

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Progresivitas kanker merupakan sifat sel kanker tumbuh secara cepat dan tidak terkontrol, melakukan invasi ke jaringan lokal serta metastasis ke jaringan jauh (Compton, 2020). Karsinoma nasofaring (KNF) memiliki progresivitas yang tinggi, lebih dari 90% penderita datang pada stadium lanjut sehingga penatalaksanaan yang tepat sangat penting dalam manajemen penyakit. Stadium klinis sering digunakan sebagai indikator progresivitas namun penderita KNF dalam kelompok stadium klinis yang sama seringkali menunjukkan sifat biologi sel kanker, progresivitas dan prognosis yang berbeda sehingga diperlukan indikator lain yang lebih spesifik (Han, *et al.*, 2010; Hutajulu, *et al.*, 2021). Ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai salah satu indikator biomolekuler berkorelasi positif dengan ukuran tumor primer dan metastasis KNF sedangkan *latent membrane protein 1* (LMP1) merupakan onkoprotein utama virus *Epstein-Barr* (EBV) diduga berperan penting dalam menginduksi ekspresi VEGF sehingga potensial menjadi indikator progresivitas KNF yang lain (Yang, *et al.*, 2014; Wang, *et al.*, 2018). Sampai saat ini hubungan antara LMP1 dengan VEGF pada KNF belum dapat ditentukan.

Virus Epstein-Barr merupakan faktor etiologi utama KNF dapat ditemukan di hampir setiap sel kanker dan membedakan KNF dari karsinoma kepala leher lainnya yang hampir semuanya adalah EBV-negatif. Tumor dengan EBV-positif memiliki tingkat pertumbuhan yang lebih cepat dibandingkan tumor dengan EBV-

negatif (Zeng & Zeng, 2010). Ekspresi LMP1 sebagai onkoprotein utama dari EBV berkontribusi dalam inisiasi serta perkembangan KNF termasuk melalui jalur angiogenesis tumor. *Latent membrane protein 1* juga dikaitkan dengan kekambuhan serta prognosis buruk KNF (Yang, *et al.*, 2014). *Vascular endothelial growth factor* merupakan faktor utama dalam proses angiogenesis tumor dan memegang peran penting dalam pertumbuhan, progresivitas dan metastasis KNF. Ekspresi VEGF yang kuat dikaitkan dengan meningkatnya pertumbuhan tumor dan metastasis sementara penghambatan ekspresi VEGF menekan pertumbuhan tumor dan *tumor-induced* angiogenesis (Ferrara, 2002). Ekspresi VEGF juga berkaitan dengan stadium KNF dimana pada stadium awal (stadium 1 dan 2) ekspresi VEGF cenderung lemah dibandingkan dengan stadium lanjut (stadium 3 dan 4) yang menunjukkan ekspresi kuat (Aryana, 2019). Kadar VEGF dalam serum dan ekspresi VEGF dalam jaringan tumor primer mempunyai hubungan yang signifikan dengan angka harapan hidup penderita KNF (Lo & Lu, 2010; Wang, *et al.*, 2018).

Latent membrane protein 1 berperan dalam proses angiogenesis KNF dengan cara menginduksi ekspresi VEGF. Mekanisme LMP1 menginduksi ekspresi VEGF melalui aktivasi jalur *cyclooxygenase-2* (COX-2), *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan *hypoxia-inducible factor* (HIF). Ekspresi VEGF yang kuat akan semakin memicu proses angiogenesis pada jaringan KNF dan berperan dalam meningkatkan progresivitas serta metastasis KNF (Wakisaka, *et al.*, 2004). Proses angiogenesis yang dimediasi VEGF membentuk pembuluh darah intra tumor yang bersifat hiperpermeabel dan dapat menyebabkan menurunnya respons terapi akibat gangguan perfusi oksigen serta obat sitotoksik ke dalam tumor (Lacal & Graziani, 2018). Beberapa penelitian sebelumnya menemukan hasil yang berbeda dimana

tidak ada hubungan yang signifikan antara LMP1 dengan VEGF (Yoshizaki, *et al.*, 2001; Chrestella, *et al.*, 2020).

Latent membrane protein 1 diduga meningkatkan ekspresi VEGF yang selanjutnya dapat meningkatkan progresivitas KNF sehingga perlu dilakukan penelitian untuk menjelaskan hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi VEGF pada KNF.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *latent membrane protein 1* dengan ekspresi *vascular endothelial growth factor* pada karsinoma nasofaring?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan hubungan antara ekspresi *latent membrane protein 1* dengan ekspresi *vascular endothelial growth factor* pada karsinoma nasofaring.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai ekspresi *latent membrane protein 1* pada karsinoma nasofaring.
2. Menilai ekspresi *vascular endothelial growth factor* pada karsinoma nasofaring.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi *latent membrane protein 1* dengan ekspresi *vascular endothelial growth factor* pada karsinoma nasofaring.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah hubungan antara *latent membrane protein 1* dengan *vascular endothelial growth factor* pada karsinoma nasofaring.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan indikator progresivitas pada penderita karsinoma nasofaring.