

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hambatan utama terapi karsinoma nasofaring (KNF) sampai saat ini adalah kekambuhan dan metastasis. Dua hal ini merupakan indikator prognosis buruk, karena menjadi penyebab utama kematian penderita KNF (Lin, *et al.*, 2013). Prognosis keberhasilan terapi KNF selama ini berdasarkan pada aspek anatomik yang meliputi *tumor node metastasis* (TNM) (Li, *et al.*, 2021). Penderita KNF dengan stadium TNM yang sama seringkali menunjukkan sifat biologis dan hasil terapi berbeda (Liu, *et al.*, 2015). Saat ini berkembang penambahan biomarker nonanatomik yang terkait dengan karakteristik biomarker molekuler dari sel kanker. Biomarker molekuler ini akan menambah informasi prediksi faktor risiko metastasis menjadi lebih akurat (Liu, *et al.*, 2015). Salah satu biomarker yang berhubungan dengan metastasis dan prognosis buruk pada penderita KNF adalah ekspresi *Neural cadherin* (N-cadherin) (Sun, *et al.*, 2017). Sampai saat ini penelitian tentang hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan invasi tumor dan metastasis pada KNF masih sangat sedikit.

Identifikasi indikator prognosis yang lebih akurat dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi risiko tinggi untuk terjadinya metastasis jauh, rekurensi lokoregional, dan kematian pada penderita KNF (Liu, *et al.*, 2003). Kekambuhan penderita KNF terjadi pada 15% - 58% yang telah menjalani terapi konvensional (Xu, *et al.*, 2013). Angka kematian yang cukup besar ini dikaitkan dengan belum adanya indikator biomolekuler spesifik untuk pemeriksaan deteksi dini dari KNF

(Siak, *et al.*, 2021). Faktor prognostik non-anatomis yang dapat mencerminkan perilaku tumor banyak digabungkan oleh para ahli untuk dapat menyempurnakan parameter TNM. Faktor tersebut dapat bermanfaat sebagai biomarker terhadap klasifikasi risiko penderita secara personal, terutama dalam menilai risiko metastasis dan menentukan intensitas terapi (Chiang, *et al.*, 2021). Studi Sun, *et al.*, (2017) menunjukkan bahwa adanya ekspresi N-cadherin berhubungan dengan metastasis dan prognosis yang lebih buruk pada penderita KNF. Inaktivasi N-cadherin akan menghambat migrasi sel dan metastasis, sehingga menjadikan N-cadherin sebagai target molekular yang potensial pada terapi gen untuk keganasan (Luo, *et al.*, 2012; Sun, *et al.*, 2017).

Sel kanker memiliki berbagai cara metastasis yaitu, *single-cell mesenchymal* atau migrasi amoeboid, *collective cell migration* dan *cadherin switch and cell migration*. Metastasis pada sebagian besar keganasan sel epitel dimediasi oleh *reprogramming* dan transisi sel kanker dari fenotip epitel *non-motil* menjadi fenotip mesenkimal motil disebut juga *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), yaitu kondisi sel epitel kehilangan polaritas dan adhesi antar sel sehingga cenderung lebih invasif dan bermetastasis, sebuah proses yang saat ini menjadi fokus utama dalam penelitian metastasis (Horikawa, *et al.*, 2007; Yilmaz & Christofori, 2010). *Epithelial-mesenchymal transition* digerakkan dari dalam inti sel melalui peningkatan beberapa faktor transkripsi EMT yang diaktifkan oleh onkogen utama dari KNF yaitu *Latent Membrane Protein 1* (LMP 1) melalui sejumlah jalur pensinyalan seperti *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *Wnt/ β -catenin* (Velapasamy, *et al.*, 2018; Loh, *et al.*, 2019)

Tanda terjadinya EMT adalah *cadherin switch*, yaitu terjadinya *down regulation* dari *epitelial cadherin* (E-cadherin) dan *up regulation* dari N-cadherin (Mrozik, *et al.*, 2018). Cadherin merupakan bagian dari keluarga protein adhesi sel yang berperan penting dalam pengembangan embrio dan pemeliharaan struktur jaringan normal, penekanan tumor, diferensiasi sel, dan migrasi sel. Gangguan adhesi sel pada sel ganas berkontribusi pada peningkatan migrasi dan proliferasi sel tumor, yang mengarah pada invasi dan metastasis (Kim, *et al.*, 2000; Xu, *et al.*, 2013). Peran N-cadherin secara normal diekspresikan pada sel mesenkim, namun mengalami *up regulation* pada berbagai kasus keganasan salah satunya pada KNF (Luo, *et al.*, 2012)

Neural cadherin menyebabkan hilangnya *adhesive junction* sel epitel dan polaritas antar sel. *Neural cadherin* meningkatkan ekspresi RhoA yang menyebabkan pengaturan ulang sitoskeleton sehingga sel menjadi motil (Loh, *et al.*, 2019; Yu, *et al.*, 2019). *Neural cadherin* meningkatkan ekspresi *Matriks metaloproteinase-9* (MMP-9) sehingga mendegradasi *extracellular matrix* (ECM), *vascular basement membrane* (VBM), dan kompleks N-cadherin-catenin. Pada saat dinding matriks ekstraseluler terdegradasi oleh MMP-9, sel tumor cenderung bergerak dan menginvasi dengan mudah. *Neural cadherin* ditemukan secara menyimpang diekspresikan dalam berbagai penyakit keganasan pada manusia dengan mendorong motilitas dan migrasi sel (Hsu, *et al.*, 2016; Cao, *et al.*, 2019). Ekspresi N-cadherin merupakan tahap penting pada metastasis keganasan sel epitel dan progresifitas penyakit (Mrozik, *et al.*, 2018).

Penderita KNF sebesar 90% sering dijumpai dengan pembesaran kelenjar getah bening (KGB) leher (Horikawa, *et al.*, 2000; Tang, *et al.*, 2004). Sifat biologis

KNF salah satunya ditentukan oleh metastasis KGB leher, yaitu semakin besar KGB leher akan memiliki risiko prognosis lebih buruk. Hal Ini menunjukkan progresifitas KNF salah satunya ditentukan oleh metastasis KGB leher (Wakisaka, *et al.*, 1999).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti bermaksud perlu dilakukan penelitian untuk menjelaskan hubungan ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF. Pemahaman perubahan molekular yang berperan dalam metastasis KNF diharapkan dapat membantu klinisi untuk menentukan faktor prediktor dan terapi penderita.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma nasofaring?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma nasofaring.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mendiskripsikan ekspresi N-cadherin pada penderita karsinoma nasofaring.
2. Mendiskripsikan metastasis kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma nasofaring.

3. Menganalisis hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma nasofaring.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat menambah informasi ilmiah tentang hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma nasofaring.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan penggunaan indikator biomarker dalam memprediksi metastasis kelenjar getah bening leher pada penderita karsinoma nasofaring menjadi lebih akurat.