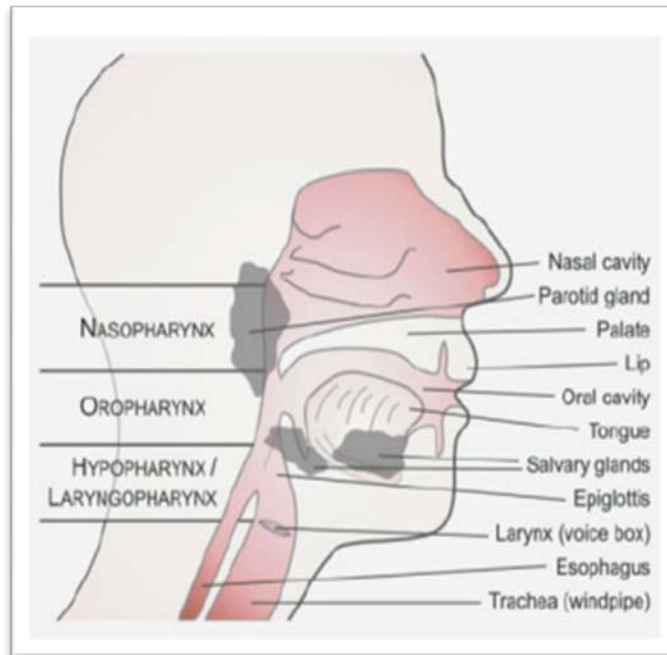


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Nasofaring

Nasofaring merupakan bagian faring yang terletak paling atas oleh karena itu disebut juga dengan epifaring. Nasofaring secara anatomis terletak di bagian belakang dari rongga hidung dan mempunyai batas mulai dari dasar tengkorak sampai ke palatum mole. Atap nasofaring dibentuk oleh basis sphenoid dan basis oksipital, dinding posterior di bentuk oleh vertebra, dasar nasofaring di bentuk oleh palatum mole, dinding depan di bentuk oleh koana, serta dinding lateral dimana ditemukan muara tuba eustachius (Dhingra, 2007).



Gambar 2.1 Anatomi Nasofaring (Shirley, 2009)

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah karsinoma sel skuamous yang tumbuh dari epitel nasofaring. Karsinoma nasofaring ini dapat tumbuh pada berbagai sisi nasofaring namun lebih sering terlihat pada fossa Rosenmuller (Hsien,et al., 2009).Faktor resiko untuk terjadinya KNF adalah infeksi Epstein Barr Virus (EBV), selain daripada itu ikan asin, asupan alkohol, merokok dan makanan cepat saji, terutama pada masa

anak-anak, juga menunjukkan hubungan dengan tingginya rata-rata kejadian KNF (Randall, 2009).

Nasofaring merupakan daerah yang sulit untuk diperiksa oleh dokter umum sehingga karsinoma nasofaring sering terlambat untuk di diagnosis jika dibandingkan dengan keganasan lainnya pada kepala dan leher. Oleh karena itu karsinoma nasofaring cenderung ditemukan pada stadium lanjut (Randall, 2009).

Insiden KNF tetaptinggi di antara orang-orang Cina yang bermigrasi ke negara-negara Asia dibandingkan dengan orang Cina yang bermigrasi ke negara-negara Barat. Dilaporkan orang-orang Cina di Los Angeles 6,5 kasus per 100.000 laki-laki dan 3,7 kasus per 100.000 perempuan, dibandingkan pada orang Cina yang bermigrasi ke Singapura 18,1 kasus per 100.000 laki-laki dan 7,4 kasus per 100.000 perempuan. Insiden KNF ada juga dilaporkan orang kaukasia di Hawaii terdapat 0,7 per 100.000 laki-laki dan 0,9 per 100.000 perempuan, disisi lain orang Cina yang tinggal di Hawaii terdapat 8,9 kasus dari 100.000 laki-laki dan 3,7 kasus per 100.000 perempuan. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik, etnis dan lingkungan mungkin memainkan peranan dalam etiologi penyakit (Hsien, et al., 2009).

Dilaporkan insiden KNF di United Kingdom 0,25 per 100.000 usia 0-14 tahun, 0,1 per 100.000 usia 0-9 tahun dan 0,8 per 100.000 usia 10-14 tahun. Insiden KNF di Inggris 1-2 per 100.000 usia 15-19 tahun (Brennan, 2005).

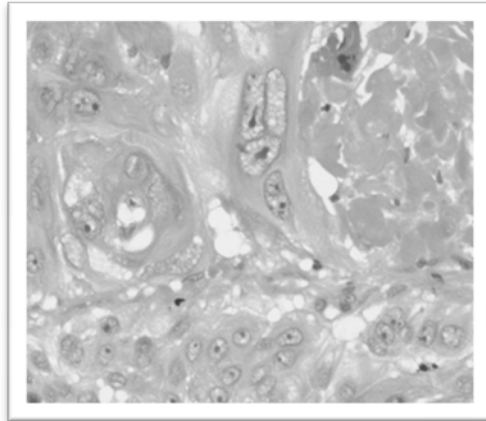
Di RSUP H. Adam Malik Medan pada tahun 1998-2002 ditemukan 130 penderita KNF dari 1370 pasien baru onkologi kepala dan leher (Lutan, 2003).

Klasifikasi histologi KNF yang diajukan oleh World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan tumor menjadi 3 kelompok, yaitu (Fachiroh, et al., 2004; Randall, 2009; William, 2006):

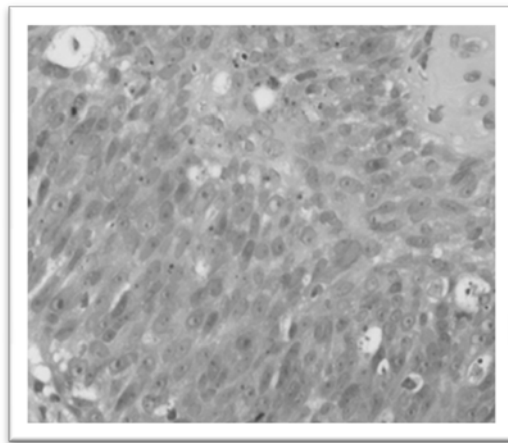
Tipe 1 : Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi
(*keratinizing squamous cell carcinoma*)

Tipe 2 : Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratinisasi (*non keratinizing squamous cell carcinoma*)

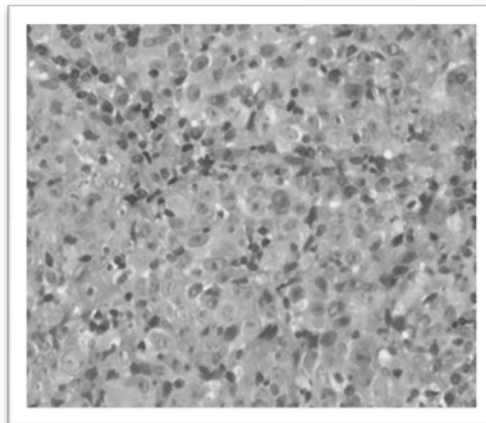
Tipe 3 :Karsinoma tidak berdiferensiasi (*undifferentiated carcinoma*)



Squamous cell carcinoma KNF



Non keratinizing KNF



Undifferentiated carcinoma KNF

Gambar 2.2 Histopatologi karsinoma nasofaring(Randall, 2009)
Untuk jenis KNF yang non keratinizing yaitu WHO tipe 2 dan 3 bersifat radiosensitif sehingga radioterapi menjadi pengobatan utama. Pada tumor

stadium lanjut terdapat angka yang tinggi pada metastase regional dan jauh yang akan membutuhkan kombinasi radioterapi dengan kemoterapi. Kemoterapi dapat meningkatkan efek radioterapi melalui pemberian bahan radiosensitif pada jaringan tumor dan dapat menurunkan mikrometastase sistemik (Randall, 2009).

Klasifikasi TNM menurut AJCC 2010:

Tumor Primer (T)

- Tx Tumor primer tidak dapat dinilai
- T0 Tidak terbukti adanya tumor primer
- Tis Karsinoma *in situ*
- T1 Tumor terbatas di nasofaring atau tumor meluas ke orofaring dan/kavum nasi tanpa perluasan ke parafaring.
- T2 Tumor dengan perluasan ke daerah parafaring.
- T3 Tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak dan/atau sinus paranasal
- T4 Tumor dengan perluasan intrakranial dan/atau terlibatnya syaraf kranial, hipofaring, orbita atau dengan perluasan ke fossa infratemporal/ruang mastikator.

KGB Regional (N)

- Nx KGB regional tidak dapat dinilai
- N0 Tidak ada metastase ke KGB regional
- N1 Metastase kelenjar getah bening leher unilateral dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang, di atas fossa supraklavikular, dan/atau unilateral atau bilateral kelenjar getah bening retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang.
- N2 Metastase kelenjar getah bening bilateral dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang, di atas fossa supraklavikular.
- N3 Metastase pada kelenjar getah bening diatas 6 cm dan/atau pada fossa supraklavikular:
 - N3a Diameter terbesar lebih dari 6 cm
 - N3b Meluas ke fossa supraklavikular

Metastase Jauh (M)

M0 Tanpa metastase jauh

M1 Metastase jauh

Kelompok stadium :

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IVB	setiap T	N3	M0
IVC	setiap T	setiap N	M1

2.2 KemoradioterapiKonkuren

2.2.1 Kemoterapi

Kemoterapi sebagai komponen terapi kuratif utama pada KNF pertama kali dipergunakan pada tahun 1970-an. Kemoterapi diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan dalam kaitannya dengan radioterapi yaitu neoadjuvand, konkuren, dan adjuvant. Kemoterapi ini bertindak sebagai radiosensitezer dan dapat membantu menurunkan tingkat metastase jauh.(Jeyakumar, 2006)

Penggunaan kemoterapi pada pasien yang gagal dengan radioterapi tunggal atau dengan metastasis sistemik menunjukkan angka respon (*response rate*) yang tinggi. Kombinasi 5FU dan cisplatin (*cisdiamine-dichloroplatinum*)telah terbukti mempunyai efek sitostatika secara sinergis pada sel-sel kanker manusia. Dosis *cisdiamine-dichloroplatinum* (CDDP) adalah 100 mg/m^2 dengan bolus infus diberikan pada hari pertama dan

dosis 5 FU 1000 mg/m²/hari diberikan dengan infus selama 24 jam pada hari 1 - 5. Siklus diulang setiap 4 minggu. Kemoterapi diberikan 2 - 4 siklus (Mould & Tai, 2002; Yeh, et al., 2006).

2.2.2 Radioterapi

Radioterapi telah menjadi modalitas terapi primer untuk KNF selama bertahun-tahun. Ini disebabkan karena nasofaring berdekatan dengan struktur penting dan sifat infiltrasi KNF, sehingga pembedahan terhadap tumor primer sulit dilakukan. KNF umumnya tidak dapat dioperasi karena berada dalam mukosa nasofaring yang melekat erat pada tulang dasar tengkorak, lebih responsif terhadap radioterapi dan kemoterapi dibandingkan tumor ganas kepala leher lainnya (Wei, 2006; Guigay et al., 2006).

Pemberian radioterapi telah berhasil mengontrol tumor T1 dan T2 pada 75-90% kasus dan tumor T3 dan T4 pada 50-75% kasus. Kontrol kelenjar leher mencapai 90% pada pasien dengan N0 dan N1, tapi tingkat kontrol regional berkurang menjadi 70% pada kasus N2 dan N3 (Wei, 2006).

Radioterapi dilakukan dengan menggunakan radiasi ionisasi yang menyebabkan kematian sel dengan cara pembentukan radikal bebas, melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama, yaitu apoptosis yang menyebabkan kematian sel dalam beberapa jam setelah radiasi. Mekanisme kedua adalah dengan menginduksi kegagalan mitosis dan menghambat proliferasi selular, yang kemudian dapat mematikan sel-sel kanker. Target utama radioterapi adalah kerusakan selular DNA (Lamson & Brignall, 1999; Borek, 2004).

Radioterapi dapat diberikan secara konvensional, yakni dengan pemberian dosis total 66,6-75,6 Gy, diberikan 1,8-2 Gy per fraksi, 5 fraksi per minggu (Yeh, et al., 2006). Penelitian oleh Niibe et al. (2004) menyatakan suatu metode pemberian radioterapi dengan metode hiperfraksinasi pada karsinoma orofaring, yaitu dengan memberikan radiasi 2 Gy per fraksi, 2 fraksi per hari (dengan jarak 6 jam), 5 hari seminggu sehingga total dosis sama dengan radioterapi konvensional yaitu 66 Gy atau lebih, memberikan hasil yang lebih baik dalam hal

kesintasan hidup keseluruhan (*overall survival rate*) dan angka kontrol lokoregional (*loco-regional control rate*).

Berdasarkan NCCN 2010, radioterapi definitif diberikan pada karsinoma nasofaring dengan stadium T₁N₀M₀.

Efek samping akut radioterapi adalah radiomukositis, stomatitis, ngilu pada gigi dan hilangnya indera pengecap. Di samping itu, sebagai efek lanjut juga dapat terjadi xerostomia, trismus, otitis media, pendengaran menurun, hipotiroidisme, hiperpigmentasi kulit pada lintasan sinar, fibrosis subkutan atau osteoradionekrosis mandibula. Pada terapi kombinasi dengan sitostatika dapat timbul depresi sumsum tulang dan gangguan gastrointestinal (Munir, 2009).

2.2.3 Kemoradioterapi

Penelitian inter grup 1997 pertama kali menunjukkan bahwa penggunaan kemoterapi bersamaan dengan radioterapi meningkatkan kesintasan hidup keseluruhan (*overall survival*) apabila dibandingkan dengan penggunaan radioterapi tunggal. Kemoterapi berfungsi sebagai *radiosensitizer* dan membantu dalam mengurangi metastase jauh (Mould & Tai, 2002; Wei, 2006).

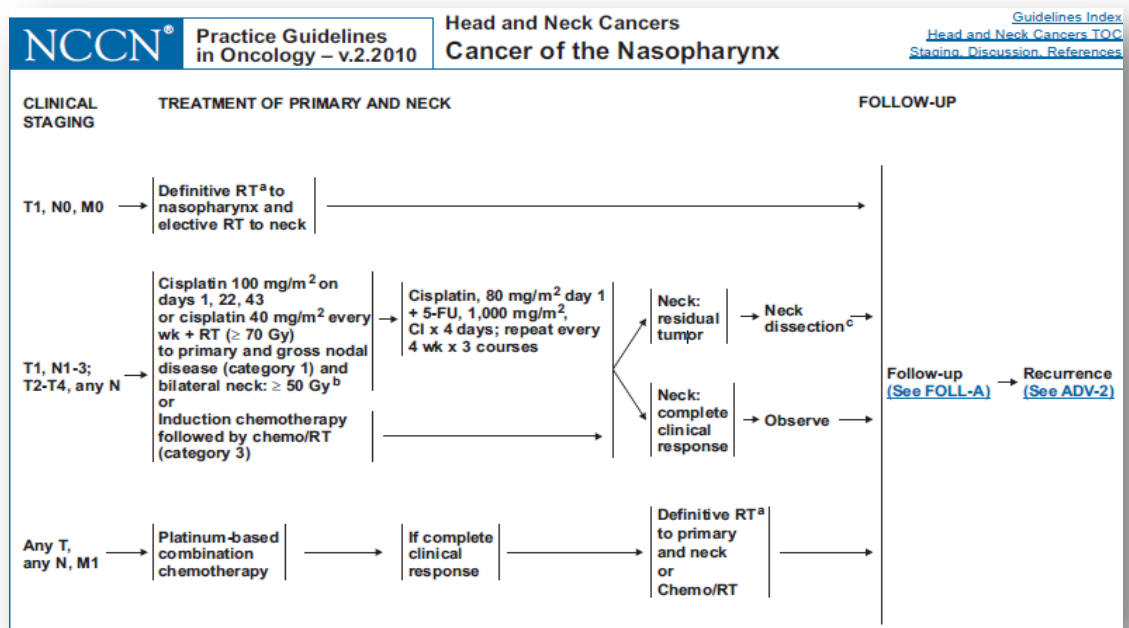
Kombinasi radiasi dan kemoterapi secara konkuren juga bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas jaringan kanker terhadap radiasi, disebut *radiosensitizer*. Berbagai jenis kemoterapi digunakan sebagai *radiosensitizer* ini, yang terbanyak adalah Cisplatin yang mempunyai target pada sel-sel hipoksik tumor serta menghambat reparasi pita DNA yang mengalami cedera. Seperti diketahui radiasi menjadi kurang efektif pada jaringan kanker yang hipoksik. Kelompok paclitaxel menghambat sel agar tetap berada dalam fase mitosis, suatu fase dalam siklus sel yang paling sensitif terhadap radiasi (Candelaria, et al., 2006).

Sampai sekarang, regimen dengan dasar platinum merupakan standar kemoterapi pada pasien KNF dengan metastase, dan terapi lini pertama yang paling banyak digunakan adalah kombinasi cisplatin dengan 5-FU. Kombinasi platinum dengan bahan baru seperti gemcitabine atau

paclitaxel telah menunjukkan angka respon yang baik (Guigay, et al., 2006).

Berdasarkan NCCN 2011, untuk karsinoma nasofaring dengan stadium T1, N1-3; T2-4, setiap N maka diberikan terapi Cisplatin 100mg/m² pada hari 1, 22, 43 atau Cisplatin 40mg/m² setiap minggu bersamaan dengan radioterapi \geq 70 Gy pada tumor primer dan 50 Gy pada pembesaran kelenjar getah bening leher bilateral, serta booster bila perlu.

National Comprehensive Cancer Network (2010) mempublikasikan suatu petunjuk praktis klinis penanganan KNF sebagai berikut :



Gambar 2.3 Skema pengobatan KNF berdasarkan NCCN 2010.

2.3 Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)

Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) pertama kali dikloning dari hati tikus pada tahun 1990 sebagai nuklear reseptor dan berpengaruh pada banyak senyawa sintesis yang disebut *peroxisome proliferator* (PP). Pengaruh dari *peroxisome proliferator* ini baik dalam ukuran dan jumlahnya dapat melakukan berbagai fungsi metabolisme seperti derived respirasi peroksida, beta oksidasi asam lemak dan metabolisme kolesterol dalam sel. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa PPAR dapat menekan pertumbuhan kanker pada manusia baik secara apoptosis dan

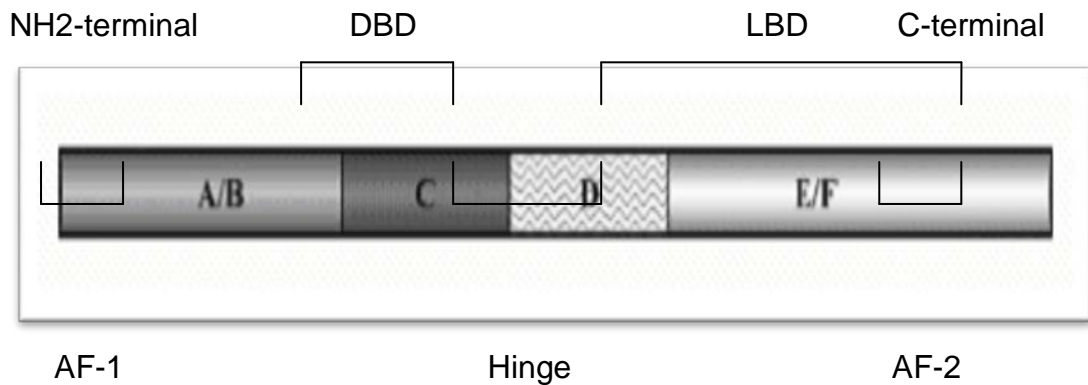
induksi diferensiasi. PPAR adalah faktor transkripsi yang diaktifkan oleh ikatan spesifik dan juga mempunyai peranan penting dalam sinyal sel (Jiri, et al., 2002).

Terdapat 3 (tiga) subtipe dari family hormon nuklear reseptor ini yang dikenal, yakni PPAR- α , PPAR- β dan PPAR- γ yang ketiganya menunjukkan pola ekspresi jaringan yang spesifik berdasarkan pola fungsi biologis serta memiliki fitur struktural dan fungsional yang mirip. PPAR α banyak terdapat dalam sel hepatosit primer sebagai pengatur ekspresi protein yang terlibat dalam metabolisme asam lemak. PPAR β adalah salah satu subtype yang paling luas penyebarannya dan sering diekspresikan pada kadar yang tinggi (Li, et al., 2003). PPAR γ paling dominan terdapat di jaringan lemak dimana PPAR γ ini memainkan peranan penting dalam mengatur diferensiasi sel lemak (Li, et al., 2003; Tracey, 2003). Kemampuan PPAR γ untuk mengatur diferensiasi, proliferasi, apoptosis sel yang menginspirasi beberapa peneliti untuk mengetahui penggunaan agonis PPAR γ sebagai bahan atau obat kemoterapi. PPAR γ ekspresinya tinggi pada liposarkoma dan beberapa variasi tumor lainnya termasuk payudara, paru, kolon, prostat serta kanker kepala dan leher (Philip, 2003; Qing, et al., 2009; Sikka, et al., 2012).

Tabel 2.1 Klasifikasi superfamily Nuklear Reseptor (NR) dalam subfamily (Shirley, 2009).

Subfamily	Full Name	Subfamily members (Trivial abbreviation)
Subfamily 1		Thyroid hormone receptor - like receptors
<i>Subgroups</i>	Peroxisome proliferator-activated	Peroxisome Proliferator-reseptorActivated Receptor (PPAR)
	Reseptor α,β,γ	Retinoic Acid Receptor (RAR) α,β,γ
	Retinoic Acid Receptors	Retinoid acid receptor-related orphan receptors (ROR) α,β,γ
	Retinoid acid receptor-related receptor orphan	Rev-ErbA (EAR1) α,β
	Rev-ErbA	Thyroid hormone receptor (TR) α,β
	Thyroid hormone receptors	Liver X receptor (LXR) α,β ;
	Farnesoid X receptor (FXR)	
	Vitamin D receptor-like receptors	Vitamin D receptor (VDR);
	Pregnane X receptor (PXR);Constitutive androstane receptor (CAR)	
Subfamily 2		Retinoid X receptor-like receptors
<i>Subgroups</i>	Hepatocyte nuclear factor - 4	Hepatocyte nuclear factor-4 (HNF-4) α,γ
	Retinoid X receptors	Retinoid X receptor (RXR) α,β,γ
	Testicular receptors	Testicular receptor 2,4 (TR2/4)
	Tailless-like receptors	Human homologue of the
	Drosophila tailless Gene (TLX);	Photoreceptor cell-specific nuclearReceptor (PNR)
	Chicken ovalbumin upstream Promoter-transcription factor-like Reseptor	Chicken ovalbumin upstream Promoter-transcription factor (COUP-TF) I, II; V-erbA-related (EAR2)
Subfamily 3		Estrogen receptor-like receptors
<i>Subgroups</i>	Estrogen receptors	Estrogen receptor (ER) α,β
	Estrogen related receptors	Estrogen-related receptor (ERR) α,β,γ
	3-Ketosteroid receptors	Androgen receptor (AR); ProgesteroneReceptor (PR); Glucocorticoid receptor (GR); Mineralocorticoid receptor(MR)
Subfamily 4		Nerve growth factor IB-like receptors
	Nerve Growth factor IB/Nuclear Receptor related/Neuron-derived Orphan receptor	Nerve Growth factor IB (NGF-IB); Nuclear receptor related 1 (NURR1); Neuron-derived orphan receptor 1 (NOR1)
Subfamily 5		Steroidogenic factor-like receptors
	Steroidogenic factor/Liver receptor	Steroidogenic factor 1 (SF1);
	Homolog	Liver receptorhomologue-1 (LHR1)
Subfamily 6		Germ Cell Nuclear factor-like receptors
	Germ cell nuclear factor	Germ Cell nuclear factor(GCNF)
Subfamily 0		Miscellaneous receptors
	Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia critical region/	Dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on
	Small heterodimer partner Smal heterodimer partner (SHP)	chromosome X, gene 1 (DAX);

Pada prinsipnya struktur PPAR mempunyai empat domain fungsional yang telah diidentifikasi yaitu ujung N, DNA *Binding Domain* (DBD), *domain D*, *Ligand Binding Domain* (LBD) atau ujung C (Horvai, et al., 2008).



Gambar 2.4 Skema Representasi dari Domain Struktural PPAR (Horvai, et al., 2008)

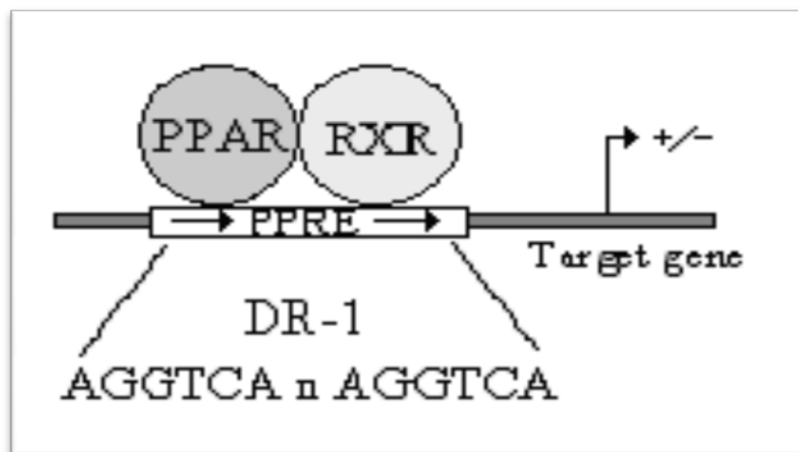
Domain N-terminal A/B berisikan ligan independent yang memiliki fungsi aktivasi 1 (AF-1) yang bertanggung jawab untuk fosforilasi PPAR. DNA pengikat Domain (DBD = DNA Binding Domain) atau domain C berfungsi untuk mempromosikan pengikatan PPAR terhadap respon *Proliferator Peroksisome Elemen* (PPRE) di daerah promotor dari gen target. Domain D adalah domain docking untuk kofaktor sedangkan Domain E/F atau disebut *Ligan Binding Domain* (LBD) adalah domain yang bertanggung jawab atas kekhususan ligan dan aktivasi pengikatan PPAR terhadap PPRE, yang akan meningkatkan ekspresi dari gen yang ditargetkan (Horvai, et al., 2008; Schweitzer, 2009).

2.3.1 Peroksisome Proliferator Activator Reseptor Gamma (PPAR γ)

Peroksisome proliferator activator reseptor gamma (PPAR γ) adalah anggota dari family nuklear reseptor dengan beragam fungsi biologis yang mencakup mediasi diferensiasi adiposit, pengaturan aktivitas monosit, makrofag, anti-inflamasi dan penghambatan proliferasi sel tumor (Li, et al., 2003; Tracey, 2003). PPAR γ juga ditemukan tereksresi dalam beberapa karsinoma, sehingga menimbulkan dugaan bahwa memiliki peranan dalam diferensiasi garis sel kanker dan dalam regulasi siklus sel (Qing, et al., 2009; Philip, 2003). Pada karsinoma sel skuamous kepala dan leher terlihat adanya overekspresi pada PPAR γ . Dimana PPAR γ akan merangsang apoptosis dan menghambat invasi sel tumor pada karsinoma

sel skuamous. Jika PPAR γ meningkat maka apoptosis juga meningkat terutama pada tumor stadium dini (Qing, et al., 2009; Horvai, et al, 2008) PPAR γ pertama kali diidentifikasi sebagai komponen dari suatu *adipocyte differentiation-dependent regulatory factor* (ARF6) yang mengikat ke sel lemak spesifik dari asam lemak adipocyte mengikat protein (AP2) gen (Lim, 2007).

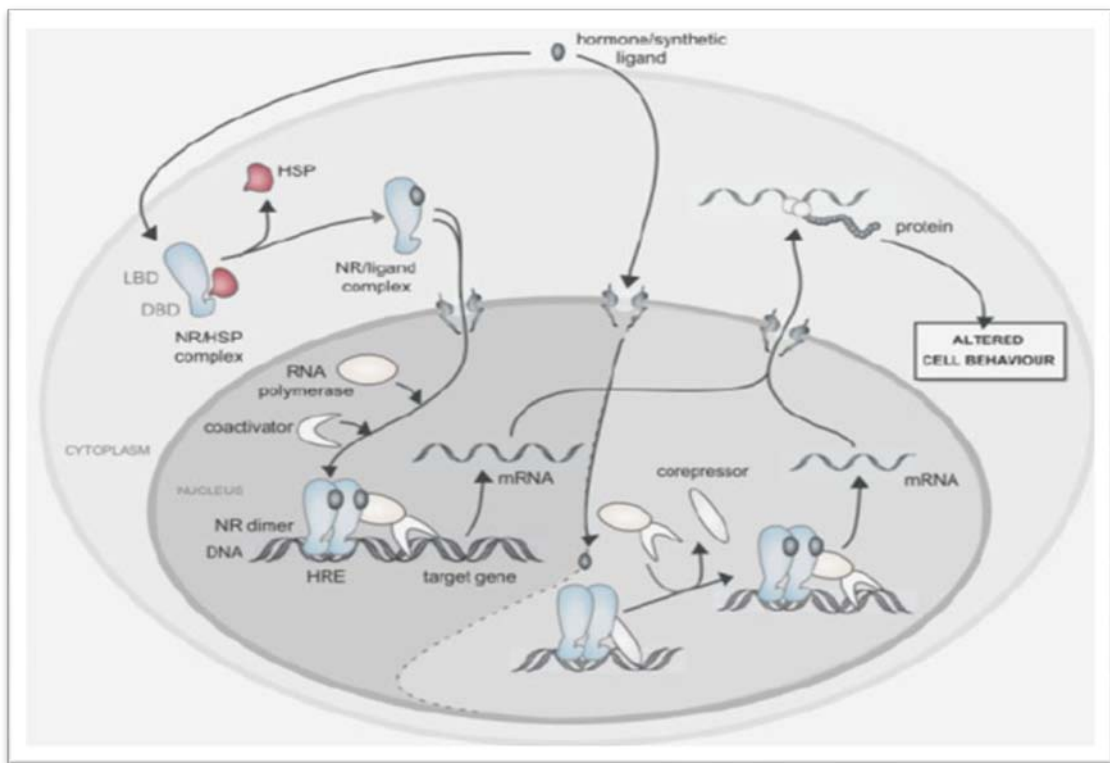
PPAR γ , seperti PPAR lainnya, membentuk heterodimer dengan anggota *subfamily* reseptor nuklear yang lain, yakni *reseptor retinoic X* (RXR), yang merupakan reseptor untuk asam 9-cis-retinoic. Setelah heterodimerisasi dengan RXR, PPAR γ mengikat unsur *proliferator peroksisom reseptor elemen* (PPRE) yang terdapat pada DNA target kemudian pada gilirannya akan mengatur transkripsi gen dan menimbulkan efek biologik. Namun target gen yang memperantairi aktivitas anti kanker dengan aktivitas PPAR γ mekanismenya masih belum jelas (Shirley, 2009; Lim, 2007).



Gambar 2.5 Mekanisme Transkripsi Gen dari PPAR γ .
(Tracey et al., 2003)

PPAR γ berperan sebagai faktor transkripsi setelah membentuk heterodimer dengan *retinoid x reseptor* (RXR) kemudian diaktifkan oleh ikatan dengan ligan spesifik (Shirley, 2009). Ligan yang berbeda mempunyai kemampuan untuk mengambil protein co-aktivator yang berbeda dan akan menimbulkan efek biologi yang berbeda juga. Yang termasuk ligan alami salah satunya yaitu *prostaglandin J2* (PG-J2) dan

sintesis yaitu *thiazolinediones* (TZD). Keduanya adalah ligan PPAR γ dengan aktivitas agonis anti-proliferasi yang telah diidentifikasi. Yang termasuk dalam ligan sintetik TZD adalah *rosiglitazone* (Avandia), *pioglitazone* (Actos), dan *troglitazone* (Rezulin) (Tracey, et al., 2003; Philip, 2003). Ligan sintetik yang baru yaitu *Triterpinoid* (2-cyano-3, 12-divoaleana-1,9-diene-28oic acid) dapat merangsang diferensiasi dan dapat menghambat proliferasi dari berbagai sel kanker dan mempunyai aktivitas anti peradangan. Asam retinoid trans juga telah digunakan sebagai ligan PPAR γ untuk mencegah rekuren kanker karsinoma sel skuamous kepala dan leher (Tracey, et al., 2003; Philip, 2003; Nikitakis, et al., 2002).



Gambar 2.6 Mekanisme kerja ligan pada Nuklear Reseptor (Schweitzer, et al., 2009)

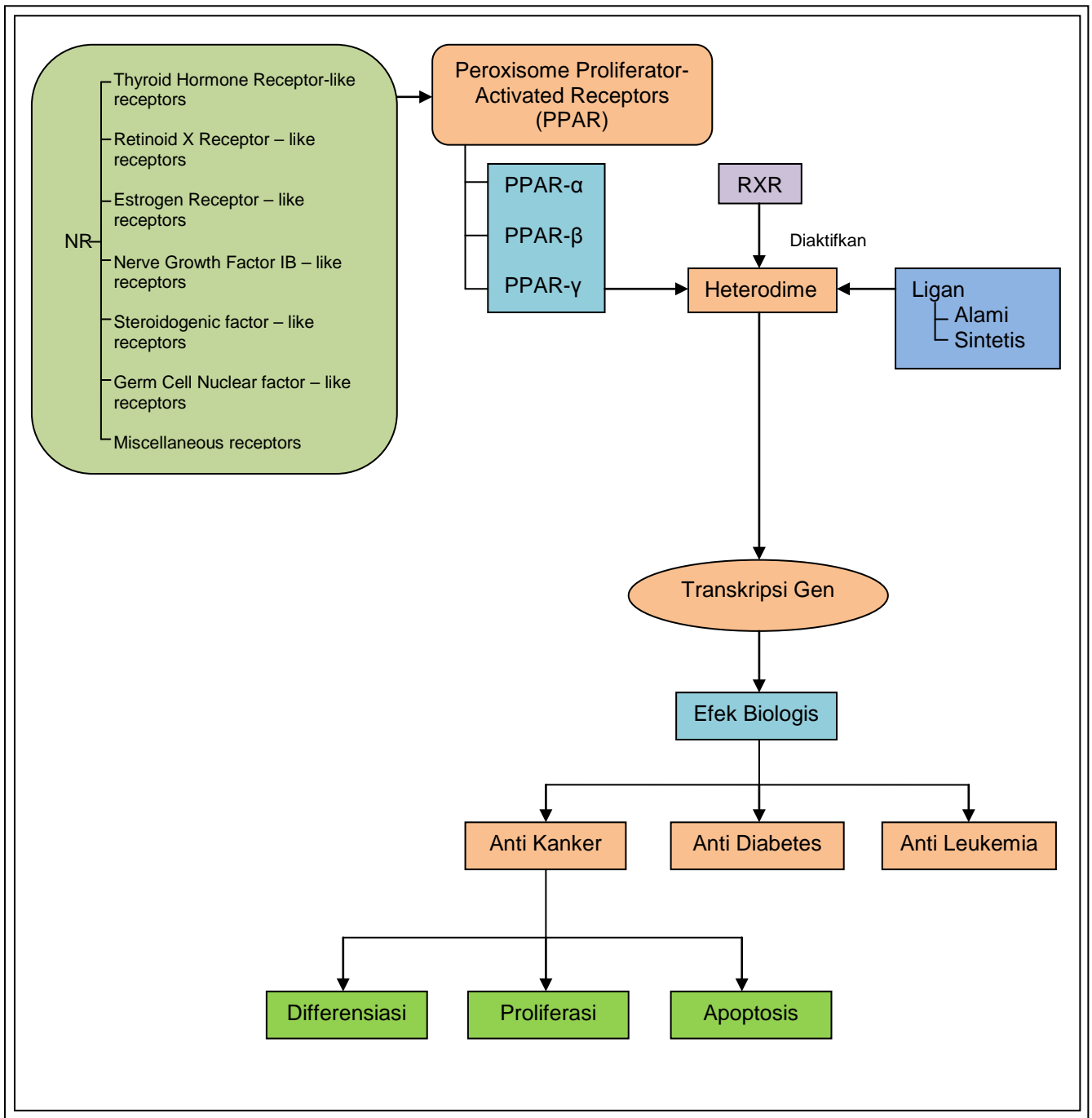
Cara kerja ligan pada nuklear reseptor yang terdapat di sitoplasma. Ligan alami atau ligan sintetik berdifusi melewati membran sel dan berikatan

pada nuklear reseptor. Pengikatan ligan pada nuklear reseptor disitoplasma mencetuskan perubahan. Ligan mengaktifkan heterodimer nuklear reseptor kemudian masuk ke dalam nukleus yang mengambil protein co-aktivator dan RNA polimerase kemudian berikatan di DNA hormon reseptor elemen (HRE) dan mengaktifkan transkripsi gen dan menyebabkan timbul efek biologis (Schweitzer, et al., 2009).

2.3.2 Peran PPAR γ pada Kanker

Nuklear reseptor memodulasi atau merangsang proliferasi, apoptosis, invasi dan migrasi. PPAR dapat menekan pertumbuhan sel kanker pada manusia. Dengan adanya mutasi pada PPAR γ akan mengakibatkan hilangnya ikatan ligan. Ini menunjukkan bahwa pentingnya PPAR γ fungsional yang normal untuk pertumbuhan sel-sel manusia. Salah satu mekanismenya adalah upregulasi tumor oleh agonis PPAR γ . Secara keseluruhan ligan PPAR γ (agonis) telah dinyatakan sebagai antikanker yang potensial dan dapat berfungsi sebagai dasar yang rasional dalam terapi beberapa tumor atau dalam kemopreventif. Data lain menunjukkan bahwa PPAR γ bisa berperan sebagai gen supresor tumor. PPAR γ juga berperanan sebagai faktor transkripsi setelah membentuk heterodimer dengan RXR dan berikatan dengan elemen spesifik. Penelitian ini telah didukung pada in vitro seperti liposarcoma, kanker ovarium, kanker payudara, kanker prostat, kanker kandung kemih, beberapa jenis limfoma B, erytroleukemia, kanker paru-paru, kanker lambung. Oleh karenanya pada saat ini nuklear reseptor lebih diminati sebagai target terapi (Shirley, 2009; Schweitzer, et al., 2009).

Skema superfamily Nuklear Reseptor (NR)(Shirley, 2009)



2.3.3 Ekspresi PPAR γ Pada Karsinoma Nasofaring

Galusca, et al. (2004) melakukan penelitian untuk menilai ekspresi pada karsinoma tiroid papileri. Penelitiannya menunjukkan terdapat proporsi yang tinggi yaitu PPAR γ ($p < 0,05$) yang mengekspresikan PPAR γ .

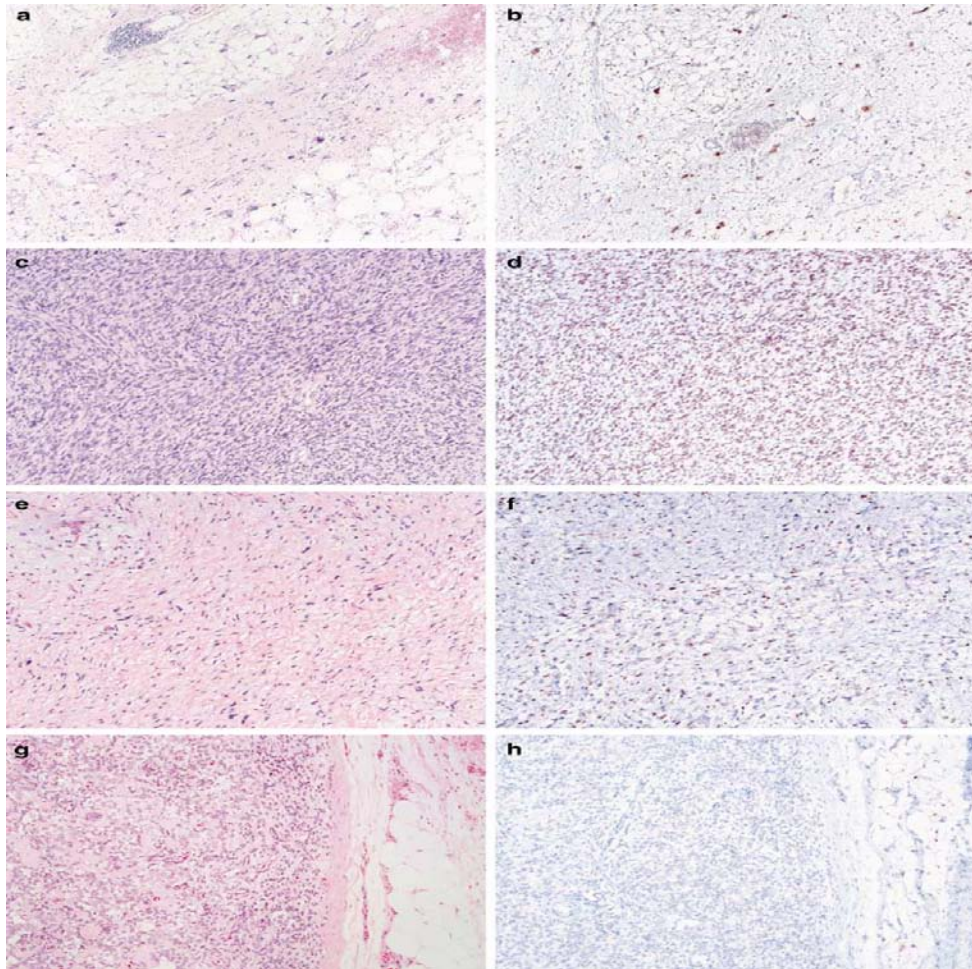
Lacroix, et al.(2004) menilai ekspresi PPAR γ pada karsinoma folikular menunjukkan terdapat 4 (19%) dari 21 karsinoma folikular.

Ekspresi PPAR γ positif 35,3% terdapat pada ukuran tumor primer karsinoma nasofaring T3-T4 dan T1-T2 23,5%-5,9%. Sedangkan pada ukuran kelenjar getah bening karsinoma nasofaring terdapat seluruh N3(64,7%) dan sebagian besar N1 mengekspresikan PPAR γ yang berlebihan tetapi pada N2 lebih banyak yang tidak mengekspresikan PPAR γ atau mengekspresikan PPAR γ dalam jumlah minimal dan pada N0 tidak ada yang mengekspresikan PPAR γ . Ukuran kelenjar getah bening karsinoma nasofaring dengan ekspresi PPAR γ ditemukan adanya hubungan yang signifikan sehingga semakin besar ukuran kelenjar getah bening karsinoma nasofaring maka semakin tinggi ekspresi PPAR γ .

Ekspresi PPAR γ berdasarkan stadium klinis karsinoma nasofaring terdapat overekspresi PPAR γ yang paling banyak ditemukan pada stadium 4(88,2%) dimana hubungan antara stadium klinis karsinoma nasofaring dengan ekspresi PPAR γ didapatkan nilai $p=0,028$. Ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi PPAR γ dengan kelompok stadium klinis. Dimana semakin tinggi stadium karsinoma nasofaring maka ekspresi PPAR γ juga semakin tinggi.

2.4 Penilaian Immunohistokimia PPAR γ

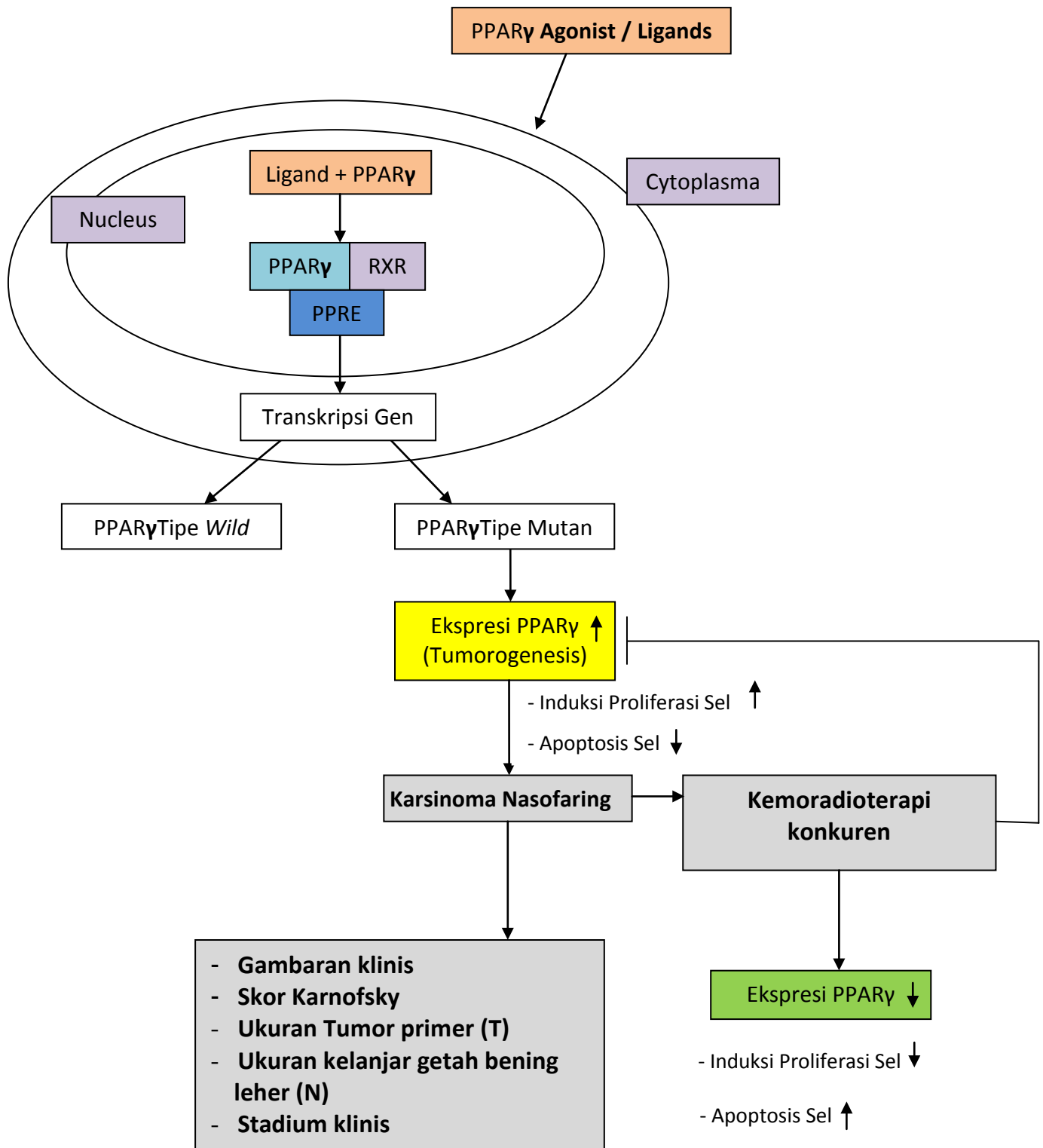
Cara penilaian dengan metode konsensus dan terdiri dari intensitas pewarnaan (0,1,2 atau 3) dan tingkat pewarnaan (0= 0%; 1 =< 10%; 2 = 10-50%; 3 = >50%). Hasil untuk intensitas pewarnaan dan tingkat pewarnaan yang dikalikan untuk memberikan skor PPAR γ pada setiap kasus, sel-sel tersebut dianggap sebagai PPAR γ positif (skor ≥ 4 dari 9) (Horvai, 2008).



Gambar 2.7 Pewarnaan ImmunohistokimiaPPAR γ (Horvai, 2008).

Pada gambar di atas menunjukkan pewarnaan PPAR γ (A-D) kuat, (intensitas: 3 dari 3), (E-F) sedang (intensitas: 2 dari 3) dan (G-H) lemah (intensitas:1 dari 3). Pewarnaan PPAR γ ini dijumpai pada inti sel kanker dimana ekspresi PPAR γ tinggi, pembesaran asli: 400 x(Horvai, 2008;Terashita, et al; 2002).

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.8 Kerangka konsep

= Variabel yang diteliti