

## STEM CELL PADA KARSINOMA NASOFARING

Elida Mustikaningtyas, Achmad C. Romdhoni

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok  
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah kanker yang timbul dari sel epitel mukosa permukaan nasofaring. Angka kejadian KNF di dunia, rata-rata 80.000 kasus baru yang tercatat per tahun (yaitu 0,7% dari semua kanker), laki-laki lebih sering terkena dibanding perempuan, dengan rasio laki-laki dibanding perempuan 2,3 : 1. Kejadian KNF lebih sering terjadi di Cina atau keturunan Asia, dan ini menimbulkan satu masalah kesehatan yang serius di Cina selatan, di mana kejadian tahunan dilaporkan lebih dari 20 kasus per 100.000 penduduk. Sedangkan di Indonesia angka kejadian rata-rata sebesar 6,2 dari 100.000 penduduk, dan 13.000 kasus baru KNF setiap tahun. Meskipun kemajuan radiasi dan kemoterapi pesat, namun masih banyak penderita KNF yang resisten terhadap terapi dan terjadi metastasis kelenjar getah bening regional.<sup>1,2</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan *Cancer Stem Cells* (CSC) yang mungkin bertanggung jawab untuk tumorigenesis dan berkontribusi terhadap resistensi beberapa individu terhadap terapi kanker. Baru-baru ini, CSC telah diisolasi dari beberapa penderita tumor leukemia, kanker payudara, tumor otak, kanker prostat, dan kanker ovarium. Penelitian ini berkembang dengan cepat dalam bidang ini, dan laporan yang dilakukan untuk menyelidiki CSC pada penderita KNF dengan ditemukannya biomarker CD44<sup>+</sup>.<sup>3</sup>

Untuk dapat digolongkan sebagai *stem cell* (SC), suatu sel harus memiliki karakteristik antara lain belum berdiferensiasi, mampu memperbanyak diri sendiri, dan dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel. Minat terhadap *stem cell* meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Hal itu disebabkan karena potensi *stem cell* yang menjanjikan untuk terapi kanker sehingga menimbulkan harapan baru dalam

pengobatan kanker.<sup>3</sup>

Mengingat besarnya angka kejadian KNF dan peran penting *stem cell* pada KNF, maka pada referat ini akan dibahas mengenai definisi, jenis, sifat *stem cell*, dan aplikasi klinis pada kasus KNF dengan tujuan agar mendapat pemahaman yang lebih mendalam tentang *stem cell* pada KNF.

### 1. *Stem cell*

*Stem cell* atau sel punca adalah sel induk yang dapat berdiferensiasi atau dapat merubah diri menjadi berbagai sel sesuai dengan lingkungan. *Stem cell* bisa berubah menjadi sel otot, sel endokrin, epitel, dan lain-lain. Sedangkan menurut sumber lain *stem cell* adalah suatu sel yang belum matang atau belum berdiferensiasi (berubah) menjadi sel atau jaringan tertentu. *Stem cell* dapat diperoleh dari berbagai sumber seperti plasenta, tali pusat janin, darah, dan sumsum tulang belakang.<sup>4,5</sup>

#### 1.1 *Jenis stem cell*

Jenis *Stem cell* ditentukan berdasarkan kemampuan berdiferensiasi dan yang menjadi sumber atau asal keberadaannya.<sup>6</sup>

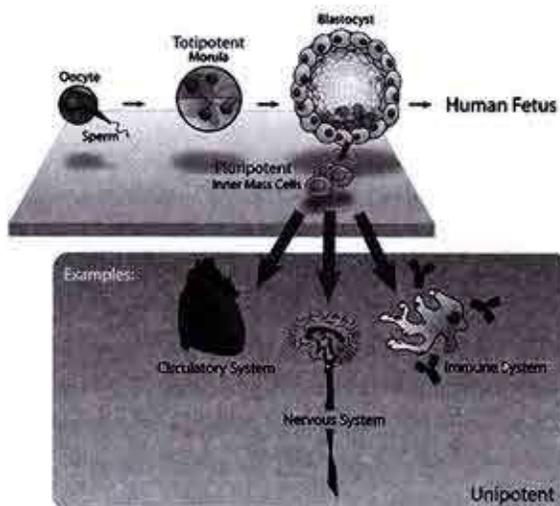
##### 1.1.1 Berdasarkan kemampuan berdiferensiasi

Berdasarkan potensi atau kemampuan berdiferensiasi, *stem cell* dibagi menjadi *Totipotent*, *Pluripotent*, *Multipotent* dan *Unipotent*. *Totipotent* yaitu sel yang dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel. Yang termasuk dalam *stem cell totipotent* adalah zigot (telur yang telah dibuahi). *Pluripotent* yaitu sel yang dapat berdiferensiasi menjadi 3 lapisan germinal : ektoderm, mesoderm, dan endoderm, tapi tidak dapat menjadi jaringan ekstraembrionik seperti plasenta dan tali pusat. Yang termasuk *pluripotent* adalah *embryonic stem cells*. *Multipotent* adalah *stem cell* dewasa yang

terdapat dalam jaringan matur seperti otak, jantung, dan sumsum tulang yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam golongan yang sama, seperti *stem cell* neural yang terdapat di otak dapat menjadi berbagai jenis sel saraf yaitu astrosit, oligodendrosit, dan neuron. *Unipotent* adalah sel yang hanya dapat menghasilkan satu jenis sel. Tapi berbeda dengan *non-stem cell*, *stem cell* unipoten mempunyai sifat dapat memperbarui atau meregenerasi diri (*self-regenerate / self-renew*).<sup>5,6</sup>

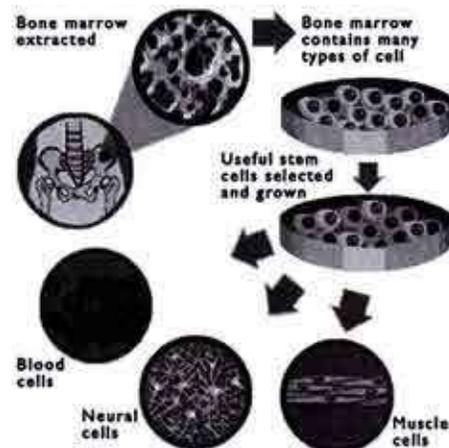
### 1.1.2 Berdasar asal *stem cell*

Berdasarkan sumber *stem cell* ditemukan dalam berbagai jaringan tubuh, dan dibagi menjadi *zygote* yaitu pada tahap sesaat setelah sperma bertemu dengan sel telur dan *embryonic stem cell* diambil dari *inner cell mass* dari suatu *blastocyst* (embrio yang terdiri dari 50 sampai 150 sel, kira-kira hari ke-5 pasca pembuahan). *Embryonic stem cell* biasanya didapatkan dari sisa embrio yang tidak dipakai pada IVF (*in vitro fertilization*). Tapi saat ini telah dikembangkan teknik pengambilan *embryonic stem cell* yang tidak membahayakan embrio tersebut, sehingga dapat terus hidup dan tumbuh, sehingga untuk masa depan dapat mengurangi kontroversi etis terhadap *embryonic stem cell* (gambar 1).



Gambar 1. *Embryonic stem cell*<sup>6</sup>

*Stem cell* darah tali pusat diambil dari darah plasenta dan tali pusat segera setelah bayi lahir. *Stem cell* dari darah tali pusat merupakan jenis *hematopoietic stem cell*, dan ada yang menggolongkan jenis *stem cell* ini ke dalam *adult stem cell* (gambar 2).



Gambar 2. *Adult stem cell*<sup>6</sup>

*Adult stem cell* adalah *stem cell* yang ditemukan diantara sel yang telah berdiferensiasi, dalam suatu jaringan yang telah mengalami maturasi. Dengan kata lain *adult stem cell* adalah sekelompok sel yang belum berdiferensiasi, bahkan terkadang ditemukan dalam keadaan inaktif, pada suatu jaringan yang telah mempunyai fungsi spesifik dalam tubuh individu. Kemampuan diferensiasi *stem cell* dewasa tergolong multipoten. Dengan demikian, *stem cell* dewasa memiliki kemampuan berdiferensiasi yang lebih rendah dibanding *stem cell* embrionik, yaitu hanya mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang tergolong. Walaupun telah disebutkan sebelumnya bahwa potensi diferensiasi yang dimilikinya hanya tergolong multipoten, namun jurnal ilmiah pada beberapa tahun terakhir menyatakan bukti bahwa *adult stem cell* mempunyai sifat plastis, artinya selain berdiferensiasi menjadi sel yang sesuai dengan jaringan asalnya, *adult stem cell* juga dapat berdiferensiasi menjadi sel jaringan lain. Misalnya: *neural stem cell* dapat berubah menjadi sel darah,

atau *stromal stem cell* dari sumsum tulang dapat berubah menjadi sel otot jantung dan sebagainya.<sup>6,7</sup>

### 1.2 Karakteristik *stem cell*

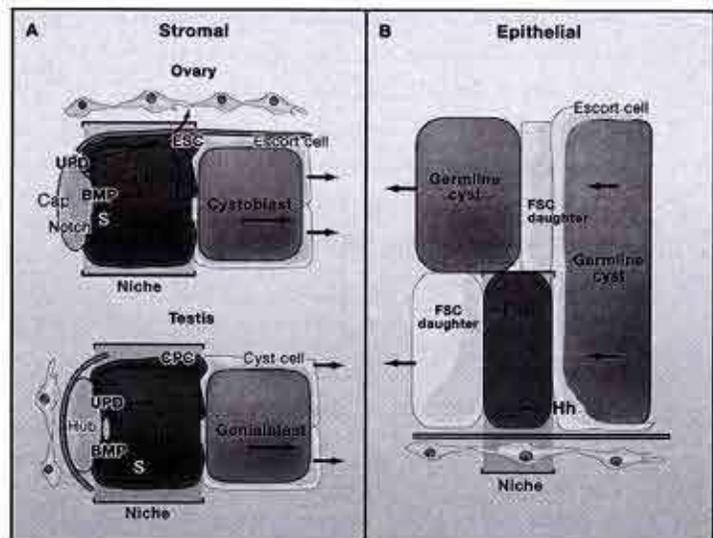
*Stem cell* memiliki beberapa karakteristik antara lain belum berdiferensiasi (*undifferentiated*), mampu memperbanyak diri sendiri (*self renewal*), dan dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel (multipoten / pluripoten). *Stem cell* merupakan sel yang belum memiliki bentuk dan fungsi spesifik seperti sel lain pada organ tubuh.<sup>5,6</sup>

*Stem cell* dapat melakukan replikasi dan menghasilkan sel berkarakteristik sama dengan sel induknya. Populasi *stem cell* pada tubuh terjaga dengan kemampuan untuk memperbanyak diri yang dilakukan berulang kali, bahkan tidak terbatas dan dipertahankan dalam jangka waktu lama.<sup>6</sup>

Kemampuan *stem cell* dalam berdiferensiasi lebih istimewa dibanding sel lain yang lebih matur, karena *stem cell* mampu berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel tubuh. Proses diferensiasi *stem cell* diduga disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal sel. Faktor internal sel mencakup faktor genetik dan epigenetik. Sedangkan faktor eksternal mencakup kondisi lingkungan sekitar sel, faktor pertumbuhan, ataupun bergantung pada kebutuhan jaringan atau organ tubuh sendiri. Hingga saat ini faktor yang menentukan terjadinya diferensiasi *stem cell* terus diteliti.<sup>6</sup>

### 1.3 Niche *Stem cell*

Niche *stem cell* adalah lingkungan mikro yang mengandung kapiler, sel endotel vaskuler, perisit, protein fibrous dari matriks ekstra seluler, sel stroma, sel imun, dan sel saraf. Stimulus yang berasal dari sel punca, dari dalam dan luar *niche* secara bersama mengatur regulasi keseimbangan regulasi proses *self renewal* dan *differentiation*. *Niche* sel punca terbagi menjadi dua bagian yaitu stromal dan epithelial. Stromal *niche* dimana *germcell* sel punca berada dalam stroma. Sedangkan epithelial *niche* folikel sel punca berada di atas sel basal yang tidak berhubungan dengan stroma (gambar 3).



Gambar 3. *Stem cell niche*<sup>7</sup>

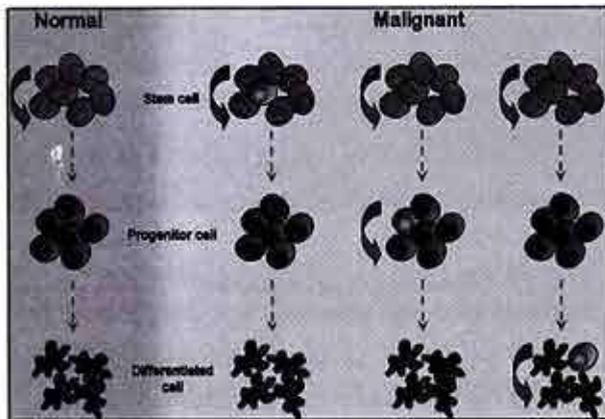
Fungsi niche *stem cell* diantaranya menjaga keberadaan sel punca, menghasilkan faktor ekstrinsik yang mengatur proliferasi sel punca.<sup>7</sup>

## 2. *Cancer Stem Cell*

Sel punca kanker adalah sel kanker yang 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*). *Cancer Stem Cell* dapat menghasilkan tumor melalui proses pembaruan diri sel punca dan diferensiasi menjadi beberapa jenis sel. Sel tersebut berada dalam tumor sebagai populasi yang berbeda dan menyebabkan kekambuhan dan metastasis dengan menimbulkan tumor baru.<sup>8,9</sup>

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 proliferaatif. 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.<sup>9,10,11</sup>



Gambar 4. Mutasi pada stem cell, sel progenitor dan sel yang terdiferensiasi<sup>12</sup>

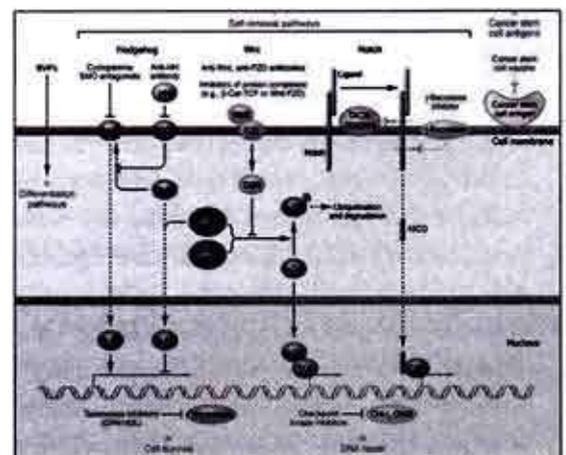
Teori yang berkembang saat ini menjelaskan bahwa terdapat tiga jenis mekanisme awal mula terciptanya cancer stem cell. Mekanisme pertama menjelaskan bahwa awal CSC adalah adult stem cell yang normal, kemudian berubah sifat dan menjadi pencetus terjadinya keganasan. Hal ini yang mendasari CSC dari acute myelogenous leukemia berasal dari SC hematopoietik yang normal. Mekanisme ke dua menjelaskan bahwa CSC berasal dari sel progenitor unipoten maupun sel somatis yang mengalami de-diferensiasi. Mekanisme yang ke tiga 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 4).

Regulasi ketat mekanisme memperbarui diri terlihat pada organogenesis dan homeostatis jaringan dimana pada organogenesis bersifat simetris,

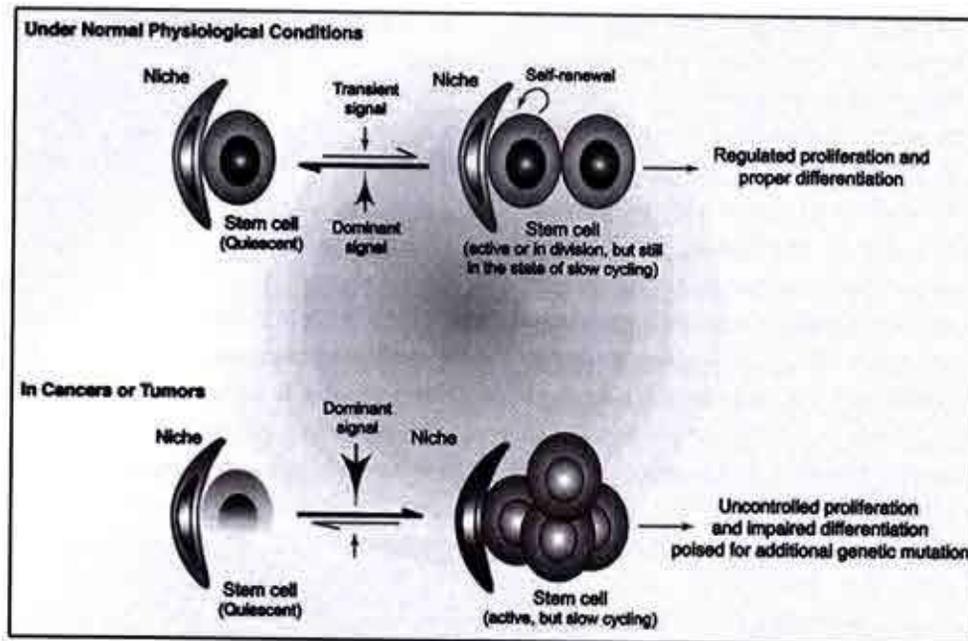
sedangkan pada homeostasis jaringan bersifat asimetris. Untuk mengetahui proses biologis maka harus dipelajari perkembangan organisme dan perkembangan kanker. Melalui stem cell dapat dipelajari macam sel, baik sel normal maupun sel kanker. Masa hidup CSC yang lama mengakibatkan sel ini mudah mengalami banyak mutasi, sedangkan sel progenitor (transiently 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 hirarki, 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).<sup>10</sup>

### 2.1 Karakteristik Cancer stem cell

Sel punca kanker memiliki karakteristik yang sama dengan sel punca 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).



Gambar 5. Jalur Notch, Hh, Wnt<sup>13</sup>



Gambar 6. Perbandingan *niche stem cell* dan *niche cancer stem cell* <sup>15</sup>

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.<sup>14</sup>

Aktivitas Hh pada CSC tinggi, sedangkan pada jaringan dewasa normal yang tidak mengalami kerusakan atau inflamasi berada dalam keadaan inaktif. Terapi menggunakan inhibitor jalur Hh (misal : cyclopamine) berhasil menghambat pertumbuhan meduloblastoma pada tikus yang mengidap meduloblastoma secara genetik maupun pada tikus yang dilakukan *xenograft*.<sup>14</sup>

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

Pada aktivasi jalur Wnt terbentuk ikatan

antara protein Wnt dan reseptor Frizzled. Hal ini mencetuskan kaskade yang menekan GSK-3 $\beta$  sehingga protein ini tidak didegradasi dan merangsang proliferasi sel. Pada keadaan normal, beta katenin memediasi regenerasi, dimana proses ini diimbangi oleh suatu mekanisme *feedback*. Pada kanker mekanisme pengaturan tersebut terganggu sehingga terjadi proliferasi dan regenerasi yang berlanjut.<sup>13,14</sup>

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.<sup>8,14</sup>

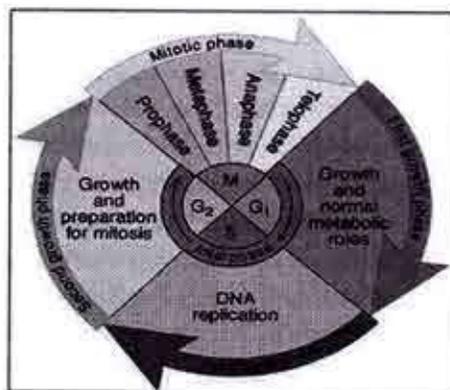
## 2.2 Niche Cancer Stem Cell

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 yang berada dalam tubuh manusia hampir seluruhnya berada pada status dorman. Sel punca kanker biasanya berada pada fase G<sub>0</sub> (diam) dari siklus sel dan baru akan memperbaharui diri jika mendapat sinyal yang sesuai dari sel sekitarnya.<sup>15</sup>

Perbandingan *niche stem cell* dan *niche cancer stem cell*. Niche dalam kondisi fisiologis normal merupakan lingkungan 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. Dalam beberapa kasus kombinasi ini mungkin diperlukan. Selain itu, proliferasi tidak terkendali dari progenitor sel menyebabkan perluasan niche progenitor, yang siap untuk mengakumulasi mutasi genetik sekunder (gambar 6).

### 3. Cancer Stem cell pada karsinoma nasofaring

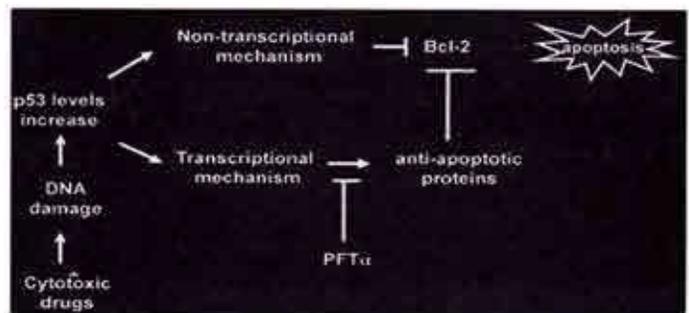
Peran SC pada karsinoma nasofaring terutama pada proses apoptosis. Apoptosis atau *programmed cell death* terjadi normal selama proses perkembangan dan penuaan untuk menjaga homeostatik jaringan. Homeostatik jaringan dipengaruhi oleh proliferasi sel dan keseimbangan antara sel yang hidup dengan yang mati.<sup>16</sup> Proliferasi sel normal berlangsung melalui suatu siklus sel yang terdiri atas empat fase ditentukan oleh waktu sintesis DNA, yaitu fase G<sub>1</sub>, fase S, fase G<sub>2</sub> dan fase M. Fase G<sub>1</sub> adalah fase aktivasi metabolik sel. Selanjutnya sel memasuki fase S yaitu fase terjadinya sintesis DNA,



Gambar 7. Siklus sel normal.<sup>14</sup>

lalu pertumbuhan berlanjut selama fase G<sub>2</sub> yaitu fase sintesis enzim dan protein serta replikasi kromosom lengkap sebelum memasuki fase M untuk membelah diri. Titik penentu terletak pada G<sub>1</sub> yaitu fase sel normal melanjutkan siklus sel atau memasuki fase G<sub>0</sub> untuk beristirahat, bergantung pada ada atau tidaknya faktor pertumbuhan (gambar 7).

Kontrol apoptosis terkait dengan gen yang mengatur berlangsungnya siklus sel, diantaranya gen p53 dan keluarga gen Bcl2. Gen p53 adalah suatu *tumor suppressor gene* yang berperan penting dalam regulasi dan memicu apoptosis (gambar 8).



Gambar 8. Regulasi apoptosis.<sup>14</sup>

Penelitian terhadap gen p53 menemukan bahwa ekspresi gen p53 pada KNF berkaitan dengan sensitifitas terhadap RT. Keluarga gen bcl-2 terdiri atas golongan apoptotik (Bax, Bak, Bcl-X<sub>S</sub>, Bad, Bik dan Bid) dan golongan anti-apoptotik (Bcl2, Bcl-X<sub>L</sub>, Mcl-1) yang diidentifikasi sebagai regulator kunci proses apoptosis berbagai jenis sel. Ekspresi berlebihan Bcl2 meningkatkan daya tahan hidup sel, sedangkan ekspresi Bax berlebihan menginduksi apoptosis. Pada keadaan normal ekspresi keduanya dalam keadaan seimbang.<sup>14,16,17</sup>

### 3.1 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.<sup>18</sup>



Gambar 9. Immunofluorescence CD44<sup>17</sup>

Salah satu yang paling diakui penanda CSC, adalah CD44 yaitu merupakan glikoprotein sel besar yang terlibat dalam adhesi sel dan migrasi. CD44 mempunyai reseptor untuk asam hyaluronic dan berinteraksi dengan ligan lain seperti metalloproteases matriks. Awalnya diidentifikasi sebagai penanda keganasan CSC solid dalam kanker payudara. Pangeran, *et al.* menunjukkan bahwa ekspresi CD44 (gambar 9) juga bisa digunakan untuk mengisolasi subpopulasi tumor dengan tumorigenicity 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 G2-terkait dengan proses apoptosis.<sup>17,18</sup>

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 mungkin CSC

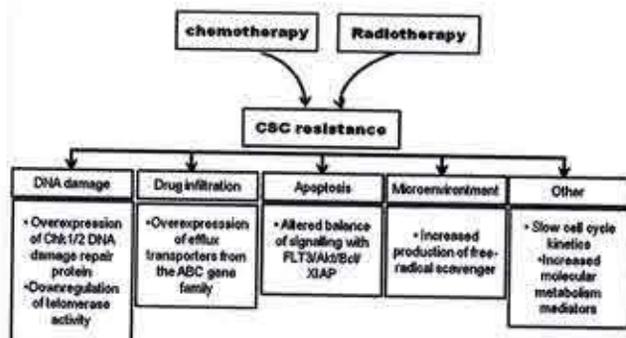
memungkinkan untuk lebih mudah menyerang jaringan sekitarnya atau bermetastasis, sehingga meningkatkan perkembangan penyakit.<sup>19,20</sup>

### 3.2 Pengaruh *cancer stem cell* pada resistensi terapi

Resistensi terhadap obat kanker disebabkan karena CSC berada dalam fase G0, 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.<sup>11,20</sup>

#### 3.2.1 Mekanisme radioresisten dan kemoresisten

Penelitian terbaru mengindikasikan keterlibatan CSC dalam proses *tumorigenesis* dan resistensi terhadap terapi konvensional. Temuan ini menjadi jawaban terjadinya insiden kekambuhan dan metastasis kanker pasca terapi.<sup>8</sup>



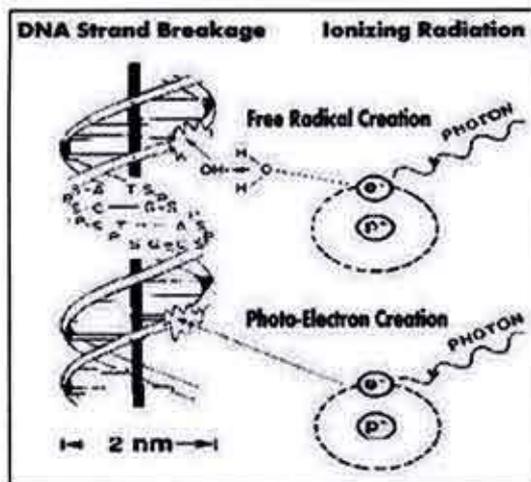
Gambar 10. Mekanisme yang mendasari resistensi CSC terhadap radio dan kemoterapi<sup>8</sup>

Mekanisme radiokemoresisten disebabkan karena adanya mekanisme *repair* DNA pada CSC, perubahan fungsi telomerase, peningkatan pompa *ATP binding cassette*, fungsi *apoptosis inhibitor protein* yang berlebihan, peningkatan produksi radikal bebas, sehingga menyebabkan terjadinya resistensi terhadap terapi (gambar 10).

### 3.2.2 Radioresisten

Radioterapi merupakan terapi utama KNF dengan menggunakan sinar peng-ion. 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 cenderung menginfiltrasi jaringan sekitar menyulitkan dilakukannya operasi yang bersih dengan prinsip eksisi luas. Secara histopatologi kebanyakan KNF (75 – 95%) tergolong radiosensitif terutama pada stadium dini.<sup>17</sup>

Radiasi pada jaringan dapat menimbulkan ionisasi air dan elektrolit cairan intra dan ekstraseluler menghasilkan ion  $H^+$  dan  $OH^-$  yang sangat reaktif. Ion tersebut bereaksi dengan molekul DNA di dalam kromosom sehingga menyebabkan pecahnya rantai ganda DNA, perubahan *cross-linkage* rantai DNA atau perubahan basa. Kerusakan tingkat molekuler ini berakibat pada degenerasi atau kematian sel (gambar 11).



Gambar 11. Pengaruh radioterapi terhadap DNA<sup>18</sup>

Kemampuan perbaikan diri sel kanker lebih rendah dibanding sel normal. Sel yang masih bertahan hidup akan memperbaiki kerusakan DNA-nya. Kemampuan perbaikan DNA sel normal lebih baik dan lebih cepat daripada sel kanker sehingga RT akan menyebabkan kematian sel kanker yang lebih banyak. Kondisi inilah yang dipakai sebagai dasar RT pada kanker.<sup>19</sup>

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, kelenjar getah bening (KGB) leher serta supra klavikular. Radioterapi paliatif ditujukan pada kanker metastasis jauh dan kekambuhan lokal. Respon RT dinilai berdasarkan pengurangan ukuran KGB leher dan tumor primer di nasofaring. Sel kanker mempunyai perbedaan respon terhadap RT. Sel kanker yang mempunyai respon cepat terhadap RT disebut radiosensitif. Sel kanker dengan respon lambat atau tidak ada respon disebut radioresisten, jika respon yang terjadi diantaranya maka disebut radioresponsif.<sup>12,17</sup>

Penilaian respon RT menurut kriteria WHO terdiri dari respon lengkap, respon sebagian, tidak ada respon dan progresif. Respon lengkap jika tumor menghilang 100%, respon sebagian jika tumor mengecil 50 – 100%, tidak respon jika tumor mengecil kurang dari 50% atau tidak berkurang, dan progresif jika tumor makin membesar atau bahkan timbul lesi baru. Respon lengkap termasuk dalam kriteria respon tinggi. Respon sebagian, tidak respon dan progresif termasuk dalam kriteria respon rendah atau resisten.<sup>10,12</sup>

### 3.2.3 Kemoresisten

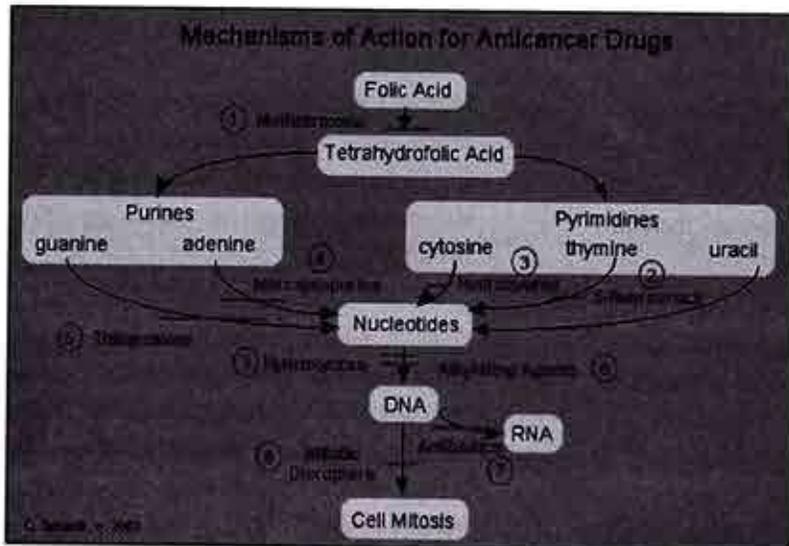
Dalam beberapa tahun terakhir telah jelas bahwa hasil radioterapi dapat ditingkatkan dengan memberikan kemoterapi secara bersama yang lebih dikenal dengan kemoradiasi, terutama pada orang dengan penyakit lanjut. Efek samping yang parah dapat dihindari pada penderita dengan stadium dini, di mana perlakuan yang kurang intensif masih efektif. Kemoterapi bisa juga dilakukan pada penderita yang sudah terjadi metastasis.<sup>11</sup>

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.<sup>11,20</sup>

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 12).

kelompok ini termasuk cisplatin dan 7) antibiotik - daunorubicin, doxorubicin, dan etoposide. Cara yang ketiga mempengaruhi 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 8) Vinblastine,, Vincristine, dan Paclitaxel.<sup>11,20</sup>



Gambar 12. Pengaruh kemoterapi terhadap DNA<sup>20</sup>

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

## RINGKASAN

Kanker nasofaring merupakan keganasan yang sulit untuk diidentifikasi pada tahap awal, karena tidak dapat dilihat secara langsung letak anatominya. Meskipun kemajuan terapi radiasi dan kemoterapi berkembang pesat, namun masih banyak penderita KNF yang tidak sembuh dengan terapi tersebut.

Penelitian terbaru menunjukkan dugaan bahwa *Cancer Stem Cells* atau sel

induk kanker yang bertanggung jawab untuk tumorigenesis dan berkontribusi terhadap resistensi beberapa individu 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* resisten 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, peningkatan produksi radikal bebas.

## DAFTAR PUSTAKA

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<sup>+</sup> 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. Available from : <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/COE/eng/project/pro09.html>. Accessed July 28, 2012
6. Riyadi, W. Mengenal stem cel. Nov, 2010 Available from : <http://sciencebiotech.net/mengenal-stem-cell>. Accessed June 20, 2012
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. Update December 20, 2011. Available from : <http://stemcells.nih.gov/info/2006chapter.9>. Accessed May 6, 2012
9. Baumann, M., Krause, M., Hill, R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *NCBI* 2008 : 8 : 545-53. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene>. Accessed June 15, 2012
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. Available from : <http://www.biosignaling.com/content/8/1/6>. Accessed June 27, 2012
13. Sun, S., Sciller, J., Spinola, M., Minna, J. New molecularly targeted therapies fot cancer. *The Journal of clinical investigation*, 2007; 117(10): 2740–2750
14. Margaret, A. Peranan cancer stem cell dalam tumorigenesis. *Majalah kedokteran Damianus*, 2009; 8 : 2
15. Neaves, WB. Y., Li, L. Normal stem cells and Cancer stem cells: the niche matters, 2006;66:4553-4557. Available from : <http://www.cancerres.aacrjournals.org>. Accessed Sept 23, 2012
16. Cotter, TG. Apoptosis and cancer : the genesis of research field. *Nature* 2009 ; 9 : 501-7. Available from : <http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n7/abs/nrc.2663.html>. Accessed May 12, 2012

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 20<sup>th</sup> century. *The British Journal of Radiology* 2002 ; 75 : 307-39. Available from : <http://www.bjr.birjournals.org/content/75/892/307.full.pdf>. Accessed May 1, 2012
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. Available from : <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/9/7994/pdf>. Accessed May 1, 2012