki karakteristik seperti SC normal, pertumbuhan tumor yang tak terkendali disebabkan oleh gangguan pada mekanisme pengaturan regenerasi, dan kanker terjadi karena adanya kelainan pada sel punca kanker yang sifatnya kompleks.^{9,10,11}

Teori yang berkembang saat ini menjelaskan bahwa terdapat tiga jenis mekanisme awal mula terciptanya *cancer stem cell*. Mekanisme pertama menjelaskan bahwa awal CSC adalah *adult stem cell* yang normal, kemudian berubah sifat dan menjadi pencetus terjadinya keganasan. Hal ini yang mendasari CSC dari *acute myelogenous leukemia* berasal dari SC hematopoietik yang normal. Mekanisme kedua menjelaskan bahwa CSC berasal dari sel progenitor *unipotent* maupun sel somatis yang mengalami de-diferensiasi. Mekanisme yang ketiga menyatakan bahwa CSC berasal dari transformasi sel yang terjadi saat bermigrasi ke area tubuh tertentu, seperti yang terjadi pada transformasi sel sumsum tulang yang bermigrasi dalam lapisan epitel lambung yang sebelumnya terinfeksi *Helicobacter pylori* (Gambar 5.4).

Regulasi ketat mekanisme memperbarui diri terlihat pada organogenesis dan homeostasis jaringan di mana pada organogenesis bersifat simetris, sedangkan pada homeostasis jaringan bersifat asimetris. Masa hidup CSC yang lama mengakibatkan sel ini mudah mengalami banyak mutasi, sedangkan sel progenitor (*transient amplifying cell*) dan sel yang terdiferensiasi penuh dengan masa hidup yang singkat dan mengalami mutasi terbatas. Model yang sering digunakan untuk mempelajari sel punca kanker adalah sistem hematopoietik. Populasi sel punca kanker hematopoietik (SPH) tersusun secara hierarki, terdiri dari SPH dengan regenerasi yang lama, SPH dengan regenerasi yang singkat dan sel progenitor multipoten yang tidak memiliki potensi regenerasi. Kesemuanya itu akan membentuk progenitor sel limfoid atau sel myeloid. Penelitian Adam *et al.* menyatakan bahwa CSC harus mengalami paling sedikit satu mutasi genetik yang permanen lebih dulu sebelum terinisiasi menjadi sel kanker (pro-tumorigenik).¹⁰

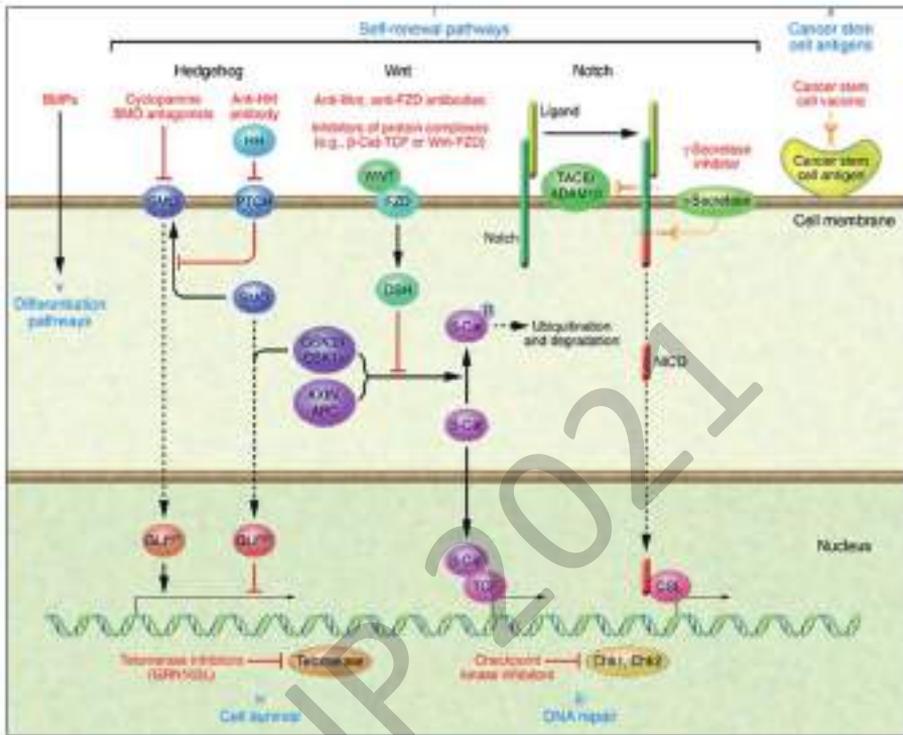


Gambar 5.4 Mutasi pada *stem cell*, sel progenitor dan sel yang terdiferensiasi¹²

Karakteristik *Cancer Stem Cell*

Stem cell kanker memiliki karakteristik yang sama dengan *stem cell* normal, yaitu menggunakan jalur sinyal yang sama, aktivitas telomerase yang tinggi, aktivasi anti apoptosis dan ekspresi transporter membran, dan motilitas yang tinggi. Ada tiga jalur sinyal yang berperan dalam regenerasi, yaitu *Hedgehog* (Hh), *Wnt*, dan *Notch* (Gambar 5.5). Pada aktivasi jalur Hh terbentuk ikatan antara reseptor (*patched*) dan ligannya (Hh). Hal ini menyebabkan dilepaskannya inhibisi pada protein *smoothened* sehingga mencegah pemecahan protein Gli. Akibatnya terjadi migrasi protein Gli menuju nukleus dan berperan sebagai aktivator transkripsi. Gli merupakan protein yang ekspresinya tinggi pada glioblastoma.¹³ Aktivitas Hh pada CSC tinggi, sedangkan pada jaringan dewasa normal yang tidak mengalami kerusakan atau inflamasi berada dalam keadaan inaktiv. Terapi menggunakan inhibitor jalur Hh (misal: *cyclopamine*) berhasil menghambat pertumbuhan meduloblastoma pada tikus yang

mengidap meduloblastoma secara genetik maupun pada tikus yang dilakukan *xenograft*.¹³



Gambar 5.5 Jalur Notch, Hh, Wnt¹⁴

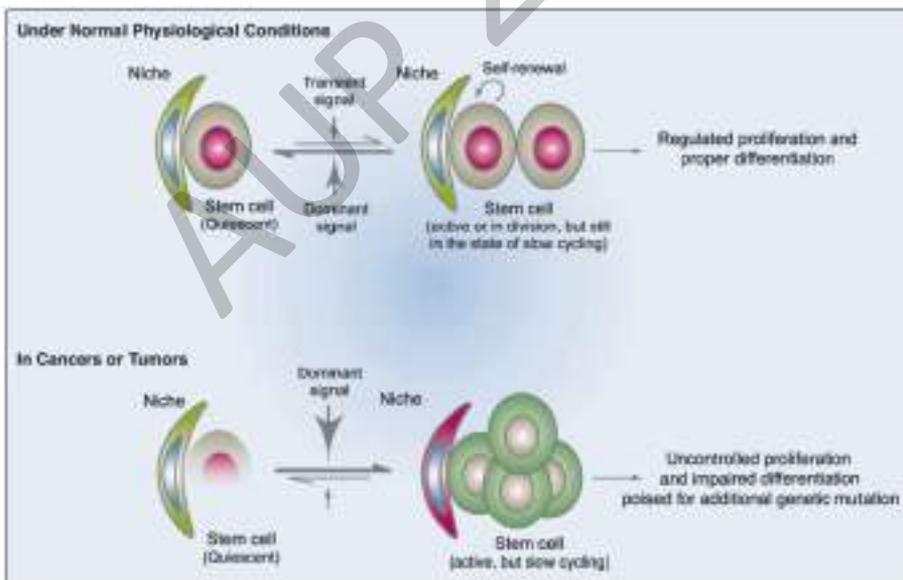
Reseptor *Notch* yang berada di permukaan sel dapat berikatan dengan *Notch L*, *Delta*, dan *Jagget* sebagai ligannya. Akibatnya, terbentuk dua potongan pada *ectodomain* dan transmembran domain dari *Notch*. Fragmen transmembran kemudian bermigrasi ke nukleus dan berperan sebagai faktor transkripsi. Pada keadaan normal perannya adalah mengatur proliferasi CSC, tetapi jika terjadi abnormalitas dari reseptor *Notch* atau overekspresi dari ligannya menyebabkan timbulnya keganasan.^{13,14}

Pada aktivasi jalur Wnt terbentuk ikatan antara protein Wnt dan reseptor Frizzled. Hal ini mencetuskan kaskade yang menekan GSK-3 β sehingga protein ini tidak didegradasi dan merangsang proliferasi sel.

Pada keadaan normal, *beta catenin* memediasi regenerasi, di mana proses ini diimbangi oleh suatu mekanisme *feedback*. Pada kanker mekanisme pengaturan tersebut terganggu sehingga terjadi proliferasi dan regenerasi yang berlanjut.^{13,14} Telomerase adalah suatu enzim yang bekerja pada *telomere*. *Telomere* ini akan mengalami pemendekan tiap kali terjadi pembelahan sel sehingga sel menua dan akhirnya mati. Pada CSC aktivitas telomerase ini terus menerus ada sepanjang hidup sel sehingga terjadi replikasi terus menerus.^{8,13}

Niche Cancer Stem Cell

Sel punca kanker tidak sama dengan sel punca normal karena sel tersebut telah mengalami mutasi berkali-kali, yang mengarah pada terjadinya keganasan. Sel punca kanker biasanya berada pada fase G_0 (diam) dari siklus sel dan baru akan memperbaharui diri jika mendapat sinyal yang sesuai dari sel sekitarnya.¹⁵ Perbandingan *niche stem cell* dan *niche cancer stem cell*. Niche dalam kondisi fisiologis normal merupakan lingkungan



Gambar 5.6 Perbandingan *niche stem cell* dan *niche cancer stem cell*.¹⁵

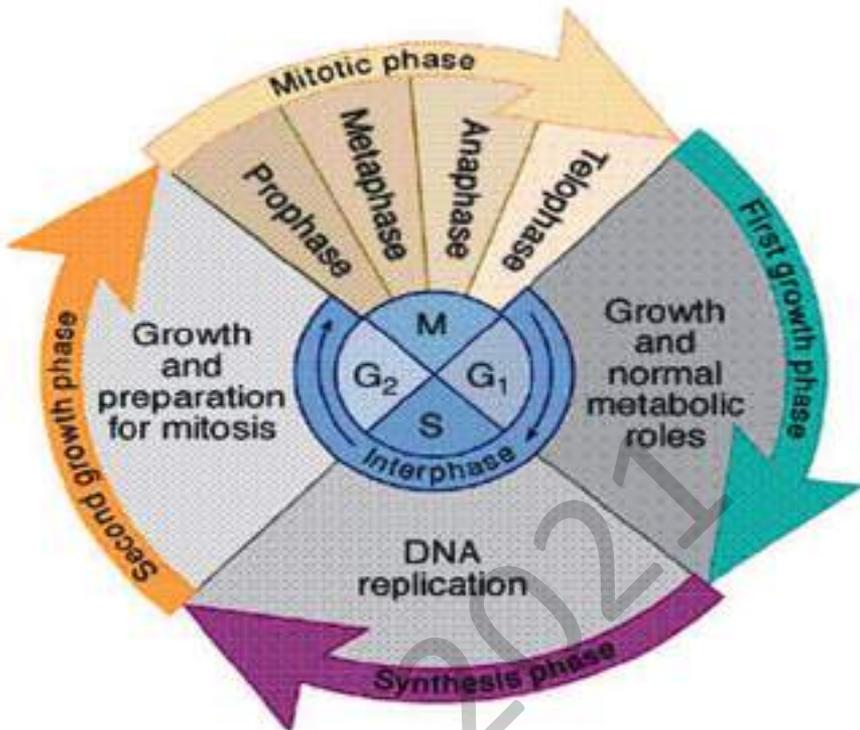
yang baik terutama dalam menghambat proliferasi dan diferensiasi. Namun, sinyal transien berkembang dan diperlukan untuk mendukung regenerasi jaringan yang sedang berlangsung. Dalam kanker atau tumor, karena mutasi internal, kanker sel induk menjadi mandiri mengalami proliferasi tidak terkendali atau karena perubahan dalam sinyal *niche, niche* diubah menjadi lingkungan dengan sinyal yang dominan mendukung proliferasi sel dan pertumbuhan. Selain itu, proliferasi tidak terkendali dari progenitor sel menyebabkan perluasan *niche* progenitor, yang siap untuk mengakumulasi mutasi genetik sekunder (Gambar 5.6).

CANCER STEM CELL PADA KARSINOMA NASOFARING

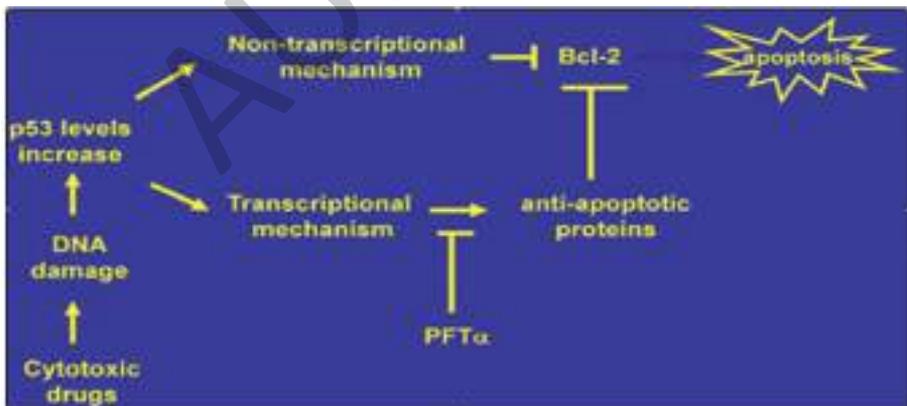
Peran SC pada karsinoma nasofaring terutama pada proses apoptosis. Apoptosis atau *programmed cell death* terjadi normal selama proses perkembangan dan penuaan untuk menjaga homeostasis jaringan. Homeostatik jaringan dipengaruhi oleh proliferasi sel dan keseimbangan antara sel yang hidup dengan yang mati.¹⁶ Proliferasi sel berlangsung melalui siklus sel yang terdiri atas fase G_1 , fase S, fase G_2 dan fase M. Fase G_1 adalah fase aktivasi metabolik sel. Selanjutnya sel memasuki fase S yaitu fase terjadinya sintesis DNA, lalu pertumbuhan berlanjut selama fase G_2 yaitu fase sintesis enzim dan protein serta replikasi kromosom lengkap sebelum memasuki fase M untuk membelah diri. Titik penentu terletak pada G_1 yaitu melanjutkan siklus sel atau memasuki fase G_0 , bergantung pada faktor pertumbuhan (Gambar 5.7).

Regulasi apoptosis terkait gen yang mengatur siklus sel, diantaranya gen p53 dan golongan gen Bcl2. Gen p53 adalah suatu *tumor suppressor gene* yang berperan penting dalam regulasi dan memicu apoptosis (Gambar 5.8).

Penelitian terhadap gen p53 menemukan bahwa ekspresi gen p53 pada KNF berkaitan dengan sensitivitas terhadap RT. Keluarga gen bcl-2 terdiri atas golongan apoptotik anti-apoptotik yang mengatur proses apoptosis berbagai jenis sel. Daya tahan hidup sel meningkat akibat ekspresi berlebih Bcl2, sedangkan proses apoptosis dirangsang oleh ekspresi Bax. Pada keadaan normal ekspresi keduanya dalam keadaan seimbang.^{13,16,17}



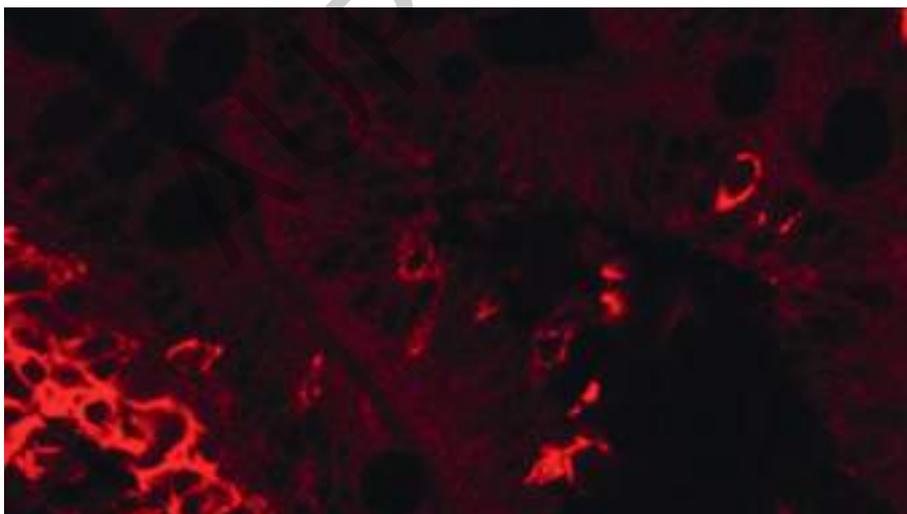
Gambar 5.7 Siklus sel normal¹³



Gambar 5.8 Regulasi apoptosis¹³

CD44 pada Karsinoma Nasofaring

Sejauh ini metode yang paling umum untuk mengidentifikasi CSC dengan mengetahui ekspresi spesifik antigen permukaan CSC. Beberapa antigen yang awalnya ditargetkan karena dikenal pada sel induk endogen. Banyak penelitian telah mengidentifikasi penanda CSC di berbagai keganasan tetapi yang telah dipelajari dalam keganasan kepala leher masih relatif sedikit.¹⁸ Salah satu yang paling diakui penanda CSC adalah CD44 yaitu glikoprotein sel besar yang terlibat dalam adhesi sel dan migrasi. CD44 mempunyai reseptor untuk asam hialuronik dan berinteraksi dengan ligan lain seperti matriks metaloprotease. Awalnya diidentifikasi sebagai penanda keganasan CSC solid dalam kanker payudara. Ekspresi sel CD44 (Gambar 5.9) juga bisa digunakan untuk mengisolasi subpopulasi tumor dengan tumorigenisitas meningkat pada keganasan kepala leher. Dalam penelitian ditunjukkan bahwa CD44+ dalam jumlah sedikit mampu membentuk tumor, sedangkan CD44- dalam konsentrasi yang lebih tinggi gagal membentuk tumor. Fungsi CD44+ untuk menunjukkan blok G_2 terkait fungsi apoptosis.



Gambar 5.9 *Immunofluorescence CD44*¹⁷

CD44 juga telah terlibat dalam penyebaran (metastasis) dan perkembangan penyakit pada keganasan kepala leher. Baru-baru ini, tiga isoform yang berbeda, CD44 v3, v6, dan v10, telah terbukti berhubungan dengan perkembangan dan metastasis keganasan kepala leher. Peningkatan CD44 v3 ekspresi primer tumor dikaitkan dengan metastasis kelenjar getah bening, sementara CD44 v10 ekspresi dikaitkan dengan metastasis jauh dan CD44 v6 ekspresi dikaitkan dengan penyebaran perineural. Dalam sel, blokade CD44 isoform dengan isoform-antibodi spesifik menghambat proliferasi sel, dengan penghambatan terbesar terlihat dengan blokade CD44 v6. Akhirnya, peningkatan ekspresi CD44 v6 dan v10 itu terkait dengan dipersingkat kelangsungan hidup bebas penyakit. Beberapa studi menunjukkan perubahan yang di fenotipe CSC melalui variasi dalam ekspresi CD44 isoform dapat mengubah interaksi CSC dengan mikro sekitarnya. Ini memungkinkan CSC untuk lebih mudah menyerang jaringan sekitarnya atau bermetastasis sehingga meningkatkan perkembangan penyakit.^{19,20}

Pengaruh *Cancer Stem Cell* pada Resistansi Terapi

Resistansi terhadap obat kanker disebabkan CSC berada dalam fase G_0 , sedangkan obat anti kanker bekerja pada siklus sel. Akibatnya sel kanker dapat menghindari dari obat kanker yang targetnya adalah sel dengan tingkat pembelahan yang tinggi. Contoh imatinib *mesylate*, suatu inhibitor abelson leukemia virus oncoprotein (ABL) kinase untuk terapi leukemia myelogenik Akut, ternyata hanya mampu mengeliminasi sel progenitor dan sel terdiferensiasi.^{11,20}

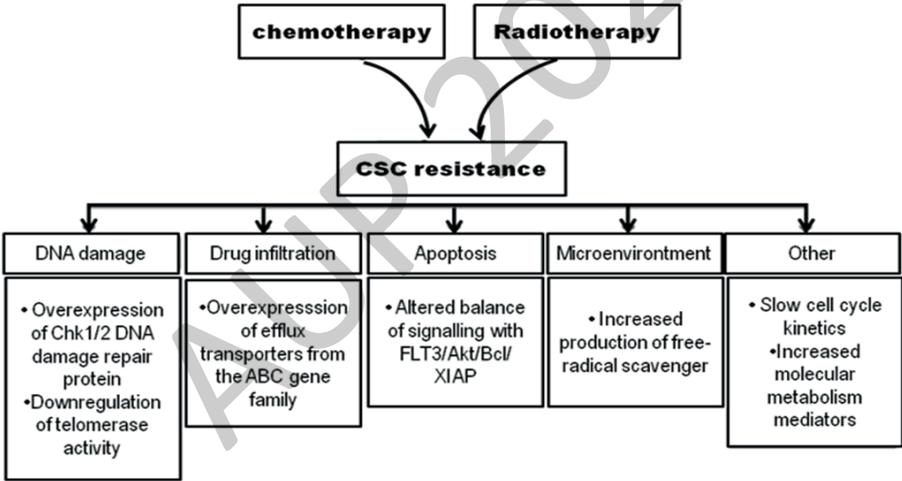
Mekanisme Radioresisten dan Kemoresisten

Penelitian terbaru mengindikasikan keterlibatan CSC dalam proses *tumorigenesis* dan resistansi terhadap terapi konvensional. Temuan ini menjadi jawaban terjadinya insiden kekambuhan dan metastasis kanker pasca terapi.⁸ Mekanisme radio kemoresisten disebabkan adanya mekanisme *repair* DNA pada CSC, perubahan fungsi telomerase,

peningkatan pompa *ATP binding cassette*, fungsi *apoptosis inhibitor protein* yang berlebihan, dan peningkatan produksi radikal bebas sehingga menyebabkan terjadinya resistansi terhadap terapi (Gambar 5.10).

Radioresisten

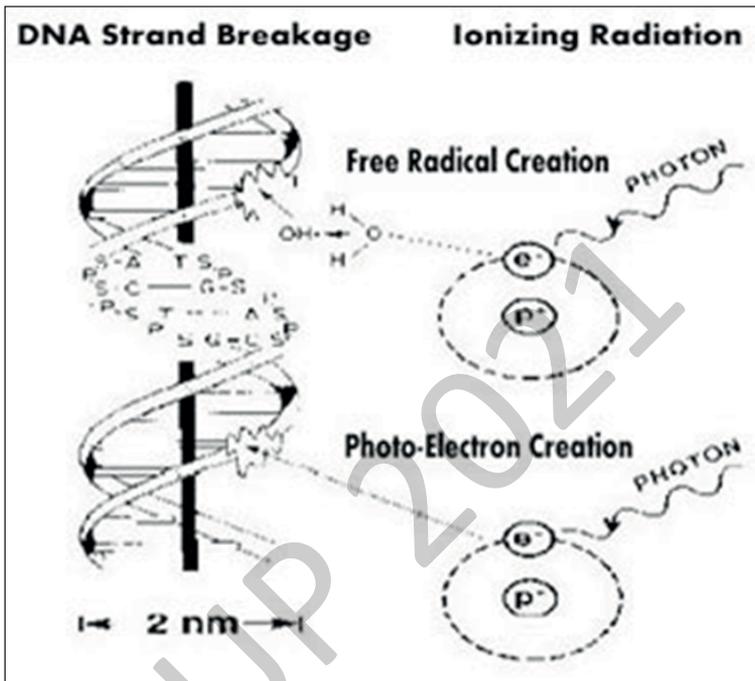
Radioterapi merupakan terapi utama KNF dengan menggunakan sinar pengion. Radioterapi bertujuan membunuh sel kanker. Pemilihan RT sebagai pengobatan utama didasarkan pada pertimbangan letak dan histopatologi. Letak KNF sulit dicapai melalui metode pembedahan dan sifatnya yang menginfiltrasi jaringan di sekitarnya menyulitkan dilakukannya operasi dengan prinsip eksisi luas. Secara histopatologi kebanyakan KNF (75-95%) tergolong radiosensitif terutama pada stadium dini.¹⁷



Gambar 5.10 Mekanisme yang mendasari resistansi CSC terhadap radio dan kemoterapi⁸

Ion H⁺ dan OH⁻ yang sangat reaktif terbentuk dari proses ionisasi air dan elektrolit akibat radiasi pada jaringan dan bereaksi dengan molekul DNA di dalam kromosom. Hal ini menyebabkan pecahnya rantai ganda DNA, perubahan *cross-linkage* rantai DNA atau perubahan basa. Kerusakan tingkat molekuler ini berakibat pada degenerasi atau kematian sel (Gambar

5.11). Sel yang masih bertahan hidup akan memperbaiki kerusakan DNA-nya. Kemampuan perbaikan DNA sel normal lebih baik dan lebih cepat sehingga RT akan menyebabkan kematian sel kanker yang lebih banyak. Kondisi inilah yang dipakai sebagai dasar RT pada kanker.¹⁹



Gambar 5.11 Pengaruh radioterapi terhadap DNA¹⁸

Radioterapi eksterna adalah teknik RT yang paling sering diterapkan pada KNF. Dosis RT disesuaikan dengan tujuan terapi yang diinginkan yaitu RT kuratif dan paliatif. Radioterapi kuratif diberikan pada semua stadium, kecuali kanker yang telah mengalami metastasis jauh dengan targetnya adalah tumor primer, KGB leher serta supra klavikular. Radioterapi paliatif ditujukan pada kanker metastasis jauh dan kekambuhan lokal. Respons RT dinilai berdasarkan pengurangan ukuran KGB leher dan tumor primer di nasofaring. Sel kanker mempunyai perbedaan respons terhadap RT. Sel kanker yang mempunyai respons

cepat terhadap RT disebut radiosensitif. Sel kanker dengan respons lambat atau tidak ada respons disebut radioresisten, jika respons yang terjadi diantaranya maka disebut radioresponsif.^{12,17}

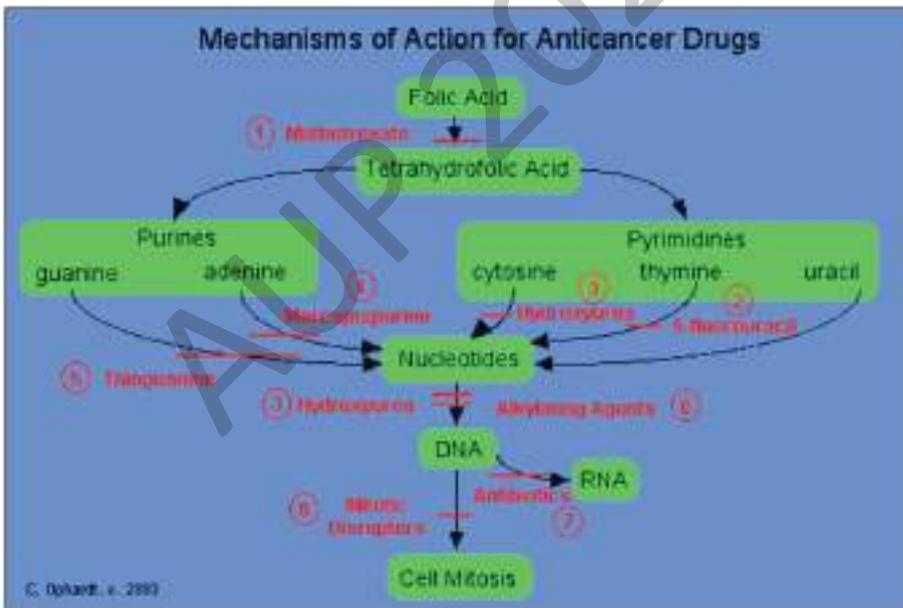
Penilaian respons RT menurut kriteria WHO terdiri dari respons lengkap, respons sebagian, tidak ada respons, dan progresif. Respons lengkap jika tumor menghilang 100%, respons sebagian jika tumor mengecil 50–100%, tidak respons jika tumor mengecil kurang dari 50% atau tidak berkurang, dan progresif jika tumor makin membesar atau bahkan timbul lesi baru. Respons lengkap termasuk dalam kriteria respons tinggi. Respons sebagian, tidak respons dan progresif termasuk dalam kriteria respons rendah atau resisten.^{10,12}

Kemoresisten

Dalam beberapa tahun terakhir telah jelas bahwa hasil radioterapi dapat ditingkatkan dengan memberikan kemoterapi secara bersama yang lebih dikenal dengan kemoradiasi, terutama pada orang dengan penyakit lanjut. Efek samping yang parah dapat dihindari pada penderita dengan stadium dini, di mana perlakuan yang kurang intensif masih efektif. Kemoterapi bisa juga dilakukan pada penderita yang sudah terjadi metastasis.¹¹ Pemberian kemoterapi sitotoksik konvensional adjuvan setelah pembedahan atau radioterapi belum terbukti jelas meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang. Namun, pengamatan bahwa ketika pasien kambuh setelah kemoradiasi lebih sering karena metastasis daripada kekambuhan lokal dari penyakit.^{11,20}

Ada tiga tujuan yang berhubungan dengan penggunaan agen antikanker yang paling sering digunakan, yaitu merusak DNA sel kanker, menghambat sintesis rantai DNA baru untuk menghentikan sel menggandakan diri, karena replikasi sel yang memungkinkan tumor untuk tumbuh, dan menghentikan mitosis atau pemisahan sebenarnya dari sel asli menjadi dua sel baru. Menghentikan mitosis berarti menghentikan pembelahan sel (replikasi) dari kanker dan akhirnya dapat menghentikan perkembangan kanker (Gambar 5.12). Secara umum, berdasar cara kerja kemoterapi dikelompokkan menjadi tiga. Pertama

menghentikan pembentukan molekul DNA pada tempat yang berbeda yang dimulai dengan memblok pembentukan DNA dari asam folat, heterosiklik, dan nukleotida. Dengan diblok pembentukan nukleotida maka pembentukan DNA dan RNA tidak terjadi yang mengakibatkan sel tidak bisa memperbanyak diri. Contoh obat yang tergolong dalam kelompok ini adalah 1) *methotrexate*, 2) *fluorouracil*, 3) *hydroxyurea*, dan 4) *mercaptopurine*. Cara kerja obat kemoterapi yang kedua yaitu dengan cara merusak DNA yang terdapat di dalam nukleus. Contoh obat dalam kelompok ini termasuk cisplatin dan antibiotik-daunorubicin, doxorubicin, serta etoposide. Cara yang ketiga mem-pengaruhi spindle mitosis. Spindel mitosis berfungsi sebagai rel yang menghubungkan “kutub utara dan selatan” dalam sel ketika sel mulai membelah diri menjadi dua sel baru. Sehingga apabila terjadi gangguan pada spindle mitosis maka pembelahan sel terganggu. Contoh obat, yaitu *vinblastine*, *vincristine*, dan *paclitaxel*.^{11,20}



Gambar 5.12 Pengaruh kemoterapi terhadap DNA²⁰

RINGKASAN

Kanker nasofaring merupakan keganasan yang sulit untuk diidentifikasi pada tahap awal, karena tidak dapat dilihat secara langsung letak anatominya. Kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan utamanya tentang terapi radiasi dan kemoterapi yang berkembang pesat belum menjamin kesembuhan pasien KNF. Penelitian terbaru menunjukkan dugaan bahwa *cancer stem cells* atau sel induk kanker yang berperan dalam proses tumorigenesis dan resistansi sejumlah pasien terhadap terapi untuk kanker. Pengetahuan tentang CSC pada KNF adalah untuk mengembangkan strategi yang efektif untuk pencegahan, diagnosis dini dan pengobatan, sehingga tingkat kematian KNF diharapkan bisa berkurang. Pada KNF CSC diidentifikasi dengan petanda permukaan (*surface marker*) CD44. *Cancer stem cells* resistan terhadap berbagai kemo dan radioterapi, karena adanya mekanisme *repair* DNA pada CSC, perubahan fungsi telomerase, peningkatan pompa ATP *binding cassette*, fungsi *apoptosis inhibitor protein* yang berlebihan, dan peningkatan produksi radikal bebas.

REFERENSI

1. Kumar, KPS. Nasopharyngeal Carcinoma Stem Cells. J Biomed Lab Sci 2009;21: 35 – 42
2. Adham, M., Hermani, B., *et al.* Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chinese Journal of cancer. Chinese Journal of cancer; 2012: 31: 185 - 196
3. Huang, Q., Su, J., Xue, F., *et al.* Identification of Cancer Stem-like CD44⁺ Cells in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line. Original article. ELSEVIER Archives of medical research 2011; 42: 15 – 21
4. Boman, BM., Wicha, M. Cancer Stem Cells: A Step Toward the Cure. Journal of clinical oncology 2008; 26: 17
5. Cui, Y., Liang, Y., Long, Z. Pluripotency-associated genes in human nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells are reactivated by a unique epigenetic sub-microenvironment. BMC cancer, 2010.
6. Riyadi, W. Mengenal stem cell. 2010

7. Morrison, SJ., Spradling, AC. Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Leading Edge*, 2008; 132: 598-611
8. Goldthwaite, CA. Are stem cells involved in cancer? Bethesda MD: National institutes of health. 2011.
9. Baumann, M., Krause, M., Hill, R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *NCBI* 2008;8: 545-53.
10. Fujiwara, Y., Orkin, S. Molecular Regulation of the State of Embryonic Stem Cells. In: Majumder S, ed. *Stem cells and cancer*. Texas USA: Springer, 2009: 33-50
11. Morrison, R., Schleicher, S., *et al.* Targeting the Mechanisms of Resistance to Chemotherapy and Radiotherapy with the Cancer Stem Cell Hypothesis. *Journal of oncology*, 2011; 941876: 13
12. Welte, Y., Adjaye, J., Lehrach, H., Regenbrecht, C. RCancer stem cells in solid tumors: elusive or illusive? *Cell Communication and Signaling* 2010'8:6.
13. Margaret, A. Peranan cancer stem cell dalam tumorigenesis. *Majalah kedokteran Damianus*, 2009;8:2
14. Sun, S., Sciller, J., Spinola, M., Minna, J. New molecularly targeted therapies fot cancer. *The Journal of clinical investigation*, 2007;117(10):2740-2750
15. Neaves, WB. Y., Li, L. Normal stem cells and Cancer stem cells: the niche matters, 2006;66:4553-4557.
16. Cotter, TG. Apoptosis and cancer: the genesis of research field. *Nature* 2009;9: 501-7.
17. Fujin, C., Wei, F., Jinhua, H., Wei, L., Donggen, L., Guoyi, L., *et al.* Tumor kepala dan leher. Dalam: Desen W, Tiehua R, Yixin Z, ed. *Buku ajar onkologi klinis*. Edisi 2. Alih bahasa: Japaries W. Jakarta: Fakultas kedokteran Universitas Indonesia; 2008. hal. 263-77
18. Brooks, L., Niedobitek, G., Agathangelou, A., Farrel, PJ. The Expression of Variant CD44 in Nasopharyngeal Carcinoma Is Unrelated to Expression of LMP-1. *American Journal of pathology*, 1995; 146(5): 1102 - 1112
19. Mould, RF., Tai, THP. Nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. *The British Journal of Radiology* 2002; 75: 307-39.
20. Crespan, E., Garbelli, A., Amoroso, A., Maga, G. Exploiting the nucleotide substrate specificity of repair DNA polymerase to develop novel anticancer agents. *Molecules* 2011;16: 7994-8019.

AUP 2021

Peran Cisplatin pada Terapi Karsinoma Nasofaring

Faizal Rachman, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah jenis kanker epithelium skuamosa yang berasal dari permukaan dinding lateral nasofaring. KNF merupakan jenis kanker kepala dan leher yang paling banyak ditemukan di Cina Selatan, Taiwan dan Asia Tenggara khususnya Indonesia. Angka insidensi di Indonesia berdasarkan histopatologi dilaporkan sekitar 6,2 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Data penderita baru yang berobat ke poli Onkologi THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2012 bulan Januari hingga Mei ada sebanyak 2025 penderita, 1348 diantaranya (66,56%) adalah penderita KNF.^{1,2,3} Kemoterapi adalah terapi yang menggunakan obat sitostatika untuk mematikan sel kanker. Kemoterapi mampu membunuh sel kanker yang jauh dari tumor primernya karena dapat menyebar ke

seluruh tubuh. KNF merupakan jenis karsinoma dengan prognosis yang jelek karena lokasi tumor yang dekat dengan dasar tengkorak dan berbagai struktur penting lainnya. Meskipun demikian, KNF merupakan tumor yang bersifat radiosensitif dan kemosensitif.^{4,5}

Jenis obat yang umum digunakan sebagai kemoterapi KNF adalah cisplatin. Cisplatin telah banyak digunakan sebagai agen kemoterapi tunggal atau kombinasi dengan agen kemoterapi lain dan atau dengan terapi radiasi. Cisplatin memiliki efek sitotoksik dan radiosensitizer terhadap tumor dan penggunaannya terbukti mampu mengecilkan ukuran tumor, meningkatkan sensitivitas tumor terhadap radiasi dan mengurangi kejadian mikrometastasis.^{4,5}

TATA LAKSANA KARSINOMA NASOFARING

Radioterapi merupakan *treatment of choice* dan *gold standard* untuk KNF. Radioterapi pada KNF ini memberikan hasil yang cukup baik dengan respons lengkap (RL) sekitar 80%-100% dan respons ini biasanya meningkat jika dikombinasikan dengan kemoterapi seperti cisplatin, 5-fluorouracil, *hydroxyurea* dan *mitomycin C*. Kemoterapi yang dikombinasi direspons dengan lebih baik dibandingkan kemoterapi tunggal. Pemberian kemoterapi pada KNF dindikasikan untuk lokoregional stadium lanjut dengan metastasis jauh, tumor yang persisten, dan rekuren.⁸

Cisplatin dan 5-fluorouracil merupakan kombinasi obat sitostatika yang paling sering digunakan dan diteliti. Kombinasi kedua obat ini bersama dengan radioterapi pada KNF lokoregional stadium lanjut memberikan *overall response rate* (ORR) yang tinggi yaitu sekitar 80–93% dan RL 54%. ORR sebesar 30–35% juga dicapai bahkan pada stadium metastasis. Beberapa obat sitostatika yang baru telah diproduksi, misalnya *paclitaxel*, *gemcitabine*, *taxotere*, *xeloda*, *oxaliplatin*, dan sebagainya. Cisplatin yang dikombinasikan dengan beberapa obat sitostatika baru ini terbukti memberikan luaran yang lebih baik dengan efek samping yang lebih sedikit.⁸

CISPLATIN

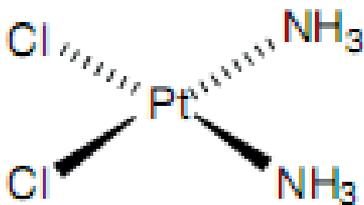
Kemoterapi bekerja dengan cara menarget sel yang aktif membelah dan tumbuh seperti sel tumor, sel kulit, sel mukosa dan sel hemopoetik. Pemberian kemoterapi secara sistemik akan memengaruhi seluruh sistem tubuh, sehingga dapat menimbulkan efek samping pada sistem organ selain target tumor seperti hepar, jantung, ginjal dan organ yang selnya aktif membelah dengan cepat. Jaringan dengan sel yang membelah cepat seperti mukosa gastrointestinal, sumsum tulang, sel rambut dan sel kelenjar sering terkena efek kemoterapi sehingga dapat terjadi efek samping mual, muntah, mukositis, diare, rambut rontok, anemia, leukopenia, dan trombositopeni. Kemoterapi dapat berakibat fatal bila dipaksakan untuk diberikan pada pasien dengan kondisi efek samping tersebut karena efek toksisitasnya yang besar sehingga pemberiannya perlu ditunda sementara agar tidak membahayakan pasien.^{4,5,12,13}

Selain bekerja secara sistemik, cisplatin juga dapat membentuk radikal bebas sehingga cisplatin tidak hanya mengenai sel kanker saja tapi juga sel-sel sehat di seluruh tubuh. Radikal bebas adalah senyawa yang bersifat toksik bila jumlahnya berlebihan. Radikal bebas dapat merusak sel normal dalam tubuh termasuk sel-sel sumsum tulang dan berakibat pada penekanan sistem hemopoetik.^{4,5,12,13} Penggunaan cisplatin menyebabkan turunnya produksi sel-sel darah (hemoglobin, eritrosit, leukosit, dan trombosit) oleh sistem hemopoetik. Kondisi umum penderita diukur dengan menggunakan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, leukosit, dan trombosit. Hemoglobin mewakili kadar oksigen yang didistribusikan ke sel tubuh, leukosit mewakili sistem pertahanan tubuh, dan trombosit mewakili sistem hemostasis. Selain itu, jumlah sel hemopoetik yang menurun juga mengakibatkan penurunan kemampuan fagositosis leukosit terhadap sel kanker dan kondisi ini dapat memperburuk prognosis.^{5,12,13}

Struktur Kimia

Cisplatin merupakan logam berat yang bekerja sebagai *alkylating agent*. Beberapa komponen penyusun cisplatin adalah molekul platinum (Pt)

anorganik yang terdiri dari atom inti Pt divalen (II) dan memiliki cis ligand yang terdiri dari dua atom klorin atau golongan amin (NH_3) (Gambar 6.1). Aktivitas sitotoksik cisplatin ditentukan oleh bentuk cis ligand. Cis ligand dari cisplatin juga penting untuk membentuk ikatan yang optimal antara Pt (II) dengan *sulfur-donating cytosolic* (Pt-S) seperti glutathion dan metionin ataupun dengan atom N7 rantai purin DNA (Pt-N). Reaksi pembentukan menentukan toksisitas dari cisplatin, misalnya ikatan Pt-N atau Pt-S yang terjadi setelah penggantian atom klorin secara non enzimatis pada reaksi hidrolisis.^{4,5,13,14}



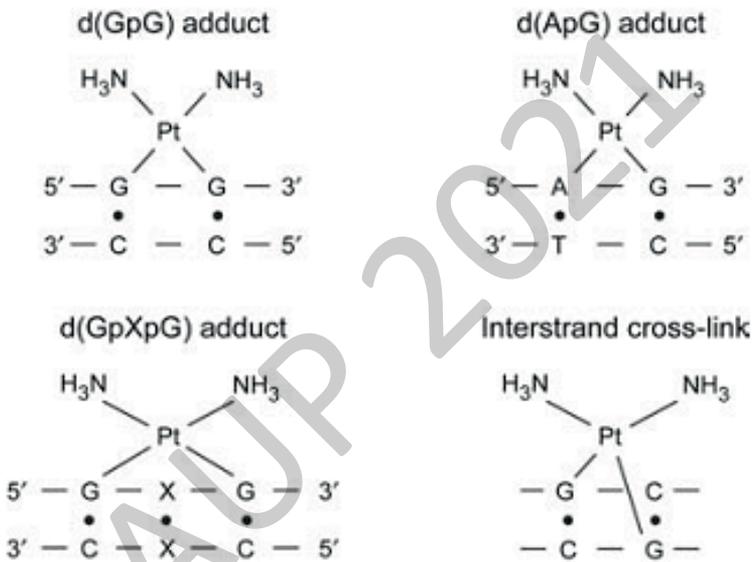
Gambar 6.1 Struktur cisplatin¹⁴

Farmakodinamik

Cisplatin bekerja melalui reaksi hidrolisis yang menyebabkan dua ion klorida yang menempel pada platinum (Pt) digantikan oleh senyawa air dan kemudian terikat pada 2 sisi DNA. Senyawa hidroksil yang menempel pada kedua sisi rantai DNA yang sama disebut dengan *DNA adduct*, dan disebut sebagai *DNA cross-link* jika senyawa hidroksil menempel pada sisi rantai DNA yang berbeda (Gambar 6.2). Bentuk *DNA adduct* dan *DNA cross-link* ini menghambat proses replikasi maupun *repair* DNA pada sel mamalia. Meskipun dapat menempel pada semua DNA namun cisplatin cenderung menempel pada posisi N-7 adenin dan guanin karena sisi N-7 rantai purin ini memiliki *nucleophilicity* yang tinggi.^{4,5,13,14}

Waktu paruh ($t_{1/2}$) awal cisplatin di dalam plasma dengan rute pemberian intravena berkisar antara 20–30 menit, sedangkan waktu paruh ($t_{1/2}$) terminal bervariasi dengan rentang antara 6–47 hari. Lamanya waktu paruh terminal tergantung pada ikatan cisplatin dengan protein plasma (>90%). Setelah 5 hari, sebagian cisplatin (35–50%) diekskresikan

di urine melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus renal dan sekresi ini masih bisa dideteksi sampai 4 bulan setelah pemberian cisplatin. Metabolisme cisplatin terjadi di hepar, ginjal, usus besar dan kecil, serta sedikit melewati ke sistem saraf pusat. Cisplatin memberikan efek samping berupa ototoksisitas, nefrotoksisitas, neurotoksisitas, dan depresi sumsum tulang. Dosis cisplatin yang digunakan dengan tujuan sebagai sitostatik adalah sebesar 80–100 mg/m² dan diberikan setiap 3–4 minggu, sementara itu dosis lebih rendah yaitu 20–50 mg/m² tiap minggu diberikan dengan tujuan sebagai *radiosensitizer*.^{4,5,12,13}



Gambar 6.2 Reaksi pembentukan ikatan dan hidrolisis DNA¹⁴

PERAN CISPLATIN PADA KARSINOMA NASOFARING

Secara farmakokinetik, cisplatin yang dihidrolisis akan membentuk kompleks monohidrat (*monohydrate complex*; MHC) yaitu suatu *toxic biotransformation product*. Pembentukan kompleks ini terjadi secara bervariasi antara 15 menit atau 1 jam setelah bolus injeksi. Mekanisme

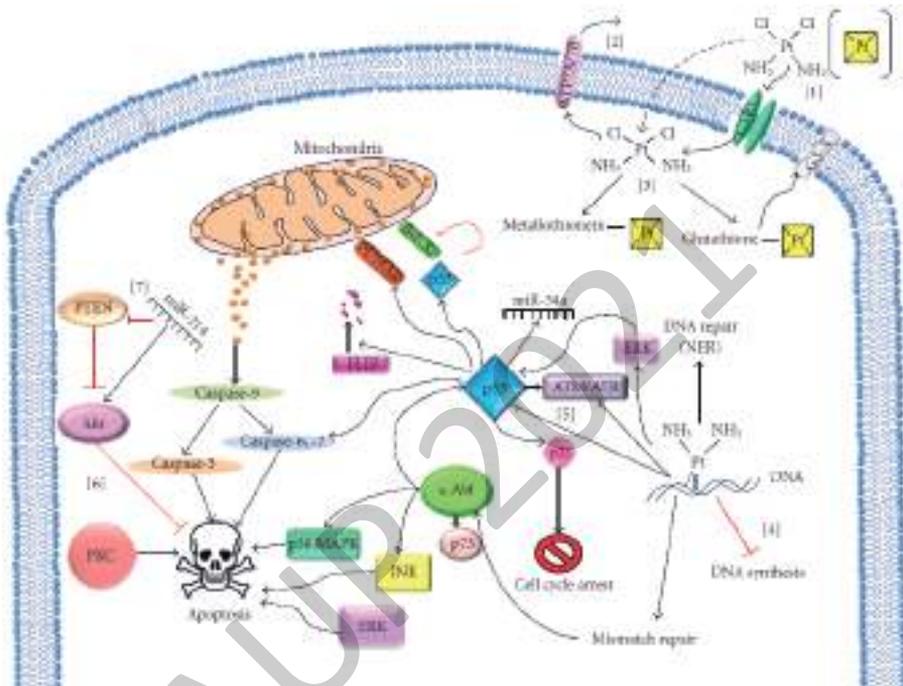
kerja dari cisplatin adalah mengikat DNA secara kovalen terutama pada posisi N-7 dari guanin dan adenin, bereaksi di dua tempat yang berbeda pada DNA sehingga menyebabkan persilangan intrastrand (> 90%) dan interstrand (5%). Formasi DNA tersebut dapat menghambat sintesis DNA dan transkripsi DNA dan mengikat inti sel dan protein sitoplasma sehingga berdampak sitotoksik.^{5,12,13}

Membentuk Radikal Bebas

Cisplatin dapat menghasilkan *radical oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan sel. ROS dalam jumlah tertentu berperan penting dalam metabolisme sel, namun jika jumlahnya meningkat ke tingkat yang tidak mampu ditekan oleh antioksidan endogen, maka peningkatan tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel sehat di sekitar tumor. ROS terdiri dari NO, O₂•, ONOO⁻, RSNOs, dan H₂O₂. Dengan reaksi hidrolisis, cisplatin akan membentuk MHC yang bersifat lebih reaktif. Produksi ROS (O₂•-) yang berlebihan berasal dari enzim NADPH oksidase (NOX-3) yang diaktifkan oleh cisplatin dan/atau MHC. NOX-3 normalnya memproduksi O₂•- dalam jumlah tertentu untuk membantu metabolismenya. *Superoksida dismutase* (SOD) kemudian mengkatalisis O₂•- menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) dan H₂O₂ dipecah menjadi H₂O dan O₂ oleh enzim katalase dan enzim *glutathion* peroksidase. Dengan adanya ion Fe²⁺, sehingga H₂O₂ mengalami reaksi lanjutan dan terjadi reaksi Fenton dan Haber-Weiss yang menghasilkan ion hidroksil (OH⁻). Ion OH⁻ merupakan salah satu radikal bebas yang sangat reaktif dan memiliki waktu paruh yang pendek. Ion OH⁻ juga dapat bereaksi dengan semua molekul yang pertama kali ditemui. Produksi ROS tersebut menyebabkan lipid peroksida, protein teroksidasi, dan DNA teroksidasi sehingga sel tumor menuju ke arah apoptosis atau nekrosis.^{5,12,13}

Cisplatin menghasilkan ROS yang menyebabkan terjadinya produksi *reactive nitrogen species* (RNS). *Nitric oxide* (NO) dibentuk melalui reaksi oksidasi L-arginin menjadi L-citrulline oleh enzim *NO sintase* (NOS). NO yang bereaksi dengan O₂•- akan membentuk peroksinitrit (ONOO⁻) yang sangat reaktif. Pada keadaan patologis ROS akan diproduksi oleh organel

intraseluler, membran sel atau dari reaksi ekstraseluler. Akumulasi ROS mengaktivasi c-Jun-N-terminal kinase (JNK) dan p38MAPK dan menyebabkan pelepasan sitokrom-c dari mitokondria. Sitokrom-c yang lepas ini kemudian mengaktivasi caspase-8, -9, dan -3 dan menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel (Gambar 6.3).^{5,12,13,15}

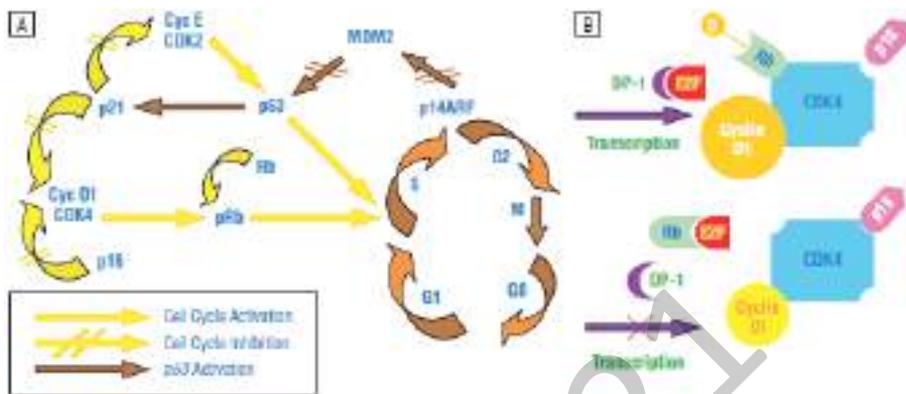


Gambar 6.3 Respons seluler pada cisplatin.¹⁵

Meningkatkan ekspresi p16 dan p53

Penggunaan cisplatin pada kanker kepala leher telah terbukti meningkatkan ekspresi p16 dan p53 dengan uji pemeriksaan *Western blot analysis*. Gen penekan tumor p53 merupakan regulator apoptosis yang penting dan menghambat DNA untuk replikasi dan transkripsi. Pembelahan sel akan menjadi lambat melalui jalur Rb dan cisplatin selektif pada sel tumor yang membelah cepat. Protein p53 mengaktifkan jalur apoptosis alternatif dengan menghambat Bcl-X1 bergabung dengan Bcl2

yang berperan sebagai anti apoptosis kemudian struktur Bcl-Xs yang mirip dengan Bcl2 dan berperan antagonis Bcl (pro apoptosis) akan diterjemahkan oleh mitokondria (Gambar 6.3).



Gambar 6.4 Peran protein p53 dan p16 dalam menghambat laju siklus sel¹⁶

Protein p53 mengaktifkan p21 untuk menghambat penggabungan *cyclin D1* dengan CDK4 dan *cyclin E* dengan CDK2, di mana penggabungan *cyclin* dan CDK akan memicu DNA bereplikasi. Ekspresi p16 sebagai gen apoptosis dan gen penekan KNF akan menambahkan efek cisplatin dalam membunuh sel-sel KNF karena peran protein p16 adalah menghambat penggabungan *cyclin D1* dan CDK4. Peningkatan protein p16 dan pengurangan *cyclin D1* akan menghambat transkripsi. Protein p16 dan p53 dalam aksi sitotoksik cisplatin penting karena gen ini mungkin memiliki signifikan sebagai penanda prognostik untuk memprediksi sensitivitas tumor terhadap kemoterapi (Gambar 6.4).^{1,15,16}

RINGKASAN

Proses karsinogenesis KNF berawal dari interaksi EBV, bahan karsinogenik, dan faktor genetik. Kerusakan DNA berupa hilangnya kromosom 3p dan 9p. Kerusakan tersebut akan mengakibatkan akumulasi inaktivasi serangkaian perubahan genetik lain seperti penghapusan

atau penambahan kromosom yang berefek inaktivasi gen penekan tumor KNF yaitu p16 maupun yang bisa memfasilitasi degradasi p53 agar EBV bisa terhindar dari apoptosis. Cisplatin adalah obat yang paling sering digunakan sebagai terapi KNF. Cisplatin telah terbukti meningkatkan ekspresi protein p53 dan p16. Protein p53 bekerja dengan mengekspresikan protein p21 yang berguna menghambat *cyclin* dan CDK sehingga menghambat DNA transkripsi. Protein p53 juga mengaktifkan jalur apoptosis alternatif dengan menghambat Bcl-X1 (anti-apoptosis) dan mengekspresikan Bcl-Xs yang mirip dengan Bcl2 (pro-apoptosis) yang diterjemahkan oleh mitokondria dan kemudian mengaktifasi caspase-8, -9, dan -3. Peran protein p16 akan menambahkan efek cisplatin dalam membunuh sel-sel KNF karena p16 juga menghambat penggabungan *cyclin* D1 dan CDK4.

REFERENSI

1. Wang FL, Chai YC, Kuo RW, Tai FC, Lee WK, Ho YK. Correlation between proliferating cell nuclear antigen and p53 protein expression and 5-year survival rate in nasopharyngeal carcinoma. American journal of otolaryngology head and neck medicine surgery. 2006;101-5
2. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chinese Journal of cancer. Chinese Journal of cancer. 2012;31: 185 – 196
3. Jumlah pasien baru karsinoma nasofaring poli onkologi THT-KL periode Januari 2012-Mei 2012. Dalam: Electronic medical record pasien rawat jalan poliklinik onkologi satu atap THT-KL. Surabaya. 2012.
4. Lee KJ. Chemotherapy of head and neck cancer. In: Lee KJ. Essential Otolaryngology Head & Neck surgery. North America. McGraw-Hill; 2003;371-80
5. Brockstein BE, Vokes EE. Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer. In: Bailey BJ, Calhoun KH, eds. Head and Neck Surgery -Otolaryngology. 4thed. Philadelphia: Lippincot-William&Wilkins. 2006;1428-41.

6. Kentjono WA. Perkembangan terkini tatalaksana karsinoma nasofaring. Indonesian Society of Oncology, Annual Scientific Meeting 2012.
7. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet & Comp Oncol.* 2008;6(1):1-18.
8. Ekborn A. Cisplatin induced ototoxicity, pharmacokinetics, prediction and prevention. Stockholm: Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery Karolinska Hospital. 2003;13-16.
9. Johnson S, O'Dwyer P. Cisplatin and its analogues. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott; 2005;344-54
10. Basu A, Krishnamurthy S. Cellular responses to cisplatin-induced DNA damage. 2010
11. Yip HT, Chopra R, Chakrabarti R, Veena MS, Ramamurthy B, Srivatsan ES, Wang MB. Cisplatin-Induced Growth Arrest of Head and Neck Cancer Cells Correlates with Increased Expression of p16 and p53. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132: 317-326

Kemoradioterapi Konkuren Cisplatin pada Karsinoma Nasofaring

Serafika Permoni Putri Manyakori, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring adalah karsinoma yang berasal dari epitel atau mukosa dan kriptas nasofaring.¹ Karsinoma nasofaring termasuk dalam lima tumor ganas tersering di Indonesia.² Peningkatan jumlah kasus baru KNF juga terjadi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.³ Karsinoma nasofaring merupakan salah satu bentuk kanker kepala dan leher yang mempunyai karakteristik yang khas sehingga menentukan beberapa hal, salah satunya yaitu terapi.^{4,5}

Terapi KNF adalah radioterapi, kemoterapi dan kombinasi keduanya. Radioterapi adalah terapi memanfaatkan sinar pengion untuk mematikan sel kanker. Kemoterapi adalah pengobatan sitostatika untuk membunuh sel kanker. Pemberian kemoterapi terhadap radioterapi dapat diberikan

secara neoadjuvan, konkuren, adjuvan dan sekuensial. Cara pemberian kemoterapi dan radioterapi secara konkuren lebih baik.⁶ Kemoradioterapi konkuren adalah pemberian kemoterapi, dalam hal ini pemberian cisplatin sebagai *sensitizer* sehingga sel kanker lebih peka terhadap pemberian radioterapi setelahnya. Terdapat dua metode pemberian Kemoradioterapi konkuren cisplatin yaitu pemberian mingguan dan tiga mingguan.⁷

RADIOTERAPI

Radioterapi adalah terapi dengan memanfaatkan radiasi yang berasal dari energi radioaktif. Radiasi yang diberikan dapat berupa terapi tunggal, dapat juga berupa terapi kombinasi Bersama terapi lainnya yaitu kemoterapi dan atau pembedahan. Pasien dengan keganasan juga bisa mendapatkan tidak hanya satu jenis radiasi. Tujuan pemberian radioterapi adalah mengurangi ukuran hingga membunuh sel kanker, menghilangkan gejala. Radioterapi digunakan sebagai terapi kuratif utama KNF lokoregional, tanpa metastasis jauh.^{1,8}

Radiasi bekerja dengan merusak komponen genetik sel sehingga sel tidak dapat tumbuh dan membelah. Namun, tidak hanya sel kanker yang rusak, melainkan sel normal di sekitarnya juga ikut rusak. Pada pasien KNF, radioterapi mampu mengeradikasi seluruh sel kanker pada di nasofaring dan penyebarannya di kelenjar getah bening leher. Dosis dan cara pemberian radioterapi dipengaruhi oleh jenis karsinoma, lokasi, keadaan jaringan sekitar, riwayat medis pasien, dan terapi lain yang diterima.^{1,2,8}

Dasar Radiofisika Radiasi

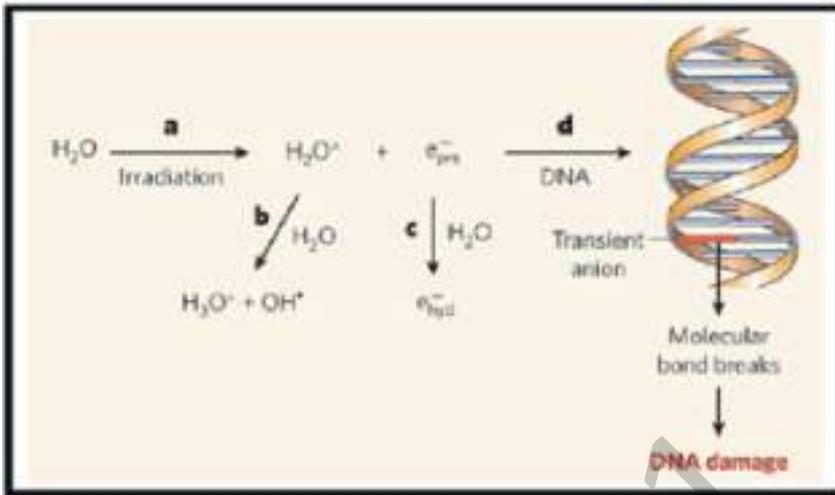
Radiasi didefinisikan sebagai suatu proses energi dilepaskan oleh atom-atom. Radiasi dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu, radiasi korpuskuler dan radiasi elektromagnetik. Radiasi korpuskuler adalah suatu pancaran atau aliran atom-atom dan atau partikel sub atom, yang mampu memindahkan energi kinetiknya pada medium yang dikenai.

Radiasi elektromagnetik adalah suatu pancaran gelombang yang bisa menyebabkan perubahan struktur atom bahan-bahan yang dilaluinya.^{1,8}

Suatu radiasi dapat menghasilkan pasangan ion yang dikenal dengan proses ionisasi dan radiasi yang tidak bisa menghasilkan ion. Dalam dunia kedokteran penggunaan radiasi pengion jauh lebih sering dibandingkan radiasi non pengion. Semua bentuk radiasi korpuskuler termasuk radiasi pengion, dan hanya beberapa bentuk radiasi elektromagnetik termasuk radiasi pengion. Berdasarkan sifat tersebut radiasi pengion dapat dimanfaatkan dalam dunia kedokteran termasuk sebagai radiasi pada penyakit kanker.^{1,8,9} Satuan untuk mengukur radiasi adalah Gray (Gy), yang sesuai dengan 1 Joule energi yang diterima per kilogram bahan. Terapi radiasi terdiri dari beberapa tahapan yaitu, simulasi, perencanaan terapi, verifikasi, penentuan dosis dan jaminan kualitas. Perencanaan target organ antara lain, *gross tumor volume*, *clinical target volume*, termasuk area di sekitar target yang berisiko terkena radiasi dan *planning target volume*, termasuk variasi batas yang dapat berubah pada perubahan posisi setiap kali pasien diberi radiasi.^{1,8}

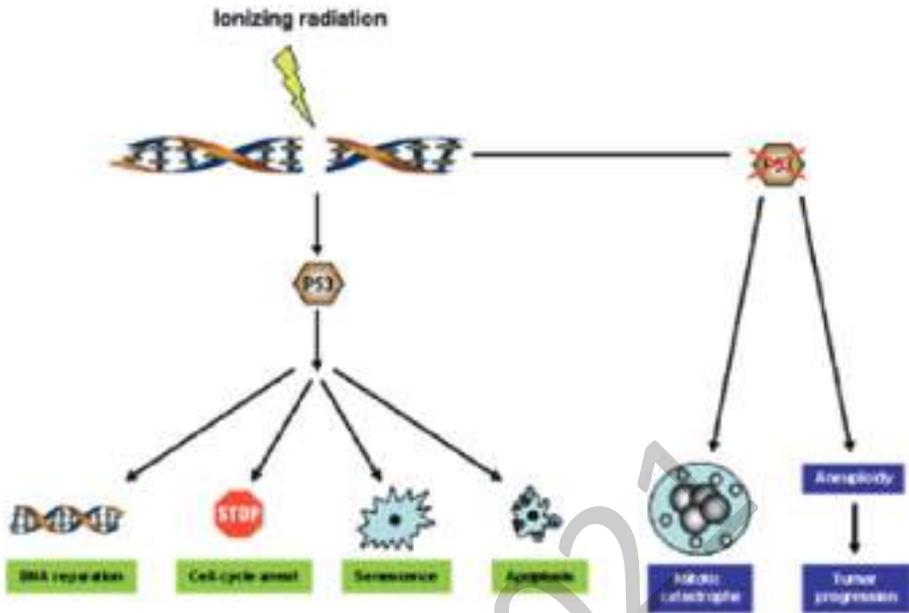
Radiobiologi Terapi Radiasi

Radiasi dalam pengobatan kanker dikenal sebagai radiasi onkologi. Efek radiasi pada tingkat molekuler adalah adanya interaksi sinar X (foton) atau sinar γ (elektron) dengan sel. Hal ini mengakibatkan molekul air mengalami *homolytic cleavage*. Penyerapan energi radiasi yang tinggi oleh molekul air menyebabkan terbentuknya ion H_2O^+ dan elektron bebas. Elektron bebas yang terbentuk kehilangan energi kinetiknya, memiliki waktu hidup yang pendek dan telah masuk pada stadium prehidrasi. Ion H_2O^+ bereaksi dengan molekul air lain membentuk air yang mengandung proton (H_3O^+) dan ion hidroksil radikal (OH^*). Ion OH^* ini berperan pada kerusakan DNA. Selain itu, elektron prehidrasi bereaksi dengan basa DNA membentuk suatu *anions transient* yang menyebabkan rusaknya DNA dengan cara merusak ikatan antar molekulnya. Ada juga elektron prehidrasi yang bersama dengan molekul air membentuk suatu elektron yang terhidrasi (Gambar 7.1).^{1,9,10}



Gambar 7.1 Reaksi ion yang merusak DNA sel kanker.⁰

Radiasi sinar pengion terhadap DNA dapat menyebabkan hidroksilasi serta pembukaan inti purin dan pirimidin. Radiasi juga dapat mengakibatkan putusnya gugus fosfat dari struktur sikliknya yang menyebabkan perubahan kimia. Rusaknya DNA secara aktif memicu kematian sel seakan terprogram, atau disebut sebagai apoptosis. Besarnya pengaruh radiasi terhadap sel dan jaringan tergantung dosis dan energi radiasi yang diserap.^{1,9,11} Dalam kondisi normal terdapat gen p53 yang berperan sebagai tumor supresor gen, yang mengalami mutasi dan tidak berfungsi pada kasus keganasan. Akibat gen p53 yang bermutasi, progresivitas sel kanker semakin meningkat. Gen p53 berperan sebagai faktor transkripsi yang mengontrol siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis. Gen p53 bersifat radiosensitif, pemberian sinar radiasi bertujuan untuk merangsang aktivasi gen p53. Efek induksi sinar terjadi dalam beberapa jam setelah pemberian. Sel kanker yang radiosensitif memiliki jumlah gen p53 mRNA basal lebih banyak dibandingkan sel kanker yang radioresisten. Pemberian radioterapi menginduksi reparasi DNA sel normal, berhentinya siklus sel kanker, *senescence* dan apoptosis, dapat juga terbentuk *mitotic catastrophe* dan sel *aneuploid*, yang mengakibatkan sel kanker menjadi semakin progresif (Gambar 7.2).^{11,12}



Gambar 7.2 Kematian sel kanker pada pemberian radioterapi¹¹

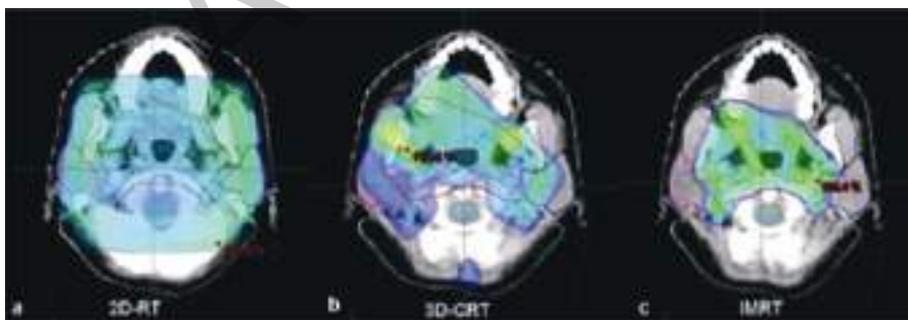
Tiap jaringan yang sehat memiliki dosis aman supaya tidak menjadi kematian sel dan/atau jaringan manakala terkena radiasi. Jaringan dengan banyak sel lambat membelah biasanya radioresisten. Radiosensitivitas tumor adalah tumor yang dapat dihancurkan radiasi dengan tidak merusak atau dapat ditoleransi dengan baik oleh jaringan normal sekitarnya.^{1,8}

Metode Radioterapi

Radioterapi telah dipergunakan secara luas sebagai salah satu modalitas terapi pada keganasan. Dalam perkembangannya dikenal beberapa metode radioterapi antara lain, radioterapi dua dimensi (2D), tiga dimensi (3D)/ *conformal radiotherapy* dan *intensity modulated radiotherapy (IMRT)/Image guided radiotherapy (IGRT)*.¹³ Radioterapi konvensional dua dimensi (2D) diberikan dengan pemasangan satu set portal paralel, dipasang saling berhadapan tanpa pelindung pada jaringan tubuh normal. Tanpa adanya pelindung mengakibatkan efek toksik radioterapi pada jaringan normal sekitar.¹³

Seiring berjalannya waktu penggunaan CT-scan semakin meningkat. Pemindaian yang dilakukan untuk menentukan volume tumor juga semakin akurat. Radioterapi 3D adalah bentuk radiasi dengan gambaran CT-planning sehingga kurva isodosis dapat dibentuk sesuai struktur jaringan kanker. Bentuk sinar yang diatur dokter dibantu menggunakan *multileaf collimator* (MLC) yang dikontrol dari komputer. Pengobatan pasien kanker menggunakan jenis radioterapi ini, dapat mencapai kadar optimal pada jaringan kanker sedangkan pada jaringan normal akan menerima radiasi yang sangat kecil. Radioterapi 3D adalah metode standar yang masih digunakan di berbagai negara maju.^{9,13}

Ditemukannya IMRT dalam dekade terakhir memberikan sebuah paradigma baru. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) mendefinisikan IMRT sebagai bentuk radioterapi dengan keakuratan tinggi. Beberapa studi sebelumnya berhasil menunjukkan bahwa metode ini bisa menghasilkan angka kesembuhan yang lebih baik dan efek samping yang rendah. *Image guided radiotherapy* (IGRT) digunakan untuk mengevaluasi gerakan organ selama terapi radiasi dilaksanakan, utamanya untuk melihat perubahan ukuran tumor. Saat ini IMRT adalah metode radioterapi yang paling banyak digunakan untuk kanker kepala dan leher, prostat, dan sistem saraf pusat. Beberapa keuntungan IMRT yaitu, dosis radiasi yang diberikan lebih tinggi sehingga angka keberhasilan pun lebih tinggi, penggunaan IGRT mampu merencanakan dan menyampaikan



Gambar 7.3 CT-planning potongan aksial. (a). Radioterapi dua dimensi (2D). (b). Radioterapi tiga dimensi (3D). (c). *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT).¹³

radiasi yang sangat terfokus pada tumor dengan efek minimal pada jaringan sehat di sekitarnya, serta kualitas hidup yang lebih baik dapat dicapai karena tubuh akan pulih lebih baik dan lebih cepat (Gambar 7.3).^{9,13,14}

Toksisitas Radioterapi

Tingkat keparahan toksisitas radioterapi pada setiap pasien dapat berbeda-beda tergantung jenis radiasi, dosis yang diterima dan bagian tubuh yang terkena. Keluhan yang umum pada awal terapi adalah kelelahan dan masalah kulit. Kulit di daerah radiasi menjadi lebih sensitif, merah, iritasi dan bengkak. Perubahan kulit lainnya termasuk kekeringan, gatal dan mengelupas. Keluhan awal lain yang muncul sesuai daerah yang terkena sinar yaitu, rambut rontok di daerah perawatan, nyeri kepala, mukositis, disfagia, dermatitis, dan *xerostomia*.⁸

Keluhan yang timbul dalam beberapa bulan hingga tahun dan bersifat permanen antara lain, gangguan pada sistem saraf pusat, gangguan tulang belakang, pembesaran kelenjar getah bening, infertilitas, gangguan ginjal, paru, dan saluran cerna.^{8,9} Kelebihan yang dimiliki IMRT pada terapi KNF terkait dengan kemampuan mempertahankan fungsi kelenjar ludah. Pada suatu penelitian *randomized trial evaluation*, didapatkan IMRT mempunyai insidens *xerostomia* yang lebih rendah dibandingkan metode radioterapi lainnya.¹⁴

KEMORADIOTERAPI KONKUREN

Kombinasi kemoterapi dan radiasi saat ini telah banyak digunakan dalam terapi kanker kepala dan leher, salah satunya karsinoma nasofaring.¹⁵ Dalam suatu penelitian di Eropa didapatkan bahwa kemoradioterapi dengan cisplatin mampu meningkatkan kontrol lokal dan regional, serta meningkatkan angka ketahanan hidup jika dibanding dengan penggunaan kemoterapi atau radiasi saja.^{16,17} Keuntungan lain dapat mengurangi efek samping obat kemoterapi, waktu perawatan di rumah sakit lebih singkat,

dan di beberapa negara maju Kemoradioterapi konkuren dilakukan di unit rawat jalan.⁷

Indikasi Kemoradioterapi Konkuren

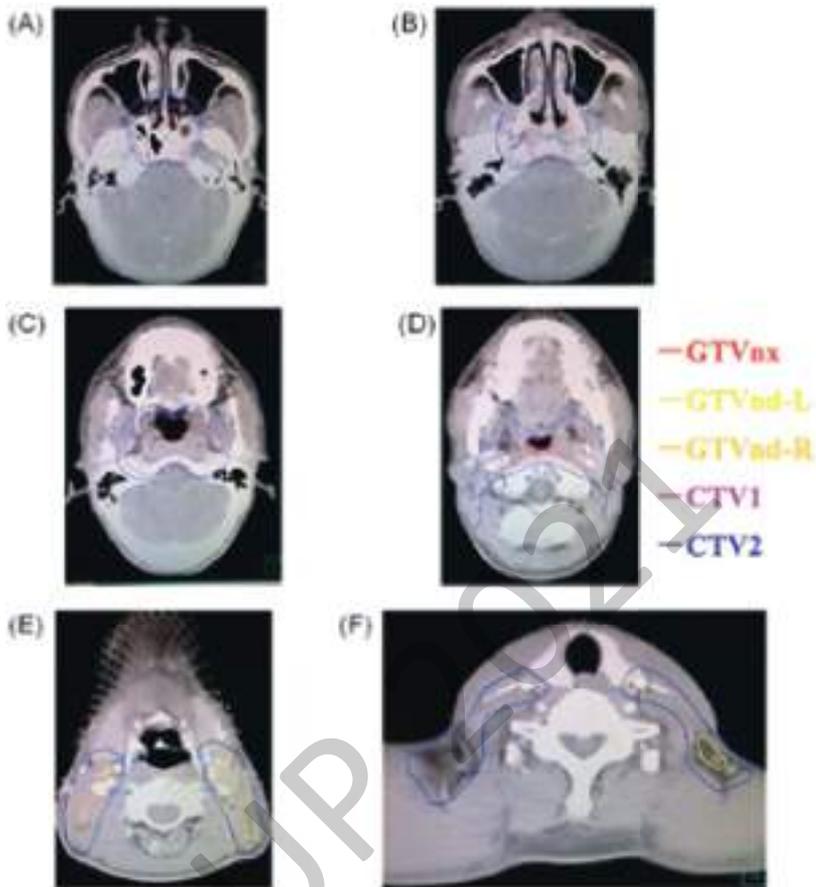
Terapi kemoradioterapi konkuren diberikan kepada pasien yang telah terbukti KNF secara histologi jenis sel skuamosa tanpa keratinisasi dan karsinoma sel tidak berdiferensiasi menurut WHO. Kemoradioterapi diberikan kepada pasien stadium III dan IVA/B menurut American Joint Cancer Committee (AJCC).¹⁸ Selain indikasi jenis sel dan stadium KNF, yang perlu diperhatikan pada pemberian kemoradioterapi konkuren cisplatin adalah kondisi pasien. Apabila didapatkan peningkatan kadar serum kreatinin 1,5–2 kali nilai batas normal maka dosis yang diberikan dikurangi sebesar 50%. Cisplatin tidak boleh diberikan bila Karnofsky *performance status scale* < 70, kadar serum kreatinin meningkat dua kali lipat batas normal, atau kadar klirens kreatinin < 50 ml/menit, peningkatan serum transaminase 2,5 kali nilai batas normal, kadar hemoglobin ≤ 10 g/dL, kadar sel darah putih darah ≤ 4.000/ μ L, dan kadar trombosit ≤ 100 000/ μ L.^{18,19}

Cara Pemberian Kemoradioterapi Konkuren

Keberhasilan kombinasi Kemoradioterapi sangat ditentukan oleh waktu pemberian yang benar. Dikenal adanya jendela waktu platinum, di mana cisplatin dan radioterapi secara sinergis memiliki manfaat secara klinis dan tidak menimbulkan efek samping yang buruk bagi sel normal. Kemoterapi cisplatin dapat diberikan mingguan maupun tiga mingguan.^{15,20} Kemoradioterapi konkuren dengan cisplatin mingguan diberikan pada hari ke-1, 8, 15, 22, 29, 36, dan 43. Dosis sebesar 30–40 mg/m² setiap kali pemberian. Jendela waktu platinum dimana kadar cisplatin paling tinggi berikatan dengan DNA sel kanker adalah 3-4 jam setelah pemberian. Saat cisplatin mencapai kadar tertinggi tersebut diberikan radiasi sebesar 1,8-2 Gy/hari sebanyak 5 fraksi. Total radiasi yang diterima selama 7 minggu adalah sebesar 68-70 Gy. Dosis cisplatin mingguan yang

digunakan lebih kecil sehingga efek samping terhadap ginjal dan hepar juga minimal, serta tidak perlu dilakukan hidrasi sebelum dan sesudah pemberian cisplatin. Pada beberapa penelitian dikatakan pemberian mingguan lebih baik.^{19,21}

Kemoradioterapi konkuren dengan cisplatin tiga mingguan diberikan pada hari ke-1, 22 dan 43. Dosis sebesar 100 mg/m² setiap kali pemberian. Radiasi sebesar 1,8–2 Gy/hari diberikan sebanyak 5 fraksi setiap minggunya. Total radiasi yang diterima sama dengan Kemoradioterapi mingguan.^{19,20,21} Pasien yang telah mendapatkan kemoterapi dengan cisplatin kemudian diberikan radioterapi IMRT. Empat volume target yaitu, *gross tumor volume nasopharing* (GTVnx), *gross tumor volume of involved lymph nodes* (GTVnd), *clinical target volume 1* dan 2 (CTV1 dan CTV2) yang ditentukan dengan *magnetic resonance images* (MRI). *Clinical target volume 1* (CTV1) adalah GTVnx ditambah 5-10 mm dari batas depan, kanan, kiri, atas dan bawah, 3-5 mm dari batas belakang. *Clinical target volume 2* (CTV2) ditambahkan besar yang sama dengan CTV1 pada margin GTVnd, kelenjar getah bening leher bilateral level II, III, IV, V, dan CTV 1 (Gambar 7.4).²² Hal itu dilakukan dengan memanfaatkan akselerator linier yang dikendalikan komputer untuk menghasilkan foton atau sinar x. Pasien berbaring, sedangkan akselerator linier berganda memberikan sinar radiasi pada tumor dari berbagai arah. Terdapat tiga *beam* (kiri, kanan dan depan) menyerupai balok yang berfungsi memancarkan sinar dengan intensitas dinamis dan bervariasi sesuai dengan dimensi tumor.¹³



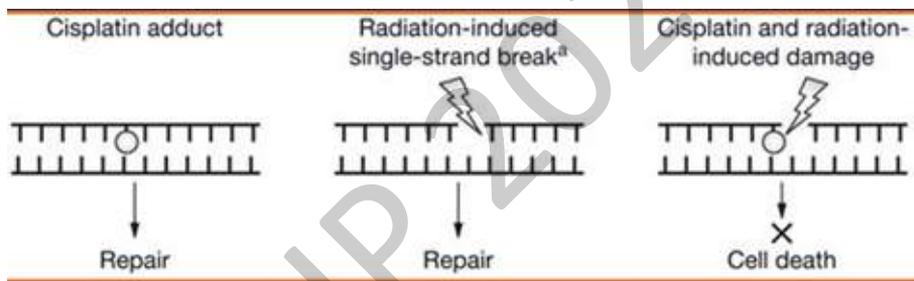
Gambar 7.4 Volume target radioterapi.²²

Mekanisme Kerja Kemoradioterapi Konkuren

Kemoterapi cisplatin yang diberikan bersama dengan radioterapi secara konkuren secara umum bekerja melalui dua mekanisme. Pertama, menyebabkan kerusakan DNA yang dapat disebabkan oleh kemoterapi dan radioterapi yang bekerja secara sinergis. Ionisasi radioterapi menyebabkan kerusakan basa DNA melalui mekanisme *single-strand breaks/intrastrand crosslink*, namun kerusakan tersebut masih dapat diperbaiki. Pemberian cisplatin sebelum radioterapi bekerja pada DNA sel kanker secara sinergis

bersama radioterapi menginduksi *single-strand breaks/intrastrand crosslink* menjadi semakin sulit untuk diperbaiki sehingga menimbulkan defek yang lebih berat (Gambar 7.5).²³

Kedua, cisplatin bekerja menghambat perbaikan DNA sel kanker yang rusak akibat paparan radiasi. Sintesis dan perbaikan DNA memiliki alur mekanisme yang sama. Pemberian radiasi menginduksi terbentuknya radikal bebas dan kemudian berikatan dengan cisplatin menjadi bahan toksik platinum, yang berdampak meningkatkan kerusakan DNA dan berujung pada kematian sel kanker.²³ Penggunaan radiokemoterapi konkuren cisplatin pada KNF memberi efek yang lebih baik pada regresi KNF dibandingkan pemberian radioterapi tunggal, mampu mengontrol sel tumor yang radioresisten serta mampu mengontrol metastasis jauh dan mikrometastasis.^{14,18}



Gambar 7.5 Mekanisme kerja cisplatin sebagai *sensitizer*.²³

Evaluasi Kemoradioterapi Konkuren

Setelah kemoradioterapi usai pasien kontrol setiap tiga bulan pada dua tahun pertama, setiap enam bulan pada tiga tahun setelahnya dan kemudian setiap tahunnya. Evaluasi yang dilakukan adalah anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan tambahan berupa foto toraks, CT-scan, USG abdomen, MRI, dan *fiberoptic endoscopy* dengan/atau tanpa biopsi.¹⁸ Berdasarkan data hasil evaluasi yang dilakukan maka dapat ditentukan apakah terapi kemoradiasi yang diberikan membuahkan hasil atau tidak. Respons terapi yang mungkin terjadi antara lain, sembuh, respons komplit,

respons sebagian, tidak ada respons dan penyakit progresif. Hasil evaluasi ini sangat menentukan tindakan apa yang diambil selanjutnya.²⁴

Suatu parameter evaluasi lain yang digunakan pada suatu penelitian di India membagi evaluasi menjadi dua, yaitu evaluasi primer dan sekunder. Evaluasi primer mencakup kelangsungan hidup, bebas dari metastasis jauh, bebas dari kanker, serta kontrol lokal dan/atau regional. Evaluasi sekunder mencakup kualitas hidup, terapi terkait efek samping kemoterapi yang timbul dan biaya terapi yang secara langsung maupun tidak langsung dikeluarkan oleh pasien dan keluarga.⁷

Kelemahan Kemoradioterapi Konkuren

Efek samping yang terjadi adalah salah satu kekurangan kemoradioterapi konkuren. Terjadinya efek samping pada pemberian kemoterapi yang cukup berat bisa saja menunda penjadwalan kemoradioterapi.⁸ Pemberian kemoradioterapi yang dilakukan dalam waktu yang tidak sebentar cukup membuat pasien kelelahan dan terkadang tidak patuh. Komitmen dan kerja sama antara pasien, keluarga dan tenaga medis sangat diperlukan untuk menentukan keberhasilan terapi.⁶ Banyaknya antrean radioterapi di suatu rumah sakit juga memengaruhi keberhasilan terapi, jika pemberian radioterapi tidak pada jendela waktu cisplatin maka hasil yang dicapai pun tidak dapat maksimal.⁷

RINGKASAN

Terapi karsinoma nasofaring (KNF) adalah radioterapi, kemoterapi dan kombinasi keduanya. Kemoradioterapi konkuren merupakan salah satu pilihan terapi kombinasi. Obat kemoterapi yang banyak digunakan adalah cisplatin, berfungsi sebagai *sensitizer* sehingga dapat memberikan hasil radioterapi yang lebih efektif. Pemberian cisplatin mingguan lebih baik daripada tiga mingguan, dilanjutkan radioterapi dengan metode *intensity modulated radiotherapy* (IMRT) sebanyak lima fraksi dalam seminggu. Kombinasi jenis terapi dapat mengendalikan sel yang radioresisten sekaligus dapat menghambat pertumbuhan sel tumor.

REFERENSI

1. Kentjono WA. Pengaruh vaksinasi bcg dalam meningkatkan respons t helper 1 (th1) dan respons tumor terhadap radiasi pada karsinoma nasofaring. Disertasi. Surabaya: Airlangga University. 2001;8-114.
2. Adham M, Kurniawan A, Muhtadi A, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidens, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer* 2012;31: 185–96.
3. Kentjono WA. Perkembangan terkini tatalaksana karsinoma nasofaring. Indonesian society of oncology annual scientific meeting. Bali. 2012;16-21.
4. Adham M, Andriastuti M, Ukhrowiyah Y, Irwan, Lisnawati. Diagnosis dan tatalaksana karsinoma nasofaring pada anak. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher. 2011.
5. Vermey A, Snow G, Roodenburg L, Robinson P, van Oort R. Tumor kepala-leher. In: Van De Velde J, Bosman F, Wagener D, eds. *Onkologi*. 5th ed. Alih bahasa: Arjono. Yogyakarta: Panitia Kanker RSUP Dr. Sardjito; 1999; 249–331.
6. Wu SY, Wu YH, Yang MW, Hsueh WT, Hsiao JR, Tsai ST, *et al*. Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus neoadjuvan chemotherapy followed by radiation in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic area: experience of 128 consecutive cases with 5-year follow-up. *BMC Cancer*. 2014; 14:787.
7. Shivakumar T, Nair S, Gupta T, Kannan S. Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus three weekly cisplatin in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cochrane Collaboration*. 2014;1: 1–10.
8. Primasari M, Ramli I. Model linear kuadratik dalam radioterapi. *Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society*. 2012;3: 8-16.
9. Schreiber GJ. General principles of radiation therapy. *Medscape*. 2015;1: 1-12.
10. Jelveh S, Chithrani DB. Gold nanostructures as a platform for combinational therapy in future cancer therapeutics. *Cancers Basel*. 2011;3: 1081–110.
11. Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. *Tumor Biol*. 2010;31: 363–72.
12. Lee SM, Tsai DH, Hackley VA, Brechbiel MW, Cook RF. Surface-engineered nanomaterials as x-ray absorbing adjuvan agents for auger-mediated chemoradiation. *Nanoscale*. 2013;5: 522-5.

13. Tejpal G, JaiPrakash A, Susovan B, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A. Imrt and igrt in head and neck cancer: have we delivered what we promised. *Indian J Surg Oncol* 2010;1: 166–85.
14. Chen AM, Yang CC, Marsano J, Liu T, Purdy JA. Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: improvement of the therapeutic ratio with helical tomotherapy vs segmental multileaf collimator-based techniques. *Br J Radiol* 2012;85: 537–43.
15. Tippayamontri T, Kotb R, Paquette B, Sanche L. Optimal timing in concomitant chemoradiation therapy in nude mouse treated with cisplatin and lipoplatin. *World Biomedical Frontier* 2013;11: 3005–14.
16. Lammertink HA, Bos C, van der Wurff-Jacobs KM, Storm G, Moonen CT, Deckers R. Increase of intracellular cisplatin levels and radiosensitization by ultrasound in combination with microbubbles. *J Control Release* 2016;238: 157–65.
17. Lee K. Chemotherapy of head and neck cancer. In: Lee K, ed. *Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 8th ed. New Haven: McGraw Hill; 2003. p. 371–84.
18. Kong L, Hu C, Niu X, Zhang Y, Guo Y, Tham WK, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: interim results from 2 prospective phase 2 clinical trials. *Cancer* 2013;119: 4111–8.
19. Yun J, Sun J, Ryul D, Hee S, Goo J, Lee S, et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer a multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiotherapy Oncology* 2016;118(2): 244–50.
20. Dong Y, Xiang C, Su JLY, Rui YP, Zhang CR, Liu ZHM, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma A matched-pair multicenter analysis of outcomes. *Strahlenther Oncology* 2016;5: 1-9.
21. Chen K, Zhu X, Li L, Qu S, Liang Z. Comparison of the efficacy between concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy alone for stage II nasopharyngeal carcinoma. *Impact Journals Oncotarget* 2016;7: 69041-50.

22. Liang Z, Zhu X, Li L, Qu S, Liang X, Su F, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvan chemotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy alone for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective controlled study. *Curr Oncol* 2014;21: 408-17.
23. Tanguy Y, Joseph K, Everret E. The concurrent chemoradiation paradigm-general principles. *Medscape* 2007;1: 1-4
24. Kong M, Hong SE. Tumor regression patterns by follow-up duration in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Radiat Res* 2016;1-6.

AUP 2021

AUP 2021

Mekanisme Kerja Cisplatin pada Sel Kanker

Dionisia Vidya Paramita, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Kanker didefinisikan sebagai pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan dapat menginvasi serta mengalami metastasis ke seluruh bagian tubuh. Data dari World Health Organization pada tahun 2012 menunjukkan adanya 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian akibat kanker sehingga menjadikan kanker sebagai salah satu penyebab angka kematian tertinggi.¹ *Head and neck squamous cell carcinoma* (HNSCC) merupakan urutan keenam jenis kanker yang paling sering ditemukan. Kanker ini terutama berasal dari lapisan sel skuamosa yang terdapat pada rongga mulut, orofaring, laring, dan hipofaring. Terdapat 550.000 kasus kanker kepala dan leher di seluruh dunia dengan 300.000 kematian setiap tahunnya. Sekitar 90% kanker kepala dan leher merupakan jenis karsinoma sel skuamosa.¹

Operasi yang diikuti dengan radioterapi merupakan terapi standar pada lokal HNSCC. Kekambuhan pada tingkat lokoregional terjadi pada sekitar 30% pasien, sedangkan metastasis jauh muncul pada 25% pasien yang telah mendapat terapi standar dengan *five years survival rate* kurang dari 40%. Prognosis yang buruk dari HNSCC menyebabkan penelitian tentang penggunaan kemoterapi terus dikembangkan.² Obat kemoterapi pertama yang disetujui penggunaannya oleh Food and Drug Administration adalah cisplatin. Cisplatin efektif untuk memerangi berbagai jenis kanker seperti karsinoma, limfoma, dan sarkoma. Pemberian radioterapi dengan kemoterapi cisplatin pada HNSCC dapat meningkatkan *five years survival rate* sebesar 8% jika dibandingkan pemberian radioterapi sendiri.³

SIKLUS SEL

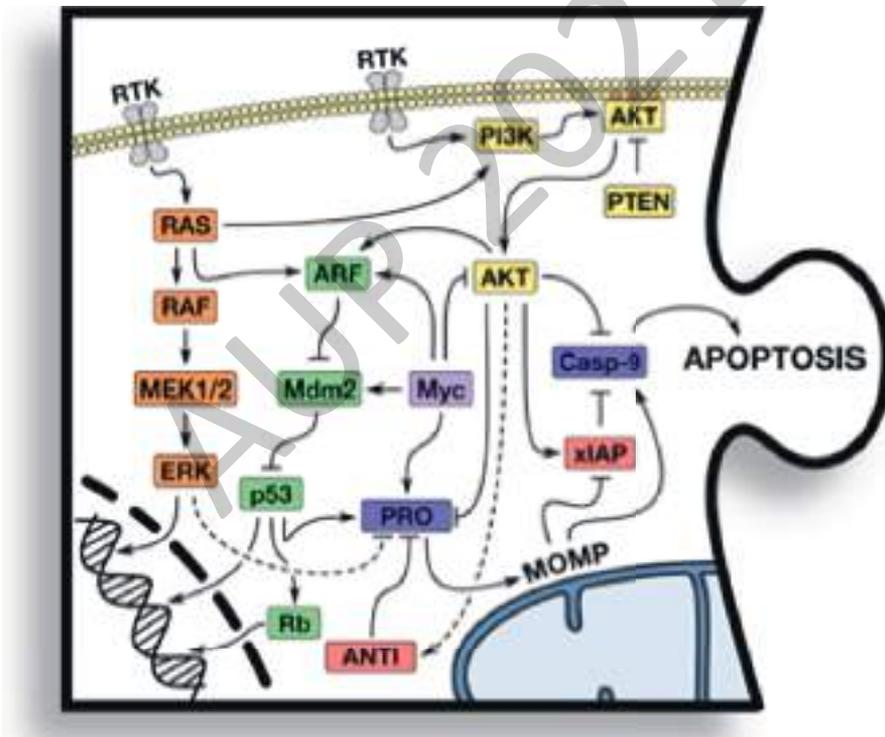
Reproduksi sel merupakan proses yang tidak dapat terpisahkan bagi kelangsungan hidup setiap organisme. Sel akan bereproduksi melalui suatu proses yang disebut siklus sel. Siklus ini harus diregulasi dan dikoordinasi dengan teliti untuk memastikan sel anak memiliki informasi genetik yang sama dengan sel induk. Gangguan pada regulasi dan koordinasi siklus sel dapat menyebabkan proliferasi yang abnormal seperti pada sel kanker.⁴

Siklus Sel Kanker

Transformasi sel menjadi ganas diakibatkan oleh perubahan molekuler yang kompleks dalam proses siklus selnya. Perubahan atau mutasi tersebut menyebabkan siklus sel kanker tidak berjalan sesuai dengan siklus sel normal. Sebagian besar mutasi genetik pada sel kanker melibatkan gen yang mengontrol fase G1, tetapi belum dapat dipastikan mutasi yang mengawali terjadinya karsinogenesis.⁴ Perubahan pada *tumor suppressor* p53 dan MDM2 memiliki peranan penting dalam karsinogenesis. Aktivasi p53 merupakan respons akibat adanya kerusakan DNA dan akan menginduksi terjadinya perbaikan DNA, *cell cycle arrest*, ataupun apoptosis. Jumlah p53 pada sel normal dipertahankan dalam level rendah oleh

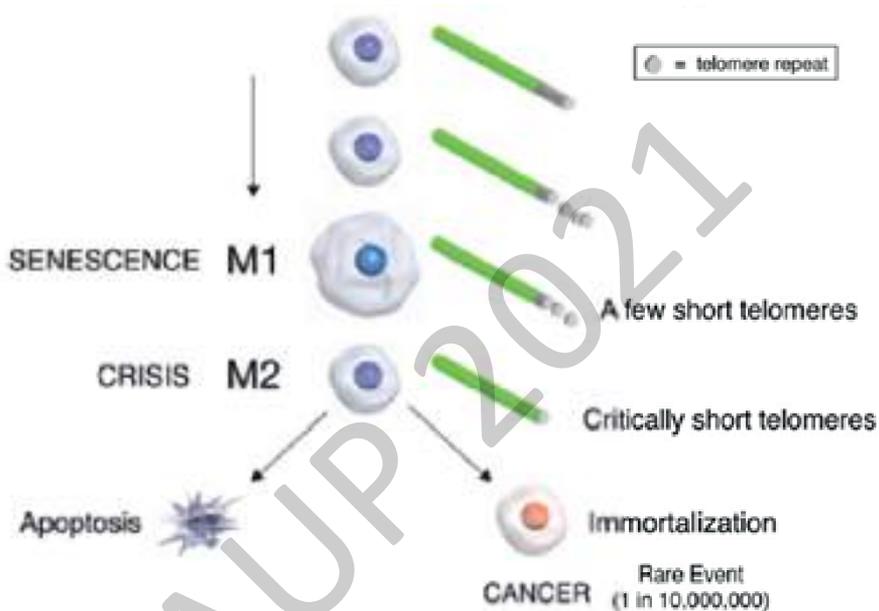
MDM2. Mutasi dari p53 berlangsung pada 50% kasus kanker dan memiliki korelasi dengan perburukan prognosis. Ekspresi MDM2 meningkat pada HNSCC dan menyebabkan terjadinya peningkatan degradasi p53. Akibat dari degradasi p53 maka apoptosis dan perbaikan DNA akan menurun. Degradasi dari p53 juga menyebabkan menurunnya jumlah p21 yang berfungsi sebagai inhibitor dari semua kompleks siklin-CDK.^{5,6}

Mutasi pada jalur PI3K/AKT dapat meningkatkan proliferasi sel kanker. Protein PI3K menyebabkan PIP2 berubah menjadi PIP3 dan memfosforilasi AKT. Ekspresi dari PTEN sebaliknya akan mengubah PIP3 menjadi PIP2. Fosforilasi AKT menyebabkan aktivasi ARF yang akan menekan MDM2. Depresi dari PTEN sering ditemukan pada sel kanker sehingga degradasi dari p53 berkurang (Gambar 8.1).⁷



Gambar 8.1 Alur onkogenik dan *tumor suppressor*.⁷

Aktivasi Ras terjadi sebagai respons terhadap adanya sinyal dari *growth factors*. Aktivasi dari Ras akan menyebabkan fosforilasi Raf, Mek, dan MAPK sehingga ekspresi siklin D meningkat. Mutasi Ras pada sel kanker mengakibatkan jalur sinyal tetap berjalan meskipun tidak terdapat *growth factors* sehingga jumlah siklin D meningkat dan sel dapat melewati *restriction point* meskipun tidak terdapat mitogen. Mutasi dari Ras juga menyebabkan aktivasi ARF yang menekan MDM2.⁷



Gambar 8.2 Alur *senescence-crisis* karena pemendekan telomer.⁸

Ujung linear pada kromosom sel eukariotik memiliki struktur DNA khusus yang disebut telomer. Telomer manusia terdiri dari nukleotida TTAGGG yang dapat berulang hingga 2.500 kali. Ukuran telomer semakin memendek setiap kali sel mengalami pembelahan. Enzim DNA polimerase pada replikasi semi konservatif membutuhkan RNA primer untuk memulai sintesis DNA dan replikasi hanya dapat berjalan dari arah 5' ke 3'. Hilangnya RNA primer pada ujung 5' yang baru direplikasi akan meninggalkan celah yang tidak dapat diisi DNA polimerase. Telomer

menyebabkan sel tidak kehilangan informasi genetiknya setiap kali mengalami pembelahan. Pada saat telomer semakin memendek, DNA *checkpoint* akan terinduksi karena telomer yang pendek dideteksi sebagai DNA cacat. Sel memasuki fase *senescence* atau tidak dapat lagi melakukan proliferasi secara permanen. Tidak ada stimulus yang dapat merangsang sel *senescence* untuk kembali berproliferasi. Sel *senescence* akan semakin rusak dan memasuki fase krisis sebelum akhirnya terjadi apoptosis (Gambar 8.2).^{8,9}

Sel kanker memiliki mekanisme yang menyebabkan sel dalam fase *senescence* ataupun krisis kembali berproliferasi. Mekanisme yang paling banyak digunakan adalah dengan enzim telomerase. Telomerase merupakan suatu enzim *reverse transcriptase* yang mengandung *telomerase reverse transcriptase* (TERT) dan *telomerase RNA component* (TERC). Telomerase tidak aktif pada sebagian besar sel somatik manusia karena transkripsi dari TERT dihambat oleh beberapa *tumor suppressor*. Telomerase berfungsi menyediakan cetakan sintesis DNA. Aktifnya telomerase menyebabkan sel tidak semakin memendek dalam proses proliferasi. Jumlah telomerase meningkat pada jaringan kanker dan menjadikannya immortal karena dapat terus berproliferasi.^{8,9}

KARSINOGENESIS

Kanker terbentuk melalui suatu proses karsinogenesis. Berbagai faktor eksogen dan endogen menjadi penyebab timbulnya kanker. Faktor eksogen meliputi pola makan (zat pengawet dan cara menyiapkan makanan), status sosial ekonomi, gaya hidup yang tidak sehat (konsumsi alkohol, menghirup asap rokok), agen fisik (radiasi ionisasi dan non ionisasi), zat kimia (alami dan sintesis), dan agen biologi (*Helicobacter pylori*, virus Epstein-Barr, *human papilloma virus*, virus hepatitis B). Faktor endogen meliputi gangguan sistem imun, inflamasi, perubahan genetik, usia, ketidakseimbangan endokrin, serta kondisi fisiologi.^{10,11} Karsinogenesis dibagi menjadi tiga fase, yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Paparan terhadap faktor eksogen yang berbeda akan memengaruhi kecepatan karsinogenesis.

Kerentanan individu serta mekanisme pertahanan yang dimiliki juga akan memberikan pengaruh pada setiap fase karsinogenesis.^{10,11}

Fase Inisiasi

Fase pertama karsinogenesis adalah inisiasi. Zat karsinogen dapat menyerang DNA sel dan menyebabkan terjadinya mutasi. Sel berusaha memperbaiki kerusakan DNA melalui proses enzimatik dan juga apoptosis. Proliferasi sel yang terjadi sebelum kerusakan DNA berhasil diperbaiki menyebabkan terbentuknya sel inisiasi. Sel inisiasi bukanlah sel kanker, tetapi berpotensi menjadi ganas apabila mendapat stimulus yang tepat dari zat promotor. Waktu laten sel inisiasi dapat terjadi selama berminggu-minggu hingga bertahun-tahun atau dapat tumbuh secara otonom dan membentuk koloni. Dosis karsinogen akan menentukan jumlah sel yang bermutasi serta lamanya waktu laten. Tidak semua sel yang terpapar karsinogen berubah menjadi sel inisiasi. Inisiasi dapat terjadi secara spontan tanpa adanya paparan karsinogen meskipun sangat jarang terjadi. Perubahan histologi dan biokimia belum tampak pada akhir fase inisiasi, namun dapat terjadi nekrosis sel dan peningkatan proliferasi.^{10,11}

Fase Promosi

Sel inisiasi tidak aktif bila tidak diinduksi oleh zat promotor. Zat promotor harus bekerja pada sel inisiasi untuk dapat menginduksi perubahan ke arah neoplasma. Fase promosi merupakan proses perkembangan sel inisiasi menjadi sel preneoplasma oleh adanya rangsangan promotor. Promotor harus hadir selama beberapa minggu hingga tahun agar dapat bekerja efektif. Efektivitas dari promotor tergantung pada konsentrasinya di dalam jaringan. Keberadaan promotor akan menyebabkan proliferasi sel, mutasi menjadi menetap, dan perubahan dalam kontrol pertumbuhan sel. Fase promosi adalah tahap yang masih *reversible*. Hilangnya promotor mengakibatkan penurunan dalam proliferasi sel dan juga apoptosis. Beberapa contoh promotor adalah alkohol, *diethylstilbestrol*, lemak, *ester forbol*, dan sakarin. Pada akhir fase promosi, tampak adanya abnormalitas histologi dan biokimia.^{10,11}

Fase Progresi

Fase terakhir dalam karsinogenesis adalah progresi. Sel preneoplasma yang berada dalam stadium metaplasia akan berkembang secara progresif menjadi stadium displasia dan neoplasma. Proliferasi sel dalam fase ini tidak bergantung lagi pada stimulus dari luar. Biokimia, metabolik, dan morfologi sel mengalami perubahan. Perubahan yang terjadi pada sel sudah ireversibel.^{10,11}

CISPLATIN

Cisplatin atau *cis-diamminedichloroplatinum* (II) merupakan salah satu obat kemoterapi paling poten yang dipakai secara luas dalam pengobatan kanker karena dapat bekerja pada seluruh fase siklus sel. Obat ini termasuk dalam golongan *alkylating agent* jenis *platinum derivative* yang dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam kombinasi bersama obat lain. Berbagai jenis kanker seperti kanker kepala-leher, ovarium, paru, dan kandung kemih menggunakan cisplatin sebagai obat dasar kemoterapi.¹²

Mekanisme Kerja Cisplatin

Cisplatin merupakan kompleks persegi planar yang larut dalam air dengan atom platinum (Pt) pada pusatnya dan dikelilingi oleh dua atom klorida (Cl) serta dua atom amonia. Aktivasi cisplatin terjadi pada saat cisplatin memasuki sel. Cisplatin tidak dapat melewati membran lipid dan memasuki sel melalui difusi pasif dengan menggunakan *copper transporter-1* (CTR1) sebagai transporter. Reaktivitas cisplatin dipengaruhi oleh konsentrasi Cl pada lingkungan sekitarnya. Cairan ekstraseluler mengandung Cl sekitar 100 mM dan cisplatin menjadi tidak reaktif. Konsentrasi Cl intraseluler jauh lebih rendah sehingga cisplatin menjadi reaktif. Pengeluaran cisplatin dari dalam sel terjadi secara aktif dengan menggunakan *ATP-dependent transporters*, yaitu ATP7A dan ATP7B.¹²

Atom platinum pada cisplatin dapat berikatan dengan *glutathione* (GSH) dan *metallothionein* (MT) yang terletak di dalam sitoplasma. Ikatan antara cisplatin dengan GSH dan MT akan menurunkan jumlah cisplatin yang berikatan dengan DNA. Cisplatin dengan GSH membentuk kompleks *glutathione-Pt* yang akan dikeluarkan dari dalam sel melalui pompa GS-X. *Metallothionein* merupakan protein sel yang dapat berikatan kuat dengan ion metal. Fungsi dari MT adalah untuk membersihkan ion metal yang memiliki sifat toksik terhadap sel.¹² Target utama dari cisplatin adalah DNA. Atom platinum dari cisplatin membentuk ikatan kovalen dengan basa purin DNA pada posisi N7 untuk membentuk *intrastrand crosslinks* dan *interstrand crosslinks*. Sebanyak 90% ikatan yang terjadi antara cisplatin dengan DNA berupa *intrastrand crosslinks*. Jenis *intrastrand crosslinks* yang paling banyak terbentuk adalah antara basa guanin dengan guanin (pGpG), diikuti adenin dengan guanin (pApG). *Intrastrand crosslinks* pGpG memiliki efek sitotoksik paling menonjol.¹²

Cisplatin menyebabkan kerusakan DNA sehingga siklus sel terhenti dan merangsang aktivasi respons perbaikan DNA. Respons yang paling pertama adalah perbaikan DNA melalui *nucleotide excision repair* (NER). Jumlah NER yang sedikit di dalam sel dikaitkan dengan sensitivitas terhadap cisplatin. Kegagalan sel dalam melakukan perbaikan DNA akan menentukan keberhasilan cisplatin sebagai obat anti kanker.^{15,16} Kerusakan DNA juga akan mengaktifasi ATM dan *ataxia telangiectasia and Rad3-related protein* (ATR) sehingga terjadi fosforilasi serta stabilisasi dari p53. Fosforilasi dari p53 akan memicu apoptosis dan sel kanker dengan kadar p53 yang rendah memiliki respon yang kurang baik terhadap terapi cisplatin. Sel kanker yang diinduksi cisplatin dapat mengalami apoptosis tanpa melalui jalur p53. Salah satu jalur alternatif terjadinya apoptosis melibatkan p73 yang diaktivasi oleh c-Abl. Jalur apoptosis yang lain meliputi ekspresi dari anggota Bcl2, kaskade dari protein kinase, dan hilangnya telomerase.^{12,13,14}

Cisplatin akan didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh dengan konsentrasi tertinggi pada hepar dan renal. Konsentrasi cisplatin di dalam plasma menurun dengan cepat setelah pemberian bolus. Waktu

paruh dari cisplatin sekitar 20-30 menit. Ekskresi dari cisplatin terutama melalui renal, yaitu sekitar 90% sedangkan sisanya akan dibuang melewati empedu. Sebanyak 25% dari dosis obat yang dimasukkan secara intravena akan diekskresikan dalam 24 jam pertama.¹⁵

Dosis, Kombinasi, dan Efektivitas Cisplatin

Bahan sitotoksik dalam obat kemoterapi memiliki rentang dosis terapi yang sempit. Dosis rendah dari obat ini mungkin tidak efektif, sedangkan dosis tinggi dapat sangat toksik bagi pasien. Dosis obat yang diberikan biasanya disesuaikan dengan luas permukaan tubuh atau *body surface area* (BSA) dari setiap pasien. Nilai BSA dihitung berdasarkan tinggi dan berat badan. Banyak rumus untuk menghitung BSA, di antaranya adalah Mosteller, Du Bois, Haycock, Boyd, serta Gehan dan George. Rumus Mosteller merupakan salah satu yang paling sering digunakan karena mudah dan sederhana serta memiliki akurasi yang cukup tinggi.¹⁶

Kemoterapi dapat diberikan dalam empat cara, yaitu sebagai kemoterapi neoadjuvan, *concurrent*, adjuvan, dan *sequential*. Kemoterapi neoadjuvan merupakan jenis kemoterapi yang diberikan sebelum dilakukan operasi atau radiasi. Fungsi dari kemoterapi neoadjuvan adalah memperkecil ukuran tumor sebelum operasi atau radioterapi dimulai. Pemberian tiga siklus cisplatin dan 5-fluorouracil setiap 21 hari sebelum dilakukan radioterapi pada HNSCC memiliki nilai *overall survival* (OS) yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan pemberian radioterapi tanpa didahului kemoterapi. Kombinasi kemoterapi neoadjuvan dengan cisplatin, 5-fluorouracil, dan *docetaxel* memberikan hasil *progression free survival* (PFS) yang lebih besar dibandingkan dengan pemberian cisplatin serta 5-fluorouracil saja tanpa pemberian *docetaxel*.¹⁷

Kemoterapi *concurrent* adalah kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radioterapi dan merupakan terapi standar untuk HNSCC. Penelitian menunjukkan bahwa kemoterapi *concurrent* lebih unggul jika dibandingkan jenis neoadjuvan dan adjuvan. Keuntungan penggunaan kemoterapi *concurrent*, yaitu sebagai *sensitizer* untuk meningkatkan aktivitas anti-tumor dari radioterapi dan dapat membunuh metastasis

mikro di luar area yang mendapat radioterapi.¹⁸ Penggunaan cisplatin 100 mg/m² setiap tiga minggu bersama dengan radioterapi memberikan nilai *complete response* (CR) yang tinggi, yaitu sebesar 71%. Tingginya angka kejadian toksisitas menyebabkan beberapa alternatif jadwal dan dosis diadopsi untuk meningkatkan efektivitas serta *compliance*. Pemberian cisplatin setiap minggu dengan dosis antara 30-40 mg/m² merupakan alternatif yang paling sering digunakan. *Overall survival* pada pasien yang diberikan cisplatin setiap tiga minggu memiliki hasil yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang diberikan setiap minggu. Target dosis kumulatif 200 mg/m² sulit didapatkan pada pemberian cisplatin setiap minggu sehingga mengurangi efektivitas terapi karena tidak tercapainya dosis yang adekuat. Efek samping mukositis lebih besar terjadi pada terapi cisplatin setiap minggu, sedangkan nefrotoksitas lebih banyak terjadi pada pemberian setiap tiga minggu. Biaya yang dibutuhkan untuk pemberian cisplatin setiap minggu juga lebih besar. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membandingkan efektivitas antara pemberian cisplatin setiap tiga minggu dengan setiap minggu.¹⁸

Kemoterapi adjuvan adalah jenis kemoterapi yang diberikan setelah operasi atau radioterapi. Pasien dengan lokal HNSCC yang dilakukan tindakan operasi perlu diberikan terapi *adjuvan* berupa radioterapi dan kemoterapi. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian terapi adjuvan dengan kemoradioterapi memberikan nilai OS yang lebih tinggi bila dibandingkan radioterapi sendiri. Dosis kemoterapi dengan cisplatin adalah 100 mg/m² yang diberikan setiap tiga minggu. Pemberian kemoradioterapi sebaiknya dimulai enam minggu setelah operasi.¹⁹ *Sequential therapy* merupakan pemberian kemoterapi neoadjuvan yang diikuti dengan kemoradioterapi *concurrent*. Pemberian docetaxel atau *platinum derivating* sebagai *neoadjuvan* dilanjutkan dengan kemoradioterapi *concurrent* tidak menunjukkan kelebihan bila dibandingkan pemberian kemoradioterapi *concurrent* saja.¹⁹

Cisplatin merupakan obat kemoterapi yang paling luas penggunaannya dan dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau terapi kombinasi. Sel kanker memiliki fisiologi yang sangat kompleks sehingga

pemberian satu jenis obat kemoterapi tidak akan efektif. Kombinasi obat kemoterapi merupakan pemberian dua atau lebih obat kemoterapi yang bertujuan untuk meningkatkan prognosis dan mengurangi efek samping pengobatan. Penggunaan kombinasi obat dapat memodulasi jalur sinyal yang berbeda pada sel kanker, menyebabkan respons sinergis, memaksimalkan efek terapi, dan mengatasi resistensi.²⁰

Prinsip pemberian kombinasi obat kemoterapi adalah menggunakan obat dengan efek toksisitas yang tidak saling tumpang tindih sehingga setiap obat dapat diberikan dengan dosis mendekati maksimal, menggabungkan obat yang memiliki mekanisme kerja berbeda untuk mencegah resistansi, menggunakan obat yang efektif saat bekerja sebagai terapi tunggal, dan memberikan kombinasi obat sejak tahap awal pengobatan dengan periode bebas pengobatan antar siklus paling minimal tetapi masih memberi kesempatan bagi sel normal untuk dapat pulih kembali.²⁰ Efek toksik yang saling tumpang tindih tidak didapatkan pada kombinasi antara cisplatin dengan 5-FU. Kombinasi cisplatin dengan 5-FU pada HNSCC menunjukkan nilai *response rate* (RR) yang lebih tinggi (32%) jika dibandingkan cisplatin sebagai terapi tunggal (17%), tetapi nilai OS tidak menunjukkan perbedaan.²⁰ Kombinasi antara cisplatin dengan cetuximab menunjukkan hasil yang berarti pada terapi HNSCC. Pemberian cisplatin dengan cetuximab dibandingkan dengan cisplatin sebagai terapi tunggal memberikan hasil RR yang meningkat secara signifikan, yaitu 26% dan 10%. Peningkatan nilai RR tidak diikuti dengan perbedaan pada nilai OS (9,2 bulan dan 8 bulan).²⁰

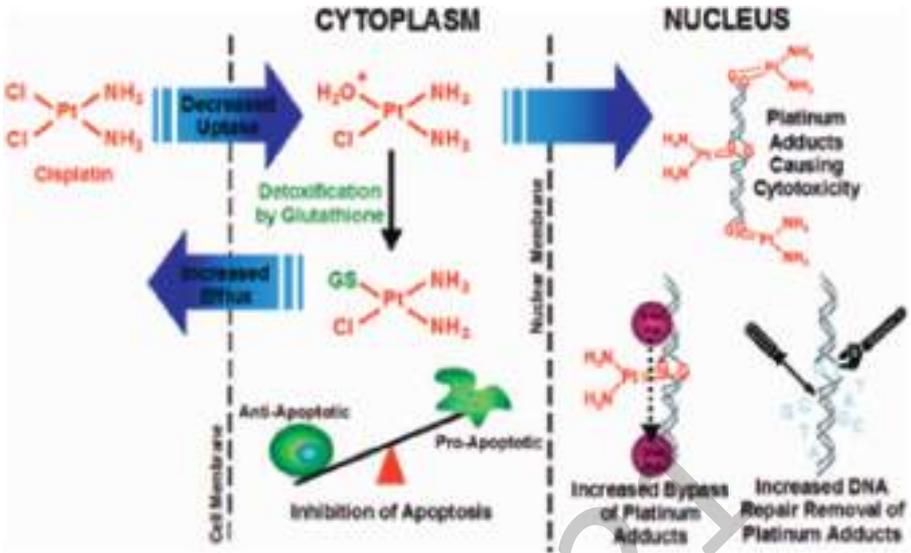
Resistansi terhadap Cisplatin

Resistansi obat kemoterapi terjadi apabila sel tumor tidak memberikan respons pada pengobatan. Keadaan ini dapat menghalangi pengobatan pasien kanker dan merupakan salah satu penyebab kegagalan kemoterapi. Terdapat dua bentuk resistansi, yaitu resistansi yang didapat dan resistansi intrinsik. Resistansi yang didapat terjadi apabila obat awalnya efisien untuk melawan sel kanker, tetapi menjadi tidak efektif lagi seiring dengan

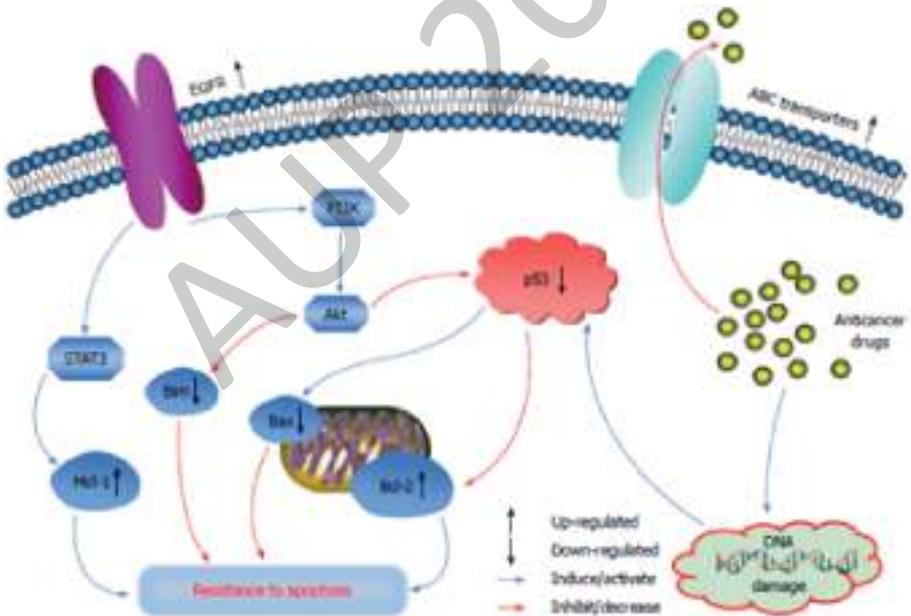
berjalannya waktu. Resistansi intrinsik terjadi apabila obat sejak awal tidak efektif untuk melawan sel kanker.²¹

Banyak faktor yang menjadi penyebab resistansi terhadap cisplatin dan beberapa mekanisme dapat bekerja bersamaan di dalam satu sel. Mekanisme tersebut meliputi perubahan akumulasi obat di dalam sel, detoksifikasi obat, inhibisi proses apoptosis, dan perbaikan kerusakan DNA (Gambar 8.3).²² Berkurangnya akumulasi cisplatin intraseluler menyebabkan terjadinya resistansi. Penurunan ini diakibatkan oleh berkurangnya kadar cisplatin yang masuk ke dalam sel atau meningkatnya pengeluaran cisplatin dari dalam sel. Cisplatin masuk ke dalam sel secara pasif dengan menggunakan transporter CTR1 yang merupakan transporter alami untuk tembaga (Cu). Sel kanker yang memiliki banyak CTR1 lebih responsif terhadap cisplatin, sedangkan pada sel dengan CTR1 sedikit akan menjadi resistan. Cisplatin dapat memicu terjadinya degradasi dari CTR1 sehingga mengurangi jumlah obat yang masuk ke dalam sel. Degradasi dari CTR1 dicegah dengan menggunakan bortezomib yang merupakan suatu inhibitor proteasom.²³ *Transporter* ATP7A dan ATP7B berfungsi untuk mengeluarkan Cu dari dalam sel. Cisplatin dikeluarkan dari dalam sel menggunakan transporter ATP7A dan ATP7B. Peningkatan jumlah ATP7A dan ATP7B menyebabkan resistansi sel terhadap cisplatin.²⁴

Cisplatin dapat mengalami detoksifikasi pada saat berada di dalam sitoplasma sel. Detoksifikasi terjadi akibat atom platinum dari cisplatin berikatan dengan GSH dan MT. Ikatan tersebut akan menurunkan reaktivitas cisplatin. Kadar GSH dan MT yang tinggi di dalam sel dapat menjadi penyebab resistansi terhadap cisplatin.²⁴ Sebagian besar lesi pada DNA yang diakibatkan oleh cisplatin akan disingkirkan oleh NER. Jumlah NER yang banyak terdapat di dalam sel akan menyebabkan sel menjadi resistan terhadap cisplatin. Penurunan respons apoptosis juga dapat menyebabkan sel menjadi resistan. Mutasi pada p53 terjadi dalam 50% kasus kanker dan menyebabkan sel kanker tidak lagi mengalami apoptosis.²²



Gambar 8.3 Mekanisme resistansi cisplatin.²⁴



Gambar 8.4 Peningkatan ekspresi dari transporter ABC pada sel kanker.²⁵

ATP-binding cassette (ABC) memiliki peranan penting dalam terjadinya resistansi cisplatin. Transporter ABC banyak terdapat pada membran plasma sel usus, hepar, ginjal, *blood brain barrier*, pleksus koroid, testis, dan plasenta. Fungsi dari transporter ini adalah untuk mengeluarkan zat endogen maupun eksogen yang bersifat toksik bagi sel (Gambar 8.4).²⁵ Beberapa sel kanker menyebabkan peningkatan ekspresi dari transporter ABC sehingga pengeluaran obat kemoterapi meningkat dan efektivitasnya menjadi berkurang.²⁵ Populasi sel kanker sering bersifat heterogen, mengandung sel yang sensitif terhadap pengobatan dan sel yang resistan. Pengobatan kanker akan membunuh sel yang sensitif, sedangkan sel yang resistan dapat bertahan dan menyebabkan terjadinya kekambuhan atau bahkan metastasis di tempat yang jauh. Strategi untuk mencegah timbulnya resistansi obat di antaranya adalah menggunakan terapi kombinasi obat dan penggunaan obat kemoterapi dosis tinggi yang akan membunuh sel kanker sebelum sempat membentuk koloni sel yang resisten.²⁶

Pemberian kemoterapi dosis tinggi menggunakan *maximum tolerated dose* (MTD) sebagai dasar penentuan dosis obat kemoterapi. Cara ini dianggap sebagai suatu paradigma lama dalam melawan resistansi. Tujuan dari kemoterapi dosis tinggi adalah membunuh sebanyak mungkin sel tumor sejak awal pengobatan sehingga ukuran tumor mengecil secara signifikan. Tumor mengecil karena sel yang sensitif terhadap kemoterapi merupakan populasi dominan. Eliminasi dari sel sensitif akan menyebabkan sel resistan tidak lagi memiliki kompetitor dan dapat berproliferasi semakin cepat.²⁷ Terapi adaptif merupakan alternatif baru dalam mencegah resistansi. Obat kemoterapi dosis tinggi diberikan pada saat awal dan secara progresif dikurangi pada pemberian berikutnya. Tujuan dari terapi ini adalah mempertahankan sedikit sel yang sensitif untuk menekan pertumbuhan sel resistan. Ukuran tumor tidak banyak berubah pada awal pengobatan, tetapi pada akhir terapi sel yang tersisa hanyalah sel sensitif dan dapat dieliminasi dengan menggunakan kemoterapi dosis tinggi.²⁷

Toksisitas Cisplatin

Cisplatin selain efektif untuk membunuh sel kanker juga dapat mempengaruhi sel normal. Toksisitas dari cisplatin pada jaringan normal telah membatasi penggunaan obat ini. Efek toksik yang terjadi antara lain nefrotoksisitas, ototoksisitas, neurotoksisitas perifer, kardiotoxikitas, toksisitas gastrointestinal, mielosupresi, alopesia, serta gangguan fertilitas.¹⁵ Nefrotoksisitas merupakan efek toksik yang paling membatasi penggunaan cisplatin. Efek ini terjadi pada sepertiga pasien yang mendapat terapi cisplatin. Nefrotoksisitas dapat muncul dalam berbagai bentuk, yang paling sering adalah gagal ginjal akut (20-30%) dan hipomagnesium (40-100%). Gangguan pada fungsi ginjal ditandai dengan menurunnya *glomerular filtration rate* (GFR), meningkatnya serum kreatinin dan konsentrasi nitrogen urea darah, adanya glukosa dan protein di dalam urine, serta terjadinya hipomagnesium. Hipomagnesium dapat memperburuk gangguan fungsi ginjal sehingga perlu diberikan magnesium sulfat.²⁸

Hipokalsemia dapat terjadi sebagai salah satu efek dari hipomagnesium karena hipomagnesium menyebabkan inhibisi dari sekresi hormon paratiroid. Terganggunya fungsi ginjal akan mengakibatkan reabsorpsi kalsium terhambat sehingga kalsium banyak terbuang melalui urine. Hipomagnesium menyebabkan pelepasan kalsium dari tulang menjadi terhambat sehingga kadar kalsium darah menurun. Hipokalsemia juga sering terjadi pada pasien yang mendapat terapi cisplatin.²⁸ Pencegahan nefrotoksisitas dapat dilakukan dengan memberikan hidrasi menggunakan *normal saline* (NS) ataupun diuretik seperti furosemid. Hidrasi menggunakan NS dibandingkan dengan NS ditambah furosemid menunjukkan hasil *clearance creatinine* yang tidak berbeda pada 24 jam pertama setelah pemberian cisplatin. Penurunan nilai *clearance creatinine* yang signifikan tampak pada pemberian NS dengan manitol. *European Society of Clinical Pharmacy* merekomendasikan hidrasi dengan NS 100 ml/jam yang dimulai 12 jam sebelum pemberian cisplatin. Pertahankan hidrasi melalui intra vena ataupun oral minimal selama tiga hari setelah pemberian cisplatin.²⁹

Insiden ototoksitas dari cisplatin bervariasi antara 10% hingga lebih dari 90%. Ototoksitas tersebut terkait dengan dosis obat yang diberikan, usia pasien, paparan suara, paparan terhadap obat ototoksik lain, adanya gangguan fungsi ginjal, hipoalbumin, anemia, dan radiasi pada daerah kepala leher.³⁰ Manifestasi klinis ototoksitas akibat cisplatin berupa gangguan pendengaran sensorineural pada frekuensi tinggi yang bersifat ireversibel, progresif, simetris bilateral, dengan atau tanpa adanya tinnitus. Gangguan pendengaran sensorineural dapat terjadi pada frekuensi rendah seiring dengan progresifitas penyakit. Ototoksitas dapat terjadi dalam beberapa jam hingga hari setelah pemberian cisplatin. Kejadian ototoksitas juga dapat terjadi beberapa tahun kemudian setelah kemoterapi selesai diberikan karena adanya retensi dari cisplatin di dalam tubuh. Cisplatin masih dapat terdeteksi di dalam plasma darah hingga 20 tahun setelah terapi.³⁰

Cisplatin dapat menginduksi terjadinya neurotoksisitas perifer dari ringan hingga berat. Neurotoksisitas terutama mengenai sistem saraf perifer yang lebih peka terhadap efek toksik jika dibandingkan dengan sistem saraf pusat. Gejala neuropati yang terjadi dapat meliputi seluruh modalitas sensorik tanpa melibatkan gejala motorik. Keluhan dapat berupa parestesia, rasa tebal di telapak tangan serta kaki, ataksia sensorik, tanda Lhermitte, disestesia faringolaring, kaku rahang, kram, sesak napas, dan kesulitan menelan.³¹

RINGKASAN

Sel kanker memiliki perubahan molekuler yang kompleks dalam proses siklus selnya. Perubahan tersebut terutama melibatkan gen yang mengontrol fase G1. Gangguan pada *restriction point* dan DNA *checkpoint* mengakibatkan sel kanker dapat melanjutkan siklus selnya meskipun terjadi kerusakan DNA. Proses dari sel normal hingga menjadi sel kanker disebut sebagai karsinogenesis yang terdiri dari fase inisiasi, promosi, dan progresi. Cisplatin adalah satu dari sekian obat kemoterapi yang poten untuk mematikan sel kanker dan dapat diberikan sebagai terapi tunggal

atau terapi kombinasi. Cisplatin akan menyebabkan terjadinya kerusakan DNA sehingga siklus sel terhenti. Pemberian cisplatin secara *concurrent* dengan radioterapi memberikan *complete response* yang tinggi.

Resistansi serta toksisitas telah membatasi penggunaan cisplatin dalam pemberian kemoterapi. Resistansi terhadap cisplatin diakibatkan perubahan akumulasi obat di dalam sel, detoksifikasi obat, inhibisi proses apoptosis, dan perbaikan kerusakan DNA. Efek toksik dari cisplatin meliputi nefrotoksitas, ototoksitas, neurotoksisitas perifer, kardiotoxikitas, toksisitas gastrointestinal, mielosupresi, alopesia, dan gangguan fertilitas.

REFERENSI

1. World Health Organization. Locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Union Int cancer Control*. 2014;1-8.
2. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. Elsevier Ltd. 2016;44: 10-6.
3. Dasari S, Bernard P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2015;364-78.
4. Foster DA, Yellen P, Xu L, Saqcena M. Regulation of G1 cell cycle progression: distinguishing the restriction point from a nutrient-sensing cell growth checkpoint. *Genes Cancer*. 2011;1(11):1124-31.
5. Denaro N, Nigro C Lo, Natoli G, Russi EG, Adamo V, Merlano MC. The role of p53 and MDM2 in head and neck cancer. *ISRN Otolaryngol*. 2011;2011: 1-8.
6. Nag S, Srivenugopal KS, Wang M, Zhang R. The MDM2 - p53 pathway revisited. *J Biomed Res*. 2013;27(4):254-71.
7. Elkholi R, Renault TT, Serasinghe MN, Chipuk JE. Putting the pieces together: How is the mitochondrial pathway of apoptosis regulated in cancer and chemotherapy? *Cancer Metab*. 2014;2(16):1-15.
8. Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase in normal and cancer stem cells. *FEBS Lett*. Federation of European Biochemical Societies; 2010;584(17):3819-25.

9. Boscolo-rizzo P, Cristina M, Mosto D, Rampazzo E, Giunco S, Mistro A Del, et al. Telomeres and telomerase in head and neck squamous cell carcinoma: from pathogenesis to clinical implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35: 457–74.
10. Oliveira PA, Colaço A, Chaves R, Guedes-pinto H. Chemical carcinogenesis. *Ann Brazilian Acad Sci.* 2007;79(4):593–616.
11. Vincent TL, Gatenby RA. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int J Oncol.* 2008;32: 729–37.
12. Basu A, Krishnamurthy S. Cellular responses to cisplatin-induced DNA damage. *J Nucleic Acids.* 2010;2010: 1–16.
13. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene.* 2011;1–15.
14. Jordan P, Carmo-fonseca M, Jorge DR. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57: 1229–35.
15. Dasari S, Bernard P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2015;364–78.
16. Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;1–6.
17. Induction chemotherapy for head and neck cancer: recent data. *Oncologist.* 2010;15: 3–7.
18. Guan J, Zhang Y, Li Q, Zhang Y, Li L, Chen M. A meta-analysis of weekly cisplatin versus three weekly cisplatin chemotherapy plus concurrent radiotherapy (CRT) for advanced head and neck cancer (HNC). *Oncotarget.* 2016;1–9.
19. Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvan treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(1):2–6.
20. Pendleton KP, Grandis JR. Cisplatin-based chemotherapy options for recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Med Insights Ther.* 2013;2013(5):1–21.
21. Longacre M, Snyder N, Sarkar S. Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers.* 2014;6: 1769–92.
22. Stordal B, Davey M. Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB Life.* 2007;59(11):696–9.
23. Kilari D, Guancial E, Kim ES. Role of copper transporters in platinum resistance. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):106–14.

24. Dmitriev OY. Mechanism of tumor resistance to cisplatin mediated by the copper transporter ATP7B 1. *Cell Biol.* 2011;89: 138–47.
25. Hu T, Li Z, Gao C, Cho CH. Mechanisms of drug resistance in cancer and its therapeutic strategies. *World J Clin Oncol.* 2016;22(30):6876–89.
26. Rebucci M, Michiels C. Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy. *Biochem Pharmacol.* Elsevier Inc.; 2013;85(9):1219–26.
27. Gatenby R, Silva A, Gillies R, Frieden R. Adaptive therapy. *Cancer Res.* 2013;69(11):4894–903.
28. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins.* 2010;2: 2490–518.
29. Launay V, Rey J, Isnard C, Deray G. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chem Pharmacol.* 2008;61: 903–9.
30. Peravozchykava M. Efficacy of N-acetylcysteine on prevention and amelioration of cisplatin-induced ototoxicity: A systematic literature review. Dissertation. New York: City University of New York; 2014;6-56
31. Chiorazzi A, Semperboni S, Marmioli P. Current view in platinum drug mechanisms of peripheral neurotoxicity. *Toxics.* 2015;3: 304–21.

AUP 2021

Peran Cisplatin pada Kejadian Senescence Sel Kanker

Muhammad Noer Shoffi, Achmad Chusnu Romdhoni

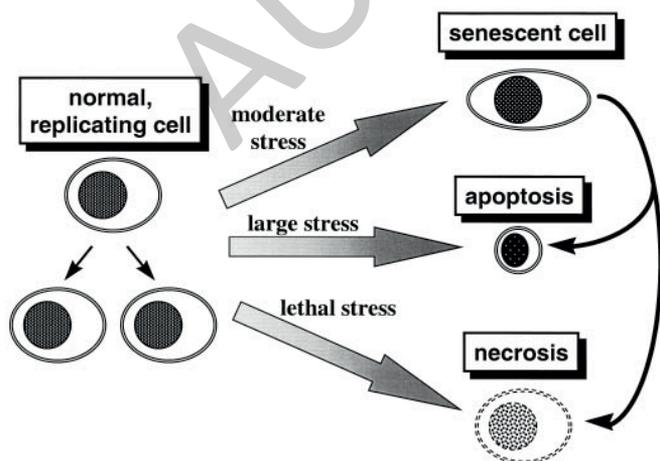
PENDAHULUAN

Kanker menjadi masalah kesehatan utama saat ini karena meningkatkan angka kesakitan serta menurunkan kualitas hidup penderitanya. Pilihan terapi pada kasus kanker yaitu operasi, radioterapi dan kemoterapi. Cisplatin adalah salah satu obat kemoterapi dengan penggunaan cukup luas dan juga poten untuk terapi kanker.¹ Cisplatin merupakan obat kemoterapi yang ditemukan pertama kali pada tahun 1960 dan 11 tahun berikutnya cisplatin digunakan pertama kali untuk tata laksana kanker pada manusia. Cisplatin berguna untuk tata laksana beberapa jenis kanker seperti kanker kepala dan leher, testis, ovarium, esofagus, payudara, lambung, prostat, *multiple myeloma*, melanoma, paru, neuroblastoma, sarkoma dan mesotelioma.^{1,2,3} *Senescence*, apoptosis maupun nekrosis

pada sel kanker adalah beberapa hal yang dapat terjadi setelah pemberian cisplatin meskipun belum ada data pasti yang menjelaskan angka kejadian tersebut. Selain cisplatin, stress oksidatif juga dapat menyebabkan kondisi *senescence* akibat stress yang merusak DNA. Setelah mengalami kondisi *senescence*, sel kanker dapat aktif kembali ataupun mengalami kematian.^{4,5,6,7}

KERUSAKAN SEL

Dalam keadaan normal, sel yang mengalami proliferasi jumlahnya sama dengan sel yang mengalami kematian/apoptosis. Hal tersebut disebabkan karena terdapat keseimbangan antara jumlah protein yang mengalami kerusakan dengan kemampuan sel untuk memperbaikinya. Apabila sel mendapat stres yang masih dapat dikompensasi maka sel mengalami istirahat/berhenti berproliferasi secara temporer kemudian sel masih dapat berproliferasi secara normal. Apabila sel mengalami denaturasi protein sedang atau stres sedang maka signal proliferasi akan berhenti serta sel mengalami kondisi *senescence*. Apabila sel mengalami denaturasi protein berat atau stres berat maka sel mengalami apoptosis. Apabila sel mengalami denaturasi protein sangat berat atau stres lethal maka sel mengalami nekrosis (Gambar 9.1).^{4,6}



Gambar 9.1 Efek stress terhadap sel.⁴

Apoptosis dan Nekrosis

Apoptosis merupakan proses regulasi yang ditandai oleh morfologi dan biokimia yang spesifik. Proses apoptosis dapat diawali baik oleh rangsangan fisiologi maupun rangsangan patologi. Proses apoptosis diawali adanya signal *cascade* yang mengaktifkan *caspase*. Dengan eliminasi gen menyebabkan adanya pengaturan *caspase-dependent apoptosis* dengan fenotipe apoptosis diubah menjadi fenotipe nekrosis baik pada kondisi *in vitro* maupun *in vivo*. Hal tersebut menunjukkan bahwa apoptosis dan nekrosis memberikan ekspresi morfologi dan biokimia yang sama, baik oleh mekanisme *caspase-dependent* maupun mekanisme *non-caspase-dependent* dengan menggunakan efektor cathepsin B serta apoptosis sebagai faktor yang menginduksi. Sel dapat mengalami kematian baik melalui apoptosis maupun nekrosis dipengaruhi oleh lingkungan fisiologi, stadium perkembangan sel, jenis jaringan sel serta signal kematian sel yang dialami.

Pada jalur nekrosis terjadi membran sel ruptur dan sel mengeluarkan bahan yang menyebabkan respons inflamasi masif. Sedangkan pada jalur apoptosis terjadi sel difagosit oleh *apoptotic bodies* dan inflamasi tidak terjadi. Hal tersebut disebabkan oleh paparan patofisiologi yang sama dan dicegah dengan mekanisme anti apoptosis serta diubah dari satu bentuk ke bentuk yang lain oleh intervensi kimia.^{4,5} Apabila sel mengalami stres sedang menyebabkan sel mengalami *senescence*. Sedangkan bila sel mengalami stres berat menyebabkan sel mengalami apoptosis. Apabila sel mengalami stres *lethal* menyebabkan sel mengalami nekrosis (Gambar 9.1).⁴ Pada jaringan neoplastik didapatkan kecepatan pertumbuhan sel yang cepat.

Proses proliferasi atau kematian sel-sel neoplastik diatur oleh vaskularisasi pembuluh darah yang mengalir sel tersebut. Sel endotel yang berasal dari kapiler tumor secara langsung berperan dalam proses proliferasi. Penelitian tentang endotel vaskular pada sel neoplastik menyebutkan bahwa proporsi jumlah sel neoplastik pada fase S kurang lebih 10 kali lebih banyak daripada jumlah sel endotel dari pembuluh darah normal. Vaskularisasi tumor dibentuk oleh endotel pada membran

basal yang strukturnya berhubungan dengan dinding pembuluh darah. Jaringan pembuluh darah tumor sangat kurang, yang memungkinkan aliran darah berubah arah atau terdapat periode statis sehingga terjadi aliran pembuluh darah yang tidak teratur. Pada tumor yang lebih besar terdapat daerah hipoksia dengan pH rendah yang menunjukkan akumulasi metabolik asam pada glikolisis anaerob. Pada kelompok sel yang mendapat vaskularisasi dari pembuluh darah bagian proksimal akan meningkatkan asupan darah yang dilanjutkan dengan sel tumor akan berproliferasi. Sedangkan pada sel yang berada pada daerah hipoksia akan berakhir dengan kematian.^{4,6}

Sel tumor selalu memproduksi *tumor angiogenic factor* (TAF) yang menyebabkan pertumbuhan endotel. Tumor nekrosis yang hipoksia merupakan tanda berlanjutnya proliferasi sel tumor secara cepat. Adanya nekrosis menunjukkan prognosis yang kurang baik. Sel endotel yang mati melalui jalur apoptosis dapat diinduksi oleh fluktuasi faktor angiogenik, *tumor necrosis factor*, makrofag tumor dan produksi limfosit.^{5,6}

SENESCENCE

Senescence berasal dari bahasa Latin, *senex* yang berarti usia tua. *Senescence* pada tingkat sel merupakan program fisiologi pertumbuhan sel yang berhenti atau istirahat diawali oleh adanya pemendekan *telomere* atau akibat stres. *Senescence* dapat menjadi permanen menurut beberapa peneliti obat anti kanker. *Senescence* dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu *Senescence* akselerasi atau *stress induced premature senescence* (SIPS) dan *senescence* replikatif. Keduanya diduga dapat sebagai program antikarsinogenik yang baik. *Senescence* akselerasi atau SIPS terjadi karena kerusakan DNA, kerusakan struktur kromatin, stres oksidatif dan peningkatan aktivitas onkogen. *Senescence* replikatif berkaitan dengan mekanisme intrinsik seperti hilangnya sebagian *telomere* pada setiap divisi sel.^{5,6}

Tabel 9.1 Perbedaan apoptosis dan nekrosis.⁶

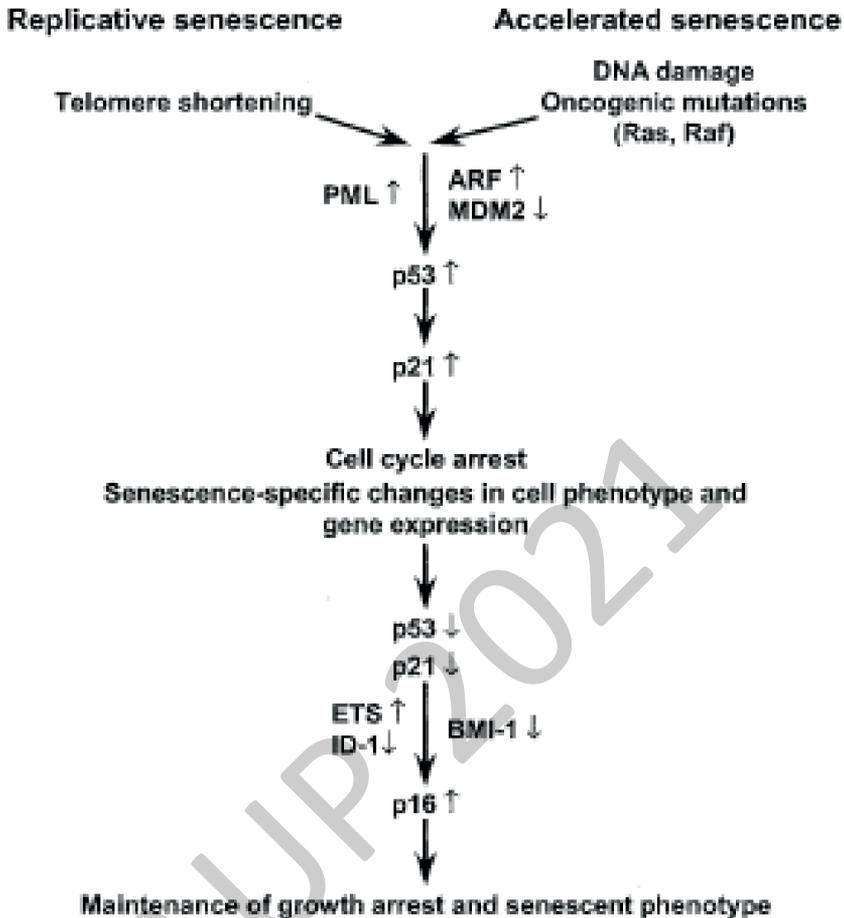
	Apoptosis	Nekrosis
Histologi	Sel diisolasi pada jaringan sehat	Sel mati dengan disintegrasi struktur sel
Sitologi	Nukleus piknotik, sitoplasma kondensasi <i>fragments round cell</i>	Udem seluler, intak tetapi dengan pewarnaan terlihat nukleus kurang jelas
Test eksklusi	Bahan pewarnaan tidak menembus membran sel	Bahan pewarnaan menembus membran sel permeabel
Ultra struktur sitoplasma	Intak, organel kompak. Ergastoplasm dilatasi, membran sitoplasma intak	Secara bermakna meningkat, mitokondria membesar dan matriksnya densifikasi. Organelle dilatasi. Membran interna dan plasma ruptur.
Nukleus	Kapsul dan kromatin mengalami kondensasi	Pola kromatin primer dipertahankan dengan distribusi normal
Efek jaringan	Fagositosis non inflamasi diinduksi <i>adjacent cells</i> . Involusi cepat tanpa kolapsnya jaringan secara umum	Terjadi inflamasi akut dan skarifikasi.
<i>Circumstances</i>	Kematian, atrofi atau kematian sel diperantarai reaksi imun	Tidak melalui mekanisme fisiologi lengkap, hipoksia atau toksin dosis tinggi

Sel *senescence* menunjukkan morfologi yang berbeda pada media kultur dibandingkan sel normal. Menurut definisi, *senescence* mempunyai sinonim dengan *terminal growth arrest*. Morfologi sel *senescence* menunjukkan *flattened enlarged cells with increased granularity*, membentuk *senescence associated heterochromatin foci* (SAHF). SA- β -galactosidase yang terdeteksi pewarnaan X-gal merupakan biomarker penting untuk menunjukkan sel *senescence* yang mengalami peningkatan massa lisosom. Marker lain untuk mendeteksi sel *senescence* adalah clusterin/apolipoprotein J yang mendeteksi sekresi glikoprotein. Sel *senescence* tidak dapat membelah diri oleh rangsangan mitogenik dan secara metabolik serta sintetik masih aktif pada kondisi *in vitro* selama beberapa tahun. Implikasi genotipe pada karsinogenesis diakselerasi *telomere attrition* dan mutasi ras, dihambat *alternative lengthening of telomeres* (ALT) atau p53.^{2,3,5,6}

Warna biru pada sel *senescence* disebabkan *senescence Associated- β -galactosidase* yang terdeteksi pewarnaan X-gal yang menunjukkan peningkatan massa lisosom. Sedangkan pada sel yang tidak mengalami *senescence*, warna sel yang muncul sama dengan warna sel yang hidup yaitu warna merah (Gambar 9.2).⁸ Pada *senescence* replikatif terjadi pemendekan *telomere* dan pada *senescence* akselerasi terjadi kerusakan DNA. Baik *senescence* replikatif maupun *senescence* akselerasi menyebabkan peningkatan ekspresi p53 dan p21. Hal tersebut menandakan siklus sel berhenti dan terjadi perubahan spesifik sel *senescence* pada fenotipe sel. Sedangkan menurunnya ekspresi p53 dan p21 serta meningkatnya ekspresi p16 menunjukkan adanya pertumbuhan sel yang berhenti dan fenotipe *senescence* (Gambar 9.3).⁹



Gambar 9.2 Sel *senescence* dengan pewarnaan X-gal terlihat berwarna biru.⁸



Gambar 9.3 Mekanisme *senescence* pada fibroblas normal.⁹

PERAN CISPLATIN PADA KEJADIAN *SENESCENCE* SEL KANKER

Cisplatin menyebabkan kerusakan DNA sehingga digunakan pada tata laksana kanker serta menginduksi apoptosis pada beberapa jenis kanker baik melalui jalur *p53 dependent* maupun jalur *p53 independent*. Pada jaringan kanker yang telah diberi cisplatin menunjukkan adanya sel yang mengalami *senescence* yaitu sel dengan pertumbuhan berhenti atau istirahat ditandai dengan berhentinya proses proliferasi, ukuran sel membesar

dan *flattened* serta tampak nukleusnya multipel dan membentuk sel yang bervakuola. Adanya ekspresi SA- β -galaktosidase sebagai *biomarker* yang menunjukkan sel mengalami *senescence*. Gangguan pada sel *senescence* menyebabkan sel dapat mengalami apoptosis. Hal tersebut membuktikan bahwa tidak aktifnya jalur *senescence* berperan penting pada kejadian tumorigenesis. Sel *senescence* dapat mengalami pertumbuhan yang berhenti atau istirahat secara permanen. Hal tersebut terjadi saat diberikan dosis nontoksik sehingga sel tersebut masih dapat berubah secara *reversible*. Apabila cisplatin diberikan dosis toksik maka sel *senescence* memberikan respons *irreversible* dan berakhir dengan kematian sel.^{2,3,5,6,7}

Kondisi *senescence* dapat terjadi pada kanker kepala dan leher, kanker paru, retinoblastoma, kanker payudara, limfoma, melanoma maligna, kanker hepatoseluler, dan osteosarkoma sedangkan sel-sel *senescence* ditemukan pada lesi premaligna di paru, lien, payudara dan pankreas.^{11,12} Ekspresi p16 meningkat pada *senescence* prematur yang diinduksi oleh beberapa *stress*. P16 adalah protein supresor tumor yang menghambat *cyclin dependent kinase* (CDK) 4 dan 6 yang mengatur *checkpoint* G₁. Perlu diketahui bahwa koordinasi p16 diatur oleh Arf yang dikode oleh lokus *INK4 α /Arf*. Protein kompleks *polycomb* menekan lokus *INK4 α /Arf*. Oleh karena itu, menurunnya ekspresi protein kompleks *polycomb* mengakibatkan peningkatan p16 dan Arf pada sel *senescence*. Ekspresi p16 dan Arf juga diatur secara independen. Menurunnya ekspresi Id1 pada sel *senescence* menunjukkan secara spesifik supresi terhadap ekspresi p16 dengan terbentuknya heterodimer serta faktor transkripsi Ets1/2 atau E47 dan menghambat kemampuan mereka untuk mengaktivasi p16. Menurunnya regulasi Id1 pada manusia menunjukkan adanya induksi terhadap ekspresi p16 dan sel mengalami *senescence*. Hal tersebut terjadi pada fibroblas manusia, sel epitel payudara, keratinosit dan sel endotel.^{11,12}

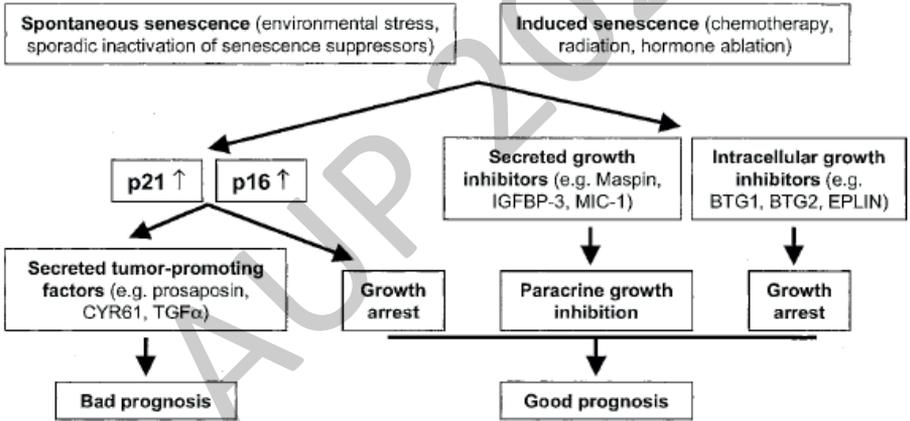
Sel tumor yang di kultur juga mengalami pembelahan. Kemampuan sel untuk lepas dari kondisi *senescence* merupakan sarana sel untuk berubah bentuk dan merupakan ciri dari sel kanker. Sebagian besar sel kanker manusia mengalami proliferasi tak terbatas melalui reaktivasi telomerase oleh proses yang disebut *alternative lengthening of telomeres* (ALT). Pada sel

kanker manusia terdapat hubungan antara *telomere checkpoint* dan *tumor suppression*. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya hambatan aktivitas telomerase pada sel kanker untuk tumbuh yang disebabkan pemendekan *telomer* dan kematian sel. Ekspresi ektopik telomerase pada sel manusia normal dapat menyebabkan kondisi immortalization dan kemampuan sel-sel tersebut untuk berubah bentuk menjadi sel neoplastik.^{11,12}

Senescence diinduksi oleh aktivasi onkogen atau inaktivasi *tumor suppressor gene* yang menyebabkan progresivitas tumor menjadi *malignancy*. Hal tersebut berhubungan dengan hambatan terhadap regulasi *senescence*. Reaktivasi respons *senescence* digunakan sebagai terapi kanker. Adanya jalur p53 pada regulasi *senescence* dan p53 mutan pada sel kanker menyebabkan p53 sebagai target penting dalam reaktivasi *senescence* pada sel kanker. Pada karsinoma hepatoseluler terjadi reaktivasi p53 yang menunjukkan adanya aktivasi *senescence* secara cepat dan infiltrasi sel imun untuk mengeluarkan sel tumor. Restorasi p53 pada model mencit yang mengalami defisiensi p53 serta menderita limfoma dan osteosarkoma menyebabkan regresi tumor. Apoptosis secara selektif diinduksi oleh p53 pada limfoma serta *senescence* diinduksi oleh p53 pada osteosarkoma yang menyebabkan tumor regresi.^{11,12}

Restorasi gen supresor tumor dan inaktivasi onkogen merupakan salah satu cara untuk menginduksi *senescence* pada sel kanker. Supresi terhadap onkogen *c-Myc* dapat menginduksi *senescence* serta menyebabkan regresi tumor terutama pada karsinoma hepatoseluler. *Senescence* yang diinduksi oleh inhibisi Myc tergantung pada regulator *senescence* seperti p53, p16 atau pRb. Inaktivasi dari regulator *senescence* menyebabkan gangguan induksi *senescence* dan regresi tumor. Inhibisi Myc digunakan sebagai terapi pada model mencit yang menderita karsinoma paru yang diinisiasi oleh onkogenik Ras. Inhibisi Myc menyebabkan regresi tumor secara cepat yang berhubungan dengan apoptosis dan induksi *senescence*. Hal tersebut menunjukkan bahwa respons *senescence* tidak hanya berfungsi pada sel kanker tetapi juga dapat menyebabkan reaktivasi yang mengakibatkan terjadinya regresi tumor.^{11,12}

Cisplatin melalui jalur p53 independent mempunyai jalur yang sama dengan jalur *senescence* replikatif. Pada fibroblas normal, penggunaan cisplatin menyebabkan pertumbuhan sel berhenti atau istirahat dalam fase G₁ dari siklus sel serta peningkatan ekspresi p53. Peningkatan ekspresi p53 dideteksi dengan pewarnaan *immunofluorescence* pada inti sel *senescence* yang berkaitan dengan *drug-induced premature senescence/ SIPS*. Setelah terpapar dengan cisplatin, beberapa sel kanker mengalami peningkatan ekspresi p16, p53, fase istirahat pada G₁ serta apoptosis. Hal tersebut menunjukkan bahwa cisplatin menginduksi SIPS.^{2,4,7} Cisplatin menginduksi *senescence* pada fase G₁, fase S dan fase G₂-M. Pada sel karsinoma nasofaring mempunyai konsentrasi tinggi terhadap aktivitas telomerase dibandingkan dengan jaringan normal. Cisplatin menyebabkan pemendekan *telomere* dan menghambat aktivitas telomerase yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel.^{1,2,3,13}



Gambar 9.4 Mekanisme *senescence* pada tumor.⁹

Baik *senescence* spontan yang dipengaruhi oleh *stress* lingkungan maupun *senescence* yang diinduksi oleh kemoterapi, radiasi dan ablasi hormon menyebabkan peningkatan ekspresi p21 dan p16 (Gambar 9.4).⁹

Keduanya dapat menyebabkan pertumbuhan sel berhenti dan keluarnya faktor-faktor yang membuat sekresi tumor seperti $TGF\alpha$, prosaposin, dan CYR61. Hal tersebut menandakan prognosis tumor jelek. *Senescence* yang menyebabkan sekresi faktor yang menghambat pertumbuhan akan menghambat pertumbuhan parakrin. *Senescence* yang menyebabkan sekresi faktor yang menghambat pertumbuhan intraseluler mengakibatkan pertumbuhan sel berhenti. Pertumbuhan sel yang berhenti dan adanya faktor yang menghambat pertumbuhan parakrin menandakan prognosis tumor baik.

RINGKASAN

Cisplatin merupakan salah satu obat kemoterapi jenis logam golongan platinum II yang digunakan secara luas dalam pengobatan kanker. Cisplatin dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui jalur apoptosis atau jalur *reactive oxygen species* (ROS). Jalur apoptosis tersebut dapat menyebabkan hambatan terhadap sintesis DNA maupun *repair* DNA dan berkaitan dengan kondisi *senescence*. Jalur ROS dapat menyebabkan hambatan terhadap *repair* DNA.

Senescence merupakan kondisi sel dengan pertumbuhan berhenti atau istirahat ditandai dengan berhentinya proses proliferasi, ukuran sel membesar dan *flattened*, tampak nukleusnya multipel, membentuk sel yang bervakuola dan ekspresi SA- β -galaktosidase sebagai biomarker yang menunjukkan sel mengalami *senescence*. *Senescence* dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu *senescence* akselerasi atau *stress induced premature senescence* (SIPS) dan *senescence* replikatif. Cisplatin menginduksi *senescence* terjadi pada fase G_1 , fase S dan fase G_2 -M dan menyebabkan pemendekan *telomere* serta menghambat aktivitas telomerase yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Apabila *repair* DNA berjalan dengan baik maka sel kanker yang mengalami *senescence* tersebut dapat normal kembali.

REFERENSI

1. Florea AM, Busselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanism of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers Journal*. 2011; 3: 1351-71
2. Campisi J. The double edge sword of senescence. *Breast Cancer Research* 2005; 2:4-8
3. Roninson IB. Tumor cell senescence in cancer treatment. *Cancer Res* 2003; 63: 2705-15
4. Soti C, Sreedhart AS, Csermely P. Apoptosis, necrosis and cellular senescence: chaperone occupancy as a potential switch. *Hungary: Aging Cell*. 2003; 2: 39-45
5. Ramirez RD. Overview of senescence. In: Gewirtz DA, Holt SE, Grant S. *Apoptosis, senescence and cancer*. New Jersey: Humana Press, 2007; 145-53
6. Singh R, George J, Shukla Y. Role of senescence and mitotic catastrophe in cancer therapy. *Cell Division* 2010; 5:4-6
7. Baba AI. Apoptosis and necrosis. *Romania: Pathology Department*, 2009; 42(2): 347-59
8. Chao SL, Chao CK. Reduced inhibition of dna synthesis and g₂ arrest during the cell cycle of resistant hela cells in response to cis-diamminedichloroplatinum. *J Biomed Sci* 1994; 1:131-8
9. Garland S. An overview of the cell cycle. In: Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. Fourth edition. New York: Saunders, 2008; 2:1020-45.
10. Kong Y, Cui H, Ramkumar C, Zhang H. Regulation of Senescence in Cancer and Aging. *Journal of Aging Research*. 2011;1-15
11. Marini JJ, Vergel M, Carnero A. Targeting cancer by inducing senescence. *The Open Enzyme Inhibition Journal*. 2010;3: 46-52
12. Yip TH, Chopra R, Chakrabarti R, Veena MS, Ramamurthy B, Srivatsan ES. Cisplatin induced growth arrest of head and neck cancer cells correlates with increased expression of p16 and p53. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132: 317-26

Terapi Fotodinamik pada Penderita Karsinoma Nasofaring rT4N0M0 Pasca Kemoradiasi

Ira Rahma, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Angka insidensi yang tinggi dan angka kematian yang lebih tinggi di antara kanker kepala-leher lainnya membuat KNF cukup mendapat banyak perhatian di bidang THT-KL.^{1,2} Pengobatan terbaik KNF untuk menurunkan angka kematian adalah radioterapi, karena sel tumor ini bersifat radiosensitif. Radioterapi dapat memperbaiki kualitas hidup pasien KNF, dan cara pemberiannya dapat sebagai terapi tunggal maupun dapat pula dikombinasikan dengan kemoterapi untuk pasien KNF stadium lanjut.^{3,4} Jika terjadi kekambuhan lokal dan respons yang tidak adekuat, radioterapi tambahan atau kemoterapi ulang dapat menjadi pilihan.⁵ Terapi fotodinamik (PDT) merupakan terobosan baru dalam pengobatan KNF yang dapat digunakan untuk pasien KNF tumor persisten ataupun

rekuren lokal terbatas pada nasofaring tanpa metastasis jauh.⁵ Interaksi antara aktivitas sinar laser, oksigen molekuler dan agen sensitizer pada PDT membuat jaringan dapat menjadi nekrosis.⁶ Hal ini disebabkan *fotosensitizer* yang merangsang jaringan untuk menyerap energi sinar laser.⁶

LAPORAN KASUS

Seorang penderita laki-laki Tn.G umur 36 tahun datang ke POSA THT-KL tanggal 08 Januari 2013 rujukan dari dokter spesialis THT-KL. Pasien sudah menjalani kemoterapi dan radiasi. Kemoterapi yang diberikan cisplatin dan *paclitaxel* sebanyak 6 kali dimulai dari tanggal 03-03-2011 sampai 07-04-2011 dan sedangkan radioterapi sebanyak 35 kali dimulai tanggal 10-03-2011 sampai 25-05-2011, saat datang masih didapatkan keluhan hidung buntu, ingus campur darah, riwayat mimisan 2 kali, tidak banyak dan dapat berhenti sendiri, didapatkan telinga mendenging, *grebek-grebek*, pendengaran normal, dan tidak ada keluar cairan dari telinga. Penderita mengeluh sakit kepala dan pandangan ganda. Penderita dilakukan biopsi setelah 1,5 tahun pemberian radioterapi (26-11-2012) dengan hasil biopsi nasofaring sisi kiri masih didapatkan sel ganas.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita baik, kesadaran composmentis. Pemeriksaan telinga kanan dan kiri liang telinga tidak ada kelainan dan membran timpani intak. Pemeriksaan hidung kavum nasi kanan dan kiri lapang, tidak tampak massa, fenomena *palatum mole* negatif. Pemeriksaan tenggorok tonsil T1/T1, faring tidak hiperemis, tidak ditemukan palatum bombans, refleks muntah normal, dan tidak ditemukan deviasi lidah. Pemeriksaan kepala dan leher tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan pada mata kiri masih didapatkan adanya parese N.III, N. IV dan N.VI (Gambar 10.1). Pemeriksaan laboratorium, EKG, foto toraks dan USG abdomen tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan *computerized tomography* (CT) scan kepala dan leher dengan dan tanpa kontras didapatkan massa di nasofaring kanan dan kiri dengan obliterasi rosenmuller dan prevertebral *space*, tidak

tampak perluasan ke sinus paranasal maupun ke intrakranial. *Mild mucosal thickening* sinus sfenoidal kiri (Gambar 10.1).



Gambar 10.1 Tn. G dengan KNF rT4N0M0

Berdasarkan data-data diatas penderita didiagnosis sebagai karsinoma nasofaring rT4N0M0. Penderita direncanakan untuk diberikan PDT. Pada tanggal 12 Februari 2013 penderita masuk rumah sakit untuk persiapan PDT. Penderita diberikan Temoporfin (Foscan 4mg/ml) dengan dosis 0,15 mg/kgBB yang disuntikkan intravena secara perlahan selama 15 menit. Selanjutnya penderita dirawat dalam ruangan gelap tanpa cahaya dan menggunakan pelindung tubuh. Setelah empat hari (96 jam) penyuntikan *Temoporfin* dilakukan iluminasi dengan suatu alat khusus yaitu dengan pemberian sinar laser ke daerah nasofaring kanan dan kiri menggunakan aplikator khusus dengan waktu 200 detik dan panjang gelombang sinar 652 nm. Dosis sinar laser yang diberikan adalah 20 J/cm², dengan dosis iradiasi 100 mW/cm² (Gambar 10.2).

Pasca pemberian PDT penderita mengeluhkan adanya nyeri pada tenggorok, telinga dan sekitar leher, sehingga diberikan analgetik. Pada hari ke 3 tanggal 19 Februari 2013 pasca pemberian PDT penderita dipulangkan dengan edukasi agar menghindari cahaya secara bertahap selama 3 bulan. Satu bulan pasca PDT tanggal 20 Maret 2013 pasien kontrol dengan keluhan nyeri kadang-kadang, masih didapatkan telinga

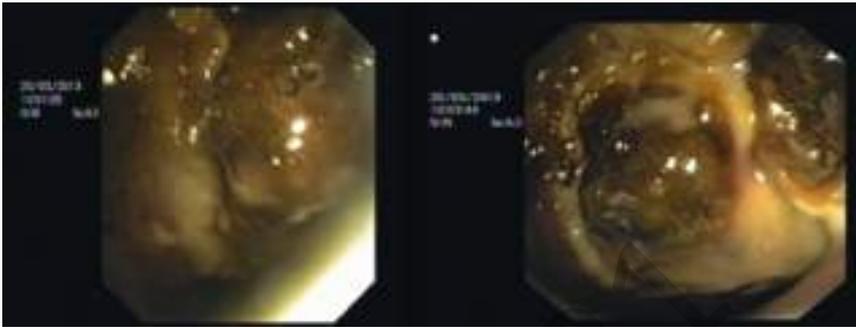
mendengung dan rasa mengganjal saat menelan. Pada pemeriksaan *Fiber Optic Laryngoscope* (FOL) hasilnya didapatkan krusta dan sekret yang mengental di daerah nasofaring (Gambar 10.3). Oleh karena itu, disarankan untuk memberikan cairan cuci hidung dan penderita tetap melindungi tubuh dari paparan cahaya secara bertahap.



Gambar 10.2 CT-scan Tn.G sebelum pemberian PDT

Pada tanggal 10 Juni 2013 (empat bulan pasca PDT), penderita kontrol tidak ada keluhan dan dilakukan pemeriksaan FOL dengan hasil didapatkan nasofaring mukosa tidak rata/licin (Gambar 10.4a), dan evaluasi biopsi nasofaring no. PA T.4351/13 didapatkan hasil biopsi dengan tidak ditemukan keganasan. Pada pemeriksaan tanggal 09 Oktober 2013 (8 bulan pasca-PDT) dilakukan pemeriksaan FOL ulang untuk mengevaluasi

nasofaring didapatkan mukosa licin, tuba *Eustachius* kiri menyempit (Gambar 10.4b). Dilakukan pula biopsi nasofaring dengan no.PA T.6511/13 hasilnya juga tidak ditemukan keganasan. Pasien tidak ada keluhan dan dapat beraktivitas atau bekerja tanpa hambatan.



Gambar 10.3 Pemeriksaan FOL 20 Maret 2013

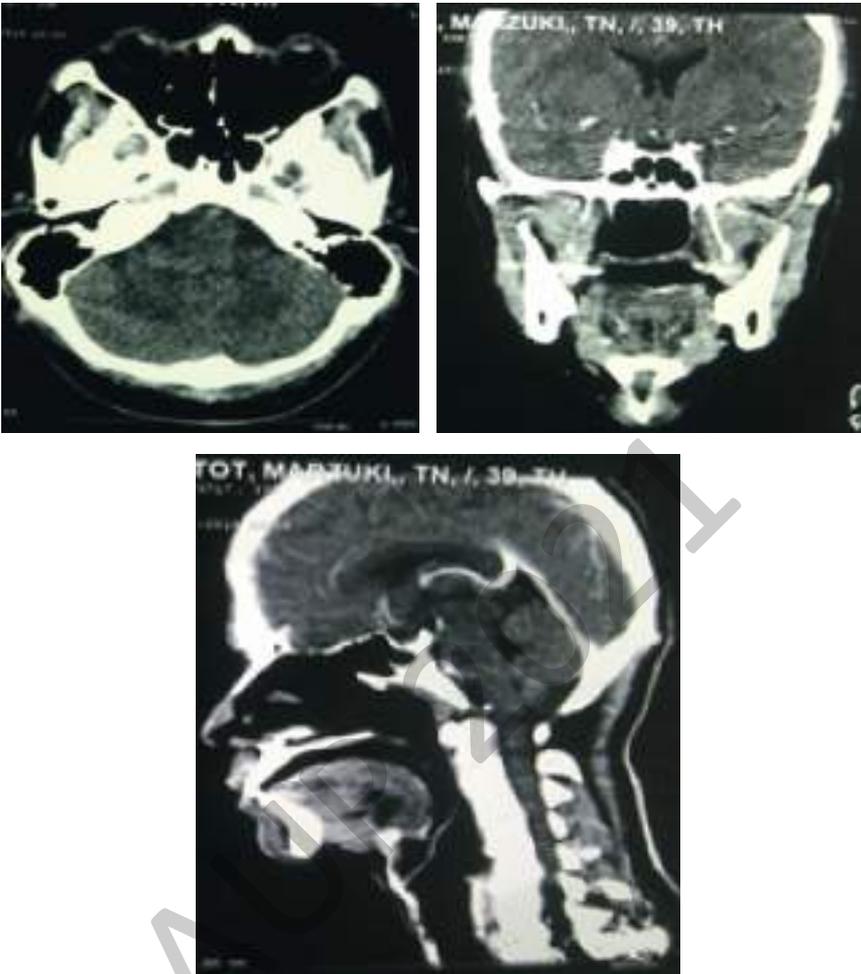


(a)

(b)

Gambar 10.4 (a). Pemeriksaan FOL (10/06/2013), (b) Pemeriksaan FOL (09/10/2013)

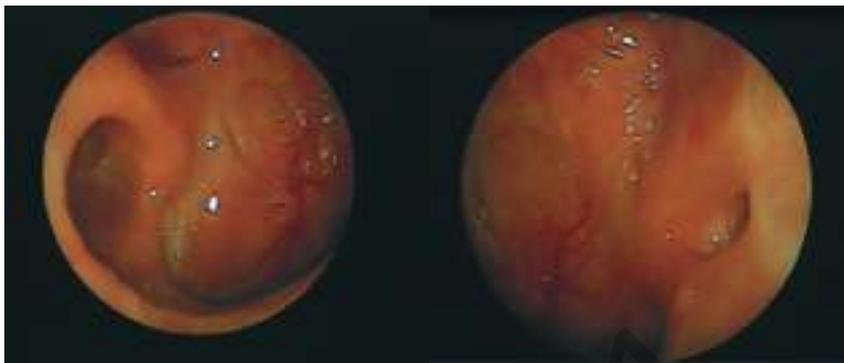
Tanggal 19 Mei 2014 (15 bulan pasca pemberian PDT) dilakukan pemeriksaan *computerized tomography* (CT) scan kepala dan leher dengan dan tanpa kontras didapatkan hasil adanya *enhancing* asimetris *density* pada nasofaring kanan menyokong gambaran KNF stadium T1N0M0 sesuai AJCC ed 10 tahun 2010 (Gambar 10.5).



Gambar 10.5 Pemeriksaan CT-scan Tn.G pasca pemberian PDT (19/05/2014)

Tanggal 16 Juni 2014 (1 tahun 4 bulan pasca pemberian PDT) dilakukan pemeriksaan nasoendoskopi hasilnya didapatkan mukosa licin, tampak sikatrik di daerah nasofaring kanan, muara tuba *Eustachius* kanan lapang dan kiri tampak menyempit (Gambar 10.6). Penderita dilakukan biopsi evaluasi dengan hasil biopsi nasofaring dengan no.PA T.4043/14 tidak ditemukan keganasan. Penderita saat itu masih dalam kondisi baik

dan tidak ada keluhan tetapi masih didapatkan mata kiri yang strabismus. Pasien tetap dipantau dan kontrol 6 bulan lagi bila tidak ada keluhan.



(a)

(b)

Gambar 10.6 Pemeriksaan NE tanggal 16 Juni 2014 (a) Nasofaring kanan (b) Nasofaring kiri

PEMBAHASAN

Pengobatan utama KNF pada stadium awal adalah radioterapi, sedangkan pada KNF stadium lanjut dapat dikombinasi dengan kemoterapi, dilakukan baik sebelum, sesudah ataupun secara bersamaan. Respons tumor terhadap radiasi meningkat dengan adanya terapi kombinasi dengan kemoterapi, terlebih pada kemoterapi kombinasi, jika dibanding dengan hanya kemoterapi tunggal. Kemoterapi diberikan pada pasien KNF stadium lanjut lokoregional, dengan kecurigaan metastasis jauh, tumor menetap dan kambuh.⁷ Pengobatan KNF yang mengalami kekambuhan lokal dan respons yang tidak sempurna adalah radioterapi tambahan atau kemoterapi berulang. Pada pasien dengan keganasan lokoregional, meskipun kontrol lokal pada awal radioterapi baik, namun angka metastasis jauh dan kegagalan lokal masih cukup tinggi. Pada penelitian terjadi rekurensi KNF termanifestasi dalam 2 tahun setelah pengobatan pertama sekitar 76% dan 11% terjadi pada tahun ketiga.⁸ Kekambuhan dan respons yang kurang sempurna pasca terapi masih cukup tinggi sekitar

18-45% yang merupakan salah satu problem utama pada pengobatan KNF. Penderita KNF dengan tumor persisten atau rekuren tanpa metastasis jauh tidak dapat diberikan tambahan terapi radiasi maupun kemoterapi dikarenakan efek toksisitasnya yang tinggi. Pada kasus KNF ini penderita mengalami residual atau rekuren lokal terbatas di nasofaring sehingga salah satu pilihan terapi pada penderita ini adalah terapi fotodinamik (PDT).

Terapi Fotodinamik

Terapi fotodinamik merupakan pengobatan yang tidak invasif dan teknik yang menjanjikan untuk terapi penyakit keganasan, karena dapat dilakukan berulang kali pada lokasi yang sama. PDT dapat diberikan sebelum atau sesudah kemoterapi, radioterapi atau pembedahan, tanpa mengurangi efek terapi lain atau terapi PDT sendiri. Kelebihan teknik ini antara lain morbiditas yang lebih rendah dan secara fungsional maupun kosmetik hasilnya lebih baik. PDT memfasilitasi penghancuran tumor dengan kombinasi tiga unsur penting yaitu *fotosensitizer*, oksigen, dan sinar laser dengan panjang gelombang tertentu. PDT dilaporkan mendapatkan respons lengkap yang sama atau lebih baik dibandingkan terapi standar.^{5,9}

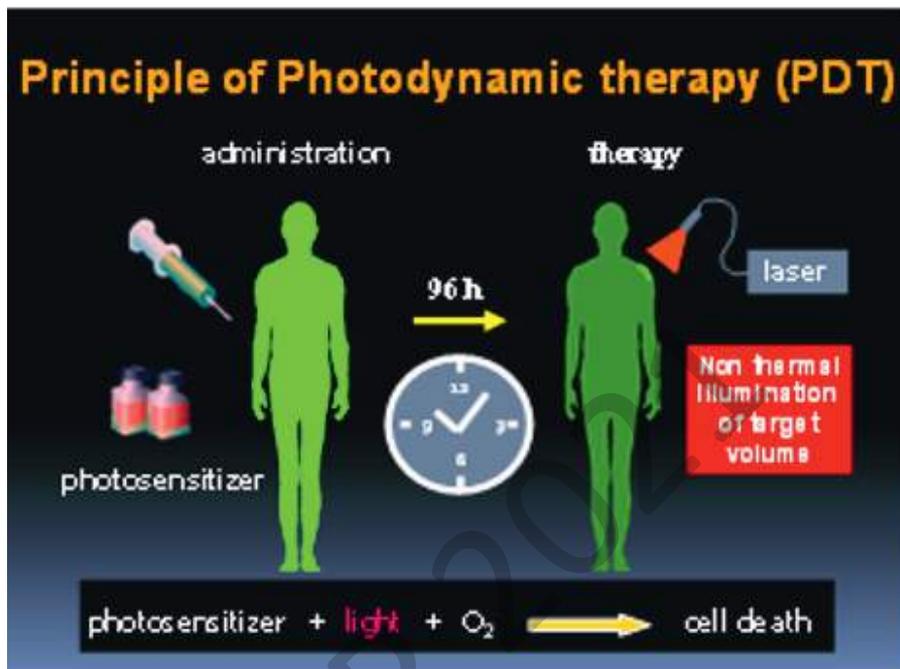
Prinsip Kerja PDT

Terapi fotodinamik merupakan salah satu terapi untuk KNF residu atau rekuren lokal yang efek sampingnya dapat ditoleransi. Komponen dari terapi ini adalah kombinasi dari sinar laser gelombang panjang, oksigen, dan *fotosensitizer* yang dapat merusak sel kanker. Prinsip kerja PDT adalah *fotosensitizer* akan tereksitasi dengan menyerap energi dari sinar, terjadi rangkaian reaksi fisika dan kimia yang mengubah bentuk energi, mengaktivasi oksigen di jaringan, dan menghasilkan oksigen yang reaktif. Interaksi antara aktivitas sinar laser, oksigen molekuler, dan agen *sensitizer* pada PDT membuat jaringan dapat menjadi nekrosis.⁶ Hal ini disebabkan *fotosensitizer* yang merangsang jaringan untuk menyerap energi sinar laser.^{6,10}

Mekanisme kerja PDT dalam merusak tumor secara garis besar melalui prinsip aktivitas sitotoksik, kerusakan mikrovaskuler dan inaktivasi sistem imun untuk menyerang sel-sel kanker.¹⁰ Aktivitas sitotoksik terjadi pada saat *fotosensitizer* terserap dalam tubuh dan diaktivasi oleh sinar, zat tersebut berinteraksi dengan molekul oksigen dalam sel menghasilkan produk sitotoksik (Gambar 10.7).⁹ Efek sitotoksik terjadi karena oksigen yang reaktif dapat mengalami degenerasi dan destruksi sel tumor. PDT juga berperan pada pengendalian tumor melalui efeknya terhadap vaskularisasi tumor yaitu yang menyebabkan terjadinya hipoksia dan anoksia sebagai akibat terbentuknya *thromboxane* yang berperan pada terbentuknya trombus. Dikatakan pula bahwa PDT dapat memperkuat apoptosis dengan melalui induksi pengeluaran *Cytochrome C* dari mitokondria ke sitoplasma. Prinsip PDT juga menginduksi respons imun dan imunitas antitumor spesifik sudah banyak diteliti pada hewan coba. Terbukti proses antitumor imun spesifik dan pertahanan dari sistem imun tubuh mungkin memegang peranan penting terhadap sitotoksitas sekunder, kontrol jangka panjang tumor dan respons imun komplisit tumor terhadap PDT.^{6,9}

Fotosensitizer yang digunakan harus mempunyai persyaratan yaitu selektif terhadap sel tumor, *clearance time* cepat, non toksik tapi mempunyai efek sitotoksik yang kuat, larut dalam darah, dapat melewati *lipid cell membrane*, dapat diaktivasi oleh sinar dengan gelombang panjang yang sesuai dan tidak mempunyai efek samping.¹¹ Keunggulan PDT salah satunya adalah dapat diarahkan ke daerah mukosa atau serosa sehingga toksisitas ke jaringan normal dapat dikurangi, dapat diatur kedalamannya dengan kedalaman tumor < 1 cm dan ukuran tumor < 3 cm. Kedalaman efek yang diharapkan untuk membunuh sel tergantung pada *fotosensitizer* yang digunakan.⁹ Obat ini tidak menimbulkan efek pada organ atau jaringan normal. Apabila sinar laser diarahkan pada jaringan atau organ target yang mengandung obat *fotosensitizer* tersebut maka jaringan akan mengalami kerusakan. Pemberian *fotosensitizer* pada PDT dapat secara intravena, peroral, atau topikal. Pemberian topikal biasanya digunakan untuk terapi kanker kulit. Ada dua generasi *fotosensitizer*

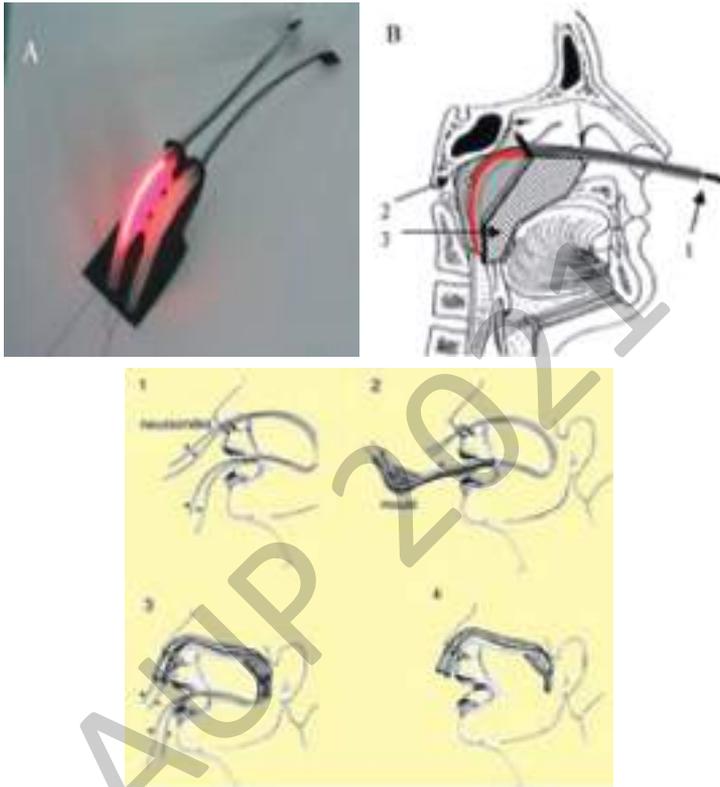
yaitu generasi pertama golongan *photophrin* dan generasi kedua golongan temoporfrin.⁹



Gambar 10.7 Prinsip kerja PDT.⁹

Pada kasus ini, penderita menggunakan *fotosensitizer* generasi kedua yaitu golongan temoporfrin dengan nama dagang Foscan. Generasi kedua ini mempunyai daya penetrasi lebih dalam yaitu 1 cm, efek sitotoksik lebih kuat, selektivitas pada tumor lebih baik, dan efek fotosensitifitas di kulit selama 2 minggu.¹² Foscan mengandung zat aktif Temoporfrin 4mg/ml. Dosis pada orang dewasa 0,15 mg/kgBB diberikan pelan-pelan secara intravena selama 6 menit. Pada saat penyuntikan harus hati-hati agar tidak terjadi ekstrasvasi di sekitar penyuntikan, apabila ini terjadi area tersebut harus dilindungi dari sinar selama 3 bulan. Empat hari (96 jam) atau tidak lebih dari 110 jam setelah penyuntikan diberikan sinar laser dengan panjang gelombang sinar 625 nm, dosis sinar 20 J/cm² dengan dosis

iradiasi 100 mW/cm^2 selama 200 detik. Menggunakan alat yang dirancang khusus yaitu aplikator nasofaring dan di bagian dalam pipa silikon dapat menampung dua *diffusers* cahaya linier untuk pengiriman cahaya ke target tumor (Gambar 10.8).¹³



Gambar. 10.8 (a) Alat aplikator nasofaring (b) Skema iluminasi.¹³ (c) Cara insersi aplikator ke nasofaring

Efek samping pemberian PDT sama dengan terapi lainnya, bervariasi pada setiap individu. Apabila timbul rasa nyeri atau bengkak maka dapat diberikan obat-obat simptomatik. Hal ini tergantung pada luas area tumor, tipe *fotosensitizer*, waktu antara pemberian obat, dan sinar serta sensitivitas kulit penderita sendiri. Pada kasus ini penderita mengalami nyeri dan rasa tidak nyaman di tenggorok. Sesuai dengan literatur

pemberian PDT menimbulkan nyeri (15%) dan rasa terbakar (3%) di area tumor. Derajat nyeri tergantung pada lokasi tumor dan fotosensitizer yang digunakan. Analgetik yang diberikan seperti aspirin, parasetamol, atau morfin bila diperlukan. Beberapa efek samping lain adalah peningkatan sensitivitas mata dan kulit, bengkak, trismus, disfagia, mual-muntah, dan toksisitas.¹⁰



Gambar 10.9 Pemberian PDT.¹³

Evaluasi Pasca Pemberian PDT

Penderita pada kasus ini menjalani kontrol 4 bulan dan 8 bulan pasca pemberian PDT tidak ada keluhan dan evaluasi biopsi nasofaring tidak ditemukan keganasan. Pemeriksaan *CT-scan* 16 bulan pasca pemberian PDT, terjadi perbaikan dan lokal residual di nasofaring berkurang.

Penelitian di Thailand pada 41 penderita prakanker dan karsinoma nasofaring dan rongga mulut stadium T1-T2, didapatkan respons komplet pada 91,67% dengan tumor primer T1 dan rekuren. Angka rekurensi 27,27% setelah evaluasi 28,3 bulan.¹⁰ Sun (1992) telah menerbitkan kasus terbesar dengan 137 pasien KNF dilakukan PDT menghasilkan 123 pasien responsnya baik sekitar 89,78%.¹⁴

Penelitian tentang angka harapan bebas kekambuhan serta harapan hidup 5 tahun pada KNF pasca pemberian PDT yang mengalami kekambuhan sangat jarang. Hariwiyanto (2010) pada penelitian membandingkan angka harapan hidup 5 tahun penderita KNF yang mengalami respons sempurna adalah 60% dan parsial respons sekitar 21%.^{7,14} Penggunaan PDT untuk terapi KNF masih terbatas di Yogyakarta dan Jakarta. Satu kasus yang sama di Yogyakarta telah dilaporkan penderita KNF pasca-PDT sejak tahun 2007 sampai 2012, tumor tidak berkembang selama 5 tahun pasca-PDT dan penderita dengan kondisi yang baik.³ Pada kasus ini, penderita menunjukkan respons jangka panjang yang baik dengan pemberian PDT untuk KNF rT4N0M0 residual dan tumor tidak tumbuh selama 1 tahun 4 bulan, tetapi penderita masih terlihat strabismus pada mata kiri. Hal ini merupakan gejala neurologis yang disebabkan gejala sisa karena sebelumnya terjadi infiltrasi tumor ke intrakranial yang menyebabkan kelumpuhan saraf *abducens* yang berdampak kelumpuhan otot rektus bulbi dan menyebabkan mata juling (strabismus). Pada penderita ini masih harus dievaluasi lebih lanjut. Pasien saat terakhir kontrol masih dalam kondisi baik dengan Karnofsky skor kinerja 100%.

RINGKASAN

Telah dilaporkan satu kasus karsinoma nasofaring rT4N0M0 pasca kemoradiasi yang diberikan terapi fotodinamik (PDT). Pemberian PDT dapat memperbaiki keadaan klinis pasien, mengecilkan tumor dan meningkatkan kualitas hidup. Terapi fotodinamik dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pengobatan KNF yang mengalami kekambuhan atau

respons tidak sempurna pada tumor lokal yang terbatas di nasofaring pasca pemberian terapi standar.

REFERENSI

1. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese journal of cancer. Chinese journal of cancer*; 2012; 31: 185-96.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, *Global Cancer Statistics, 2002*, *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Indrasari SR, Timmermans AJ, Wildeman MA, Karakullukcu MB, Herdini C, Hariwiyanto B, *et al.* Remarkable response to photodynamic therapy in residual T4N0M0 nasopharyngeal carcinoma: A case report. *Elsevier*. 2012; 9:319-20
4. Erkal HS, Serin M, Cakmak A, 2001, Nasopharyngeal carcinomas: Analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome. *J radiotherapy and oncology*. 2001; 161: 247-56.
5. Wildeman MAM, Nyst HI, Karakullukcu B, Tan IB. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer. *Head and neck oncology* 2009; 1(40): 1-6.
6. Shibata CH, Collusi CV, Oleinik NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy: new concept in medical treatment. *Brazilian journal of medical and biological research* 2000; 33:869-80.
7. Kentjono WA. Perkembangan terkini tatalaksana karsinoma nasofaring. *Indonesian society of oncology, Annual scientific meeting; 28-29 September 2012; Inna grand Bali beach 2012*. p. 1-24.
8. Senan S, Levendan PC. Brachytherapy for recurrent head and neck cancer. *Hematology/oncology clinics of north America* 1999; 13(3): 531-42.
9. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in treatment of cancer. *The lancet oncology* 2000; 1:212-19.
10. Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Current oncology report*. 2002;4: 87-96.
11. Triesschijn M, Bass Paul. Photodynamic therapy in oncology. *The Oncologist*. 2006; 11: 1034-44.
12. Anonymous. Photodynamic therapy. *Curr probl cancer* 2002; 26:61-108.

13. Nyst HJ, Wildeman MA, Indrasari SR, Karakullukcu B, Veen RLP, Adham M, *et al.* Temoporfin mediated photodynamic therapy in patient with local persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma after curative radiotherapy: a feasibility study. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2012; 9:274-81.
14. Harwiyanto B. The five years overall survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in Sardjito Hospital Yogyakarta. In: Farhat, Asnir RA, Harahap MPH, Sofyan F, Devi S, eds. *Kumpulan naskah ilmiah KONAS XVI PERHATI-KL Medan* 2013. Medan: Penerbit FK USU. 2013;96-9.

AUP 2021

AUP 2021

Efek Samping Radioterapi pada Regio Oral Penderita Karsinoma Nasofaring

Dimas Adityawardhana, Achmad Chusnu Romdhoni

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah penyakit keganasan dengan insiden yang cukup tinggi, terutama pada ras Asia. Didapatkan lebih kurang 30 orang penderita dalam 100.000 penduduk setiap tahun. KNF merupakan salah satu jenis keganasan sulit dideteksi sehingga pasien yang datang sering dalam keadaan stadium lanjut.^{1,2} Pilihan pengobatan pada KNF adalah dengan radioterapi, kemoterapi dan pembedahan. Hingga saat ini radioterapi masih berperan penting sebagai dasar pengobatan KNF. Radioterapi diberikan dengan dosis tinggi dan dilakukan secara bertahap dan berulang untuk mencapai hasil yang optimal. Meskipun demikian, pemberian dosis radioterapi secara berulang dapat menyebabkan efek samping pada kulit dan mukosa mulut. Setelah pemberian radioterapi,

jaringan normal di sekitar nasofaring secara tidak langsung dapat mengalami kerusakan. Reaksi tersebut dapat bersifat akut selama beberapa minggu ataupun kronis selama beberapa bulan atau tahun setelah radioterapi.²

Bab ini akan mengulas tentang sisi penting antara radioterapi dengan komplikasinya pada rongga mulut penderita KNF untuk meningkatkan pengetahuan dokter spesialis THT-KL dan dokter gigi sehingga dapat bekerja sama dengan baik.

RADIOTERAPI PADA KARSINOMA NASOFARING

Radioterapi merupakan salah satu metode pengobatan penyakit kanker selain kemoterapi dan pembedahan. Radioterapi merupakan terapi sinar yang berenergi tinggi dan dapat menembus jaringan dengan tujuan dapat mematikan sel neoplasma.^{3,4}

Sifat Radioterapi

Radioterapi bersifat lokal dan regional. Radioterapi menghasilkan ionisasi yang memiliki kemampuan merusak DNA dan mempercepat proses apoptosis sehingga dapat mendestruksi dan mematikan sel tumor. Radioterapi juga mampu mengecilkan ukuran dan mengurangi pendesakan akibat tumor sehingga mengurangi rasa nyeri serta berguna sebagai terapi paliatif untuk pasien yang mengalami perdarahan dari tumornya. Radioterapi dapat menyebabkan defek imun secara keseluruhan walaupun pemberiannya bersifat lokal dan regional.⁴

Pengaruh Radioterapi terhadap Sistem Imun

Gangguan sel limfosit T setelah pemberian radioterapi telah dilaporkan secara luas dan mengakibatkan menurunnya jumlah limfosit darah tepi sehingga menimbulkan berbagai macam infeksi. Jenis sel limfosit

yang paling banyak mengalami penurunan adalah sel limfosit T CD4⁺ dibandingkan sel limfosit T CD8⁺. Selain memengaruhi jumlah sel limfosit, radiasi juga menyebabkan gangguan pada fungsi sel T. Meskipun demikian, defek jumlah dan fungsi limfosit T akibat radiasi ini dapat bersifat *reversible*. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa jumlah dan fungsi sel limfosit T CD4⁺ cenderung menjadi normal dalam 3-4 minggu pasca radiasi.^{4,5,6}

Mekanisme Kerja

Radioterapi bekerja menarget DNA sel kanker untuk mencegah sel bereproduksi dengan menggunakan radiasi ion. Sel yang memiliki aktivitas mitotik tinggi bersifat lebih radiosensitif dibandingkan dengan sel dengan aktivitas mitotik lebih rendah. Radioterapi merusak DNA sel kanker dengan sinar ion, foton, elektron, proton, atau neutron yang memberikan ion atom pada rantai DNA secara langsung atau tidak langsung.⁴ Radiasi ion dibagi menjadi 2 jenis yaitu radiasi korpuskular dan elektromagnetik. Elektron, proton, dan neutron termasuk dalam radiasi korpuskular sedangkan sinar-X dan sinar gamma termasuk dalam radiasi elektromagnetik. Radiasi elektromagnetik sering disebut sebagai photon yang umum pada praktik klinis sebagai radioterapi.⁵

Terdapat mekanisme reparasi sel yang digunakan sebagai dasar radioterapi pada kanker. Radiasi pada jaringan menimbulkan proses ionisasi air dan elektrolit dari cairan tubuh intraseluler dan ekstraseluler. Proses ionisasi ini menghasilkan ion H⁺ dan OH⁻ yang sangat reaktif dan dapat dengan mudah bereaksi dengan molekul DNA di dalam kromosom. Reaksi ini menyebabkan perubahan *cross linkage* rantai DNA, perubahan basa penyusun DNA, dan rusaknya *double helix* DNA yang berakibat pada kematian sel.^{5,6} Ketika terjadi kerusakan pada DNA, sel akan merespons dengan mengadakan reparasi DNA. Kemampuan reparasi DNA pada sel normal jauh lebih baik dan lebih cepat dari sel kanker sehingga kebanyakan sel kanker akan tetap rusak dibandingkan sel normal.⁶

Teknik Radioterapi

Penentuan stadium klinik, diagnosis histopatologi, dan tujuan radiasi (apakah sebagai terapi kuratif atau paliatif) perlu dilakukan sebelum pemberian terapi radiasi. Sebelum dilakukan radioterapi penderita dan keluarganya diberikan informasi tentang perlunya tindakan ini, tujuan pengobatan serta efek samping yang mungkin timbul selama pengobatan. Penderita juga dipersiapkan secara mental dan fisik dan dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium. Pasien dengan keadaan umum yang buruk, gizi kurang, atau demam merupakan kondisi yang menyebabkan tidak diperbolehkannya radiasi. Meskipun demikian, bila terdapat keadaan yang mengancam nyawa seperti perdarahan masif dari tumor dan obstruksi jalan makanan maka radiasi dapat tetap dilakukan sambil memperbaiki keadaan umum penderita. Tolak ukur yang sering digunakan sebagai syarat dapat dilakukan radioterapi adalah kadar Hb tidak boleh kurang dari 10 gr/dl, jumlah leukosit tidak boleh kurang dari 3.000 per mm³, dan trombosit minimal 100.000 per uL.^{4,5,6}

Salah satu langkah terpenting dalam menjamin keberhasilan radioterapi adalah penentuan batas lapangan radiasi. Lapangan radiasi meliputi daerah tumor primer dan sekitarnya beserta kelenjar getah bening regional. Pemberian radioterapi dibagi menjadi cara utama yaitu radiasi eksterna dan radiasi interna. Radiasi eksterna dilakukan dengan menempatkan sumber sinar yang berupa sinar-X atau radioisotop di luar tubuh dan mengarahkan sinar ke tumor yang akan diberi radiasi yaitu tumor primer di nasofaring dan ruang parafaring serta daerah aliran limfe leher atas dan bawah serta klavikula. Radiasi interna diberikan dengan memasukkan sumber radiasi ke rongga nasofaring di lokasi tumor dan berdekatan dengan tumor agar dapat tercapai dosis maksimal radiasi pada tumor primer dan tidak menyebabkan kerusakan serius pada jaringan sehat di sekitarnya. Radiasi interna biasanya diberikan pada kasus yang sudah mendapatkan radiasi eksterna dosis maksimal tetapi masih terdapat sisa jaringan kanker ataupun pada kasus dengan kekambuhan lokal.^{5,6}

Respons Radiasi

Respons radiasi dinilai berdasarkan ukuran kelenjar getah bening (KGB) leher dan ukuran tumor primer nasofaring sesuai kriteria WHO.

Tabel 11.1 Respons Kanker terhadap radioterapi.⁷

<i>Complete Response</i>	menghilangkan seluruh KGB yang besar
<i>Partial Response</i>	pengecilan KGB sampai 50% atau lebih
<i>No Change</i>	ukuran KGB yang menetap
<i>Progressive disease</i>	ukuran KGB membesar 25% atau lebih

EFEK SAMPING RADIOTERAPI REGIO ORAL PADA PENDERITA KNF

Radioterapi berperan penting dalam penatalaksanaan KNF. Selain keseluruhan nasofaring dan kelenjar getah bening, rongga mulut, maksila, mandibula, dan kelenjar saliva juga terlibat dalam radioterapi. Radioterapi memberikan manfaat pada jaringan, tetapi juga memberikan efek samping yang tidak dapat dihindari.⁷ Rongga mulut adalah lokasi dengan risiko tinggi mengalami efek samping perawatan radioterapi karena radioterapi yang digunakan untuk menghancurkan sel kanker juga dapat merusak sel normal rongga mulut. Radiasi dapat menghentikan pertumbuhan sel dengan cepat dan mencegah reproduksi sel di rongga mulut sehingga penyembuhan jaringan akan sulit terjadi. Akhirnya akan terjadi komplikasi oral seperti *xerostomia*, mukositis, *dysgeusia*, kandidiasis oris, karies gigi, dan osteoradionecrosis. Komplikasi ini dapat terjadi selama pemberian radioterapi hingga pasca radioterapi.^{7,8}

Komplikasi pada rongga mulut dipengaruhi oleh usia dan kondisi klinis pasien, volume dan daerah yang diradiasi, dosis total radiasi, dan fraksinasi radiasi serta tergantung pada keadaan mulut pasien sebelum dan selama terapi. Insidens komplikasi oral meningkat secara signifikan bersamaan dengan peningkatan dosis radiasi.^{7,8} Komplikasi akut terjadi selama terapi dan bersifat *reversible* yang meliputi mukositis, *xerostomia* dan *dysgeusia*, sedangkan komplikasi kronis terjadi menahun

dan bersifat *irreversible* yang meliputi kandidiasis oris, karies gigi, dan osteoradionekrosis.^{8,9}

Mukositis

Mukositis oral adalah reaksi inflamasi pada mukosa mulut berupa eritema dan ulkus dan biasa ditemukan pada pasien yang menjalani radioterapi. Kondisi dapat diperparah oleh lokasi kanker yang terdapat di rongga mulut, orofaring, atau nasofaring dan pasien yang menerima radioterapi maupun kombinasi radioterapi dengan kemoterapi.¹⁰

Mukositis awalnya muncul pada akhir minggu pertama. Pada mukositis terjadi perubahan warna mukosa oral menjadi putih karena terdapat plak deskuamasi yang terasa nyeri dan diikuti dengan adanya eritema. Kerusakan secara langsung berupa pengikisan yang berakibat pada berkurangnya pertumbuhan sel epitel pada lapisan basal epitel menyebabkan terbentuknya ulkus (Gambar 11.1).¹⁰ Rasa sakit yang ditimbulkan oleh ulkus ini menyebabkan pasien memerlukan obat-obatan serta perubahan cara makan agar rasa sakit tersebut berkurang. Kondisi ini juga memengaruhi asupan gizi penderita karena penderita kesulitan untuk membuka mulut, mengunyah, dan menelan. Pada kasus tertentu bahkan dapat digunakan *nasogastric feeding tube* (NGT).^{11,12}



Gambar 11.1 Mukositis pada bagian bukal.¹⁰

Keparahan mukositis dari tiap penderita memiliki tingkat yang berbeda tergantung pada variasi faktor penyebabnya, seperti jumlah dosis yang digunakan, volume jaringan yang diradiasi, dan tipe radiasi. Pada tingkat mukositis yang parah mengharuskan penghentian rangkaian radioterapi. Skala keparahan mukositis berdasarkan WHO dengan 4 tingkatan umumnya digunakan sebagai alat untuk mengukur keparahan mukositis pada penderita yang menjalani radioterapi (Tabel 11.2).

Tabel 11.2 Skala keparahan mukositis menurut WHO.¹³

Derajat	Tingkatan
0	Tidak ada gejala mukositis
1	Mukosa eritema dan terasa sakit
2	Adanya ulkus dan pasien bisa makan secara normal
3	Adanya ulkus dan pasien hanya bisa minum
4	Pasien tidak bisa makan dan minum sama sekali

Xerostomia

Sebanyak 80% pasien radioterapi mengalami *xerostomia* atau mulut kering. *Xerostomia* rata-rata terjadi dalam kurun waktu 251 hari atau bahkan setelah 12-18 bulan setelah radioterapi. Kecepatan terjadinya *xerostomia* tergantung pada dosis radiasi dan volume jaringan kelenjar yang menerima radiasi (Gambar 11.2).¹⁴ Kerusakan kelenjar saliva dikaitkan sebagai mekanisme terjadinya *xerostomia* yang menyebabkan aliran saliva menurun dan komposisinya berubah sehingga saliva berubah menjadi sangat kental, berwarna kekuningan atau kecoklatan. Kualitas saliva ditentukan oleh penurunan pH, kapasitas *buffer*, tingkat elektrolit saliva, dan perubahan imun dan non imun sistem anti bakteri. Saliva merupakan salah satu komponen pertahanan pada rongga mulut sehingga perubahan kuantitas dan kualitas saliva akan memengaruhi pasien yang mendapat radioterapi dan menyebabkan beberapa masalah yang berkembang secara langsung maupun tidak langsung akibat berkurangnya *output* saliva.¹⁵



Gambar 11.2 *Xerostomia* pada lidah.¹⁴

Dysgeusia

Dysgeusia adalah hilangnya rasa pengecapan yang merupakan akibat dari radioterapi. Komplikasi ini merupakan masalah yang sering dijumpai pada kasus KNF yang menerima radioterapi karena sebanyak 2/3 bagian lidah ikut terlibat. Kondisi ini mengakibatkan pasien tidak nafsu makan dan merasa malas untuk makan sehingga dapat memengaruhi gizi pasien. *Dysgeusia* muncul dengan cepat yaitu 2-3 hari setelah terapi radiasi karena *taste bud* sendiri bersifat radiosensitif sehingga mudah mengalami degenerasi.^{16,17} *Taste bud* adalah struktur anatomi pada lidah yang dilapisi struktur khusus disebut papila lidah yang terdiri dari 50 hingga 100 sel-sel reseptor pengecapan dengan masa hidup 10-11 hari. Selain di lidah, *taste bud* juga ditemukan pada palatum, faring, epiglotis, dan laring. Degenerasi *taste bud* juga dapat terjadi jika serabut saraf yang menginervasi terpotong atau mengalami kerusakan.¹⁷

Kenaikan viskositas laju aliran saliva dan perubahan biokimia saliva memengaruhi *dysgeusia* karena menimbulkan perubahan barrier mekanis saliva. Perubahan ini menyebabkan kontak fisik antara bahan makanan dengan lidah menjadi sulit.¹⁷ Diperlukan waktu 6 bulan hingga 1 tahun agar rasa pengecapan yang hilang dapat kembali normal atau mendekati normal, walaupun beberapa memerlukan waktu yang lebih lama yaitu sekitar 5 tahun. Meskipun komplikasi ini bersifat *reversible*, tetapi jika

penyebab *dysgeusia* adalah karena kerusakan serabut sel saraf trigeminal atau kerusakan sel pengecap, maka kerusakan pada sel ini tidak bisa kembali sehingga *dysgeusia* ini tidak bisa sembuh. Hal ini disebabkan karena serat saraf tidak bisa membelah dan tidak berproliferasi, sedangkan pemulihan kerusakan sel pengecap kemungkinan hanya sebagian.¹⁷

Kandidiasis Oral

Pasien yang menjalani radioterapi mudah mengalami infeksi oportunistik seperti kandidiasis oral yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Sebanyak 17-29% pasien yang mendapat radioterapi mengalami infeksi kandida. Setelah 6 bulan radioterapi, kolonisasi jamur *Candida albicans* mencapai maksimal dan akan turun kembali normal 12 bulan pasca radioterapi.^{16,17} Kandidiasis pada pasien yang diberi radioterapi berupa kandidiasis pseudomembran yaitu kandidiasis dengan plak putih dan dasar eritema yang dapat dengan mudah dilepas. Kandidiasis ini biasa terdapat di palatum, lidah, dan mukosa bukal.¹⁸



Gambar 11.3 Kandidiasis oral.¹⁸

Risiko kandidiasis oral meningkat akibat pengaruh dari laju aliran saliva yang menurun, kondisi sosial penderita, gizi yang buruk dan kurangnya kebersihan mulut. Penurunan produksi saliva akibat radioterapi

memicu infeksi kandida karena saliva memiliki peran penting dalam mempertahankan mikroflora oral normal. Saliva dapat mengencerkan antigen patogen, membersihkan mukosa, serta mencegah perlekatan dan kolonisasi fungal oleh antibodi saliva (s-IgA) dan faktor antimikroba nonspesifik. Selain itu, gangguan integritas epitel oral dan penurunan daya tahan tubuh akibat efek sitotoksik radiasi serta defisiensi nutrisi akan mempermudah invasi jamur dan terjadinya infeksi sekunder. Hieigenitas dan kebersihan mulut yang buruk juga menciptakan lingkungan yang cocok untuk kolonisasi dan perlekatan *candida* (Gambar 11.3).¹⁸

Karies Gigi

Pasien yang menerima radioterapi dapat mengalami karies gigi yang sering disebut dengan karies radiasi. Karies radiasi merupakan bentuk karies gigi yang paling merusak karena onset dan progresivitasnya yang cepat. Karies gigi ini muncul dan berkembang 3-6 bulan setelah terapi radiasi. Kerusakan lengkap pada semua gigi terjadi pada periode 3-5 tahun. Evaluasi aktivitas karies tidak dapat dilakukan pada waktu yang singkat setelah radioterapi.^{19,20}



Gambar 11.4 Karies gigi akibat radiasi.²⁰

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa perkembangan karies radiasi tidak dipengaruhi oleh daerah gigi mana yang disinari tetapi ditentukan oleh terkena atau tidaknya kelenjar saliva utama karena

radiasi menyebabkan perubahan dentin pada gigi yang vital. Sebagian besar berpendapat bahwa kerusakan kelenjar saliva merupakan penyebab utama karies radiasi karena hiposalivasi dihubungkan dengan perubahan mikroba, kimiawi, dan imunologi menjadi kariogenik. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan karies pada pasien yang diterapi dengan radiasi (Gambar 11.4).²⁰

Osteoradionecrosis

Osteoradionekrosis adalah nekrosis iskemik tulang yang disebabkan oleh radiasi dan berakibat pada hilangnya sebagian struktur tulang. Komplikasi ini merupakan efek kronis pada radioterapi. Insidens terjadinya osteoradionekrosis bervariasi dan mandibula lebih sering terkena dibandingkan dengan maksila (Gambar 11.5).²¹ Osteoradionekrosis dapat terjadi secara spontan maupun trauma. Osteoradionekrosis spontan terjadi dalam waktu dua tahun pertama radioterapi dan dapat disebabkan oleh usia yang meningkat, dosis radiasi yang besar, penggunaan implan yang terlalu dekat dengan tulang, dan kombinasi penyinaran interstisial dan eksternal yang menyebabkan banyaknya sel-sel pada jaringan normal yang terlibat dan mengalami kematian sel.

Gabungan sel yang rusak dan kematian sel merupakan penyebab terjadinya osteoradionekrosis trauma. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan trauma antara lain: iritasi karena pemakaian gigi palsu, sisa makanan berbentuk tajam atau kasar, dan tindakan ekstraksi gigi. Radioterapi menyebabkan jaringan menjadi hipovaskular dan bersifat lebih fibrotik sehingga bila jaringan ini mengalami trauma akibat suatu tindakan bedah atau karena infeksi yang persisten maka proses penyembuhan luka akan sulit. Kondisi ini memudahkan terjadinya osteoradionekrosis dan risikonya akan meningkat seiring waktu.^{19,21} Proses ini terus berkembang sampai terbentuk fistula atau terjadi kerusakan struktur penyusun tulang yang akhirnya menyebabkan terjadinya fraktur patologis spontan. Pendekatan diagnosis osteoradionekrosis didasarkan pada riwayat dan tanda klinis pasien seperti rasa nyeri, pembengkakan, trismus, tampak tulang yang pada daerah yang diradiasi, dan infeksi berulang. Evaluasi

proses osteoradionekrosis tidak dapat dilakukan dalam waktu yang singkat setelah radioterapi.²¹



Gambar 11.5
Osteoradionekrosis.²¹

TATA LAKSANA

Sebagian besar penyebab timbulnya komplikasi berasal dari kurangnya menjaga higienitas daerah mulut, pola makan, serta keteraturan untuk merawat gigi maupun gusi. Umumnya daerah pada mulut yang sering mengalami adalah mukosa mulut (mukositis, kandidiasis), kelenjar liur (*xerostomia*), gigi (karies gigi), dan tulang (osteoradionekrosis).²² Mukositis dapat diatasi dengan melakukan persiapan awal sebelum memulai terapi radiasi yaitu mengontrol infeksi dengan menjaga kebersihan rongga mulut dan menggunakan antibiotik. Ketika terapi radiasi berlangsung, pemberian obat kumur *chlorhexidine* 0,2% dan edukasi untuk tidak merokok dapat dilakukan untuk mengatasi mukositis. Penanganan infeksi akibat bakteri dan jamur dapat diatasi dengan pemberian antimikroba secara topikal maupun sistemik.

Studi terbaru menjelaskan bahwa *polymyxin* dan tobramycin lozenges yang digunakan 4 kali sehari untuk menanggulangi bakteri gram negatif dapat secara signifikan menurunkan kejadian mukositis. Perawatan mukositis akibat terapi radiasi yang dapat dilakukan adalah menjaga kebersihan mulut menggunakan kumur air garam hangat atau pembersih

mulut sodium bikarbonat. Larutan encer yang digunakan dapat diberikan *diphenhydramine hydrochloride* (Benadryl) dan *kaopectate* sebagai pelapis luka pada bagian yang terkena. Sementara infeksi seperti kandidiasis memiliki tatalaksana yang sama seperti mukositis hanya dapat diberikan bahan antijamur topikal dan *mycostatin* oral suspensi.^{22,23}

Pada komplikasi yang mengenai jaringan kelenjar liur seperti *xerostomia*, penderita perlu diberikan penjelasan tentang perubahan yang akan terjadi pada rongga mulutnya sebelum dilakukan radioterapi, terutama keluhan mulut kering. Selain itu, gangguan pada kelenjar liur dapat dikurangi dengan melakukan pencegahan seperti melakukan tindakan proteksi terutama terhadap organ kelenjar liur sebelum terapi radiasi. Penderita dianjurkan untuk berkumur menggunakan larutan *saline*, hidrogen peroksida atau sodium bikarbonat yang mampu menekan aktivitas bakteri di dalam mulut. Selain itu, sering membilas mulut dengan air juga efektif mengatasi *xerostomia*. *Xerostomia* juga dapat dikurangi dengan memberikan pengganti saliva atau saliva buatan seperti *oral lube*, *salisynt*, dan *saliva orthana* yang memiliki kandungan unsur yang konsentrasinya sama dengan saliva.^{22,23}

Komplikasi lain dapat terjadi pada gigi seperti karies gigi dapat diminimalisir dengan menjaga kebersihan mulut dan gigi. Sedang untuk perawatan sehari-hari dapat dilakukan sendiri seperti menghilangkan seluruh plak di gigi dengan menggunakan teknik penyikatan gigi yang benar, menggunakan pasta gigi mengandung sodium fluoride serta menganjurkan penderita untuk tidak makan makanan yang manis maupun bersifat kariogenik lainnya.^{22,23,24} Saat ini penanganan osteoradionekrosis lebih diprioritaskan karena komplikasinya yang bersifat permanen dan sulit untuk ditangani. Untuk menurunkan risiko munculnya efek samping, maka sebelum dilakukan radiasi perlu dilakukan beberapa perawatan seperti: mencabut gigi yang karies, memelihara kebersihan mulut dan mengatasi penyakit periodontal sedang atau parah, mengekstraksi gigi-gigi yang mengalami impaksi, dan menghilangkan semua torus dan tulang yang menonjol. Perawatan selama radioterapi berjalan adalah harus menggunakan dosis penyinaran efektif dan sekecil mungkin.

Ulserasi mukosa akibat radiasi dapat diobati dengan antibiotika menggunakan zink peroksida dan 1% larutan neomycin. Setelah diberi radioterapi, penderita tidak diperbolehkan melakukan tindakan ekstraksi gigi pada daerah yang disinari karena dapat menimbulkan osteoradionekrosis yang lebih buruk.^{22,23,24} Untuk meminimalisir efek samping yang ditimbulkan dari hasil radioterapi perlu diperhatikan segala aspek yang dianjurkan untuk keperluan dokter yang merawat maupun pasien itu sendiri. Sebelum dilakukan radioterapi pada pasien sebaiknya melakukan konseling kepada dokter gigi. Sebagai upaya preventif, peran dokter gigi juga perlu untuk lebih dioptimalkan pada masa sebelum, selama, dan setelah radiasi untuk memantau dan melakukan pencegahan dini.²⁵

RINGKASAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan penyakit keganasan dengan insiden yang cukup tinggi dan dikenal dengan prognosis yang buruk karena posisi tumor primer yang dekat dengan dasar tengkorak dan berbagai struktur penting lain. Hingga sekarang, penanganan KNF belum optimal karena etiologinya yang masih belum pasti, gejala dini yang tidak khas, sehingga menyebabkan diagnosis sering terlambat. Pilihan pengobatan yang dapat dilakukan pada KNF adalah radioterapi, kemoterapi, dan pembedahan, tetapi hingga saat ini dasar pengobatan kanker nasofaring yang utama adalah radioterapi.

Radioterapi mempunyai efek samping pada kulit dan rongga mulut. Reaksi ini ada yang bersifat akut hingga menimbulkan komplikasi antara lain mukositis, *dysgeusia*, *xerostomia* dan kronis seperti kandidiasis, karies gigi, serta osteoradionekrosis. Sebagian besar penyebab timbulnya komplikasi berasal dari kurangnya menjaga higienitas daerah mulut, pola makan, pola hidup, dan keteraturan untuk merawat gigi maupun gusi.

REFERENSI

1. Lee AWM, Perez CA, Law CK, Chua TT, Wei WI, and Chong V. Nasopharynx. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's: Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008;831-40.
2. Lee AWM and Ko WM. Nasopharyngeal carcinoma-time lapse before diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal*. 2004;4: 132-6.
3. White SC, and Pharoah MJ. *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. St. Louis: Mosby Inc. 2004;78-80.
4. Asroel H. *Tatalaksana Radioterapi Pada Karsinoma Nasofaring*. Medan: Bagian THT-KL Universitas Sumatera Utara. 2008.
5. Susworo R. *Radioterapi: Dasar-Dasar Radioterapi dan Tata Laksana Radioterapi Penyakit Kanker*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 2007; 1-78.
6. Schreiber GJ. *Radiation therapy, general principles*, 2003.
7. Jham BC, Reis PM, and Miranda EL. Oral health status of head and neck cancer patients before, during, and after radiotherapy. *Clinical Oral Investigation*, 2008;12:19-24.
8. Sedano H. Oral complications during cancer treatment. *Dental Research Institute*. 2006.
9. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, and Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Review in Oral Biology and Medicine*. 2003; 14 (3): pp.199-212.
10. Kumar PS, Balan A, Sankar A, and Bose T. Radiation induced oral mukositis. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2009; 15(2): pp.95-102.
11. Sonis ST and Costa JW, Oral Complication of Cancer Therapy. In: Kufe DW, Pollock RE, and Weichselbaum RRK. *Cancer Medicine*. Hamilton: BC Decker Inc. 2003;2371-2378.
12. Jham BC, and Freire AR. Oral complication of radiotherapy in the head and neck. *Revista Brasileira of Otorhinolaringo-logy*. 2006; 72(5): 704-8.
13. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, and Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Revista Brasileira of Otorrinolaringology* 2007;73(4): 562-68.
14. Rosenbaum EH, Silverman S, and Festa B. Mucositis-oral problem and solutions, 2006.

15. Pradono SA dan Tarmidi M. Xerostomia akibat terapi radiasi leher dan kepala. *Jurnal kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. 2002;20-4.
16. Anonymous. Radiographic result of xerostomia, root caries. 2005
17. Sciubba JJ, and Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncology* 2006;7: 175-83.
18. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, and Heft MW. Taste loss and recovery following radiation therapy. *Journal of Dental Research*. 2006; 85:608-11.
19. Anonymous. Oral candidiasis & angular cheilitis. 2005.
20. Andrews N and Griffiths C. Dental Complications of Head and Neck Radiotherapy: Part 1. *Australian Dental Journal*. 2001;46(2):88-94.
21. McIntyre JM. Dental Caries – The Major Cause of Tooth Damages. In Graham JM and Mount WR. Editors. *Preservation a Restoration of Tooth Structure*. 2nd ed. Queensland: Knowledge Books and Software. 2005;21–33.
22. Blanchaert RH, Harris CM, and Bailey J. Osteoradionecrosis of the Mandible. 2008.
23. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Radiation and oral care. 2005.
24. Pavlatos J. Oral care protocols for patients undergoing cancer therapy. *Academy of General Dentistry*. 2008;464-478.
25. Shenoy VK, Shenoy KK, and Rodrigues S. Management of oral health in patients irradiated for head and neck cancer: a review. *Kathmandu University Medical Journal*. 2007;5: 117-120.
26. McMillan AS. Oral health and quality of life following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Hong Kong College Radiology*. 2003;6: 75-7.

Indeks

A

Acetaminophen, 30, 32–33
AIDS, 44
AMPA, 25
Analgesik, 30, 34
Antibodi, 49
Apoptosis, 78, 87, 137, 139, 143, 146

B

BARTs, 44
Burkitt's lymphoma, 8

C

Cancer stem cell, 73–74, 77–87
CD44, 69, 80–81, 86–87
CDK4, 96–97

Cisplatin, 89–94, 97–99, 106, 115–116,
121–126, 129–132, 135, 141, 144–
146
CSC, 69, 73–77, 80–82, 86
cytokine, 42, 50

D

DNA, 6–8, 11–13, 41–42, 45–46, 48–50,
78, 81–87, 92, 94–98, 101–102,
106, 108–109, 116–120, 122, 126,
130–132, 136, 138, 140–141, 145,
164–165, 179

E

EBER, 42, 44, 47
EBNA, 11, 15, 40, 44, 45, 47, 50

EBV, 9, 40–53, 96–97
EGF, 57–58, 62–63, 66
EGFR, 55–65, 66–67
Etiopatogenesis, 1

F

Farmakologi, 15, 29
Formaldehid, 13
Fotodinamik, 147, 154

H

Histamin, 23
Histologi, 3, 139
HLA, 8, 40, 42
HTM, 22

I

IgA, 11, 15, 40, 46–53, 172
Immunosurveillance, 7–8
IMRT, 56, 103–105, 107, 110

K

Karsinogenesis, 119
Karsinoma nasofaring, 1–2, 14, 39, 40,
46, 50–51, 55, 69, 89, 99, 163, 176
Kemoradioterapi, 99–100, 106–110
Kemoterapi, 29, 84, 89–91, 99, 106, 108,
123–124, 148, 153

L

Limfosit, 6, 9–10, 24, 42–45, 50, 138,
164–165
LMP, 11, 44–45, 47, 87

M

Metastasis, 19, 29, 49, 55, 57, 60, 62,
64–65, 69, 73, 81, 83–84, 90, 100,
109–110, 115–116, 123, 128, 148,
153–154
MHC, 7–8, 93–94

N

Neoplasma, 6
Niche, 72, 77
Nikel sulfat, 11–12
Nitrosamin, 11–12
NK, 8, 44
NMDA, 25, 34
Noxious, 19, 22, 24
NSAID, 30–32
Nyeri, 17–23, 25, 28, 36–37

O

Onkogen, 8
Operasi, 29, 116
Opioid, 32–33
ORF, 42

P

p53, 14, 78, 95–98, 102, 116–117, 122, 126,
131, 139, 140–141, 143–144, 146
PAH, 12
PDT, 147–152, 154–159
PMN, 22
Prevalensi, 4, 17

R

Radiobiologi, 101
Radiofisika, 100
Radioterapi, 28, 82, 83, 90, 99–100, 103,–
105, 147, 163–167, 173, 176–177
RNA, 8, 13, 42, 85, 118–119
RNS, 94
ROS, 94–95, 145

S

Sel B, 43
Sel kanker, 83–84, 102, 119, 122, 124,
126, 130
Senescence, 135, 138, 143, 145, 146
Stem cell, 70, 72–73, 75

T

Temoporfin, 149, 156, 161
TNF, 45
TNM, 56, 64
Toksistas, 105, 129
Tumorigenesis, 48

V

VAS, 21
VCA, 11, 13, 15, 40, 48–50, 52
VRS, 20

AUP 2021

BUNGA RAMPAI
KARSINOMA NASOFARING
Diagnosis dan Terapi Terkini



Airlangga
University
Press

