

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma atau kanker merupakan penyebab utama kematian dan penghambat untuk peningkatan harapan hidup di setiap negara di seluruh dunia. Masalah insidensi dan mortalitas keganasan meningkat dengan cepat di seluruh dunia, hal ini disebabkan oleh penuaan dan pertumbuhan populasi yang disertai dengan perubahan faktor risiko utama karsinoma, beberapa diantaranya berhubungan dengan perkembangan sosial ekonomi.¹ Karsinoma nasofaring adalah tumor ganas sel skuamosa yang terjadi di daerah perbatasan epitel nasofaring dimana epitel kubus beralih menjadi epitel skuamosa dengan tingkat kelangsungan hidup yang rendah dan prevalensi yang terus meningkat terutama pada wilayah endemik.²⁻⁴ Menurut *World Health Organization* (WHO), ada tiga subtipe patologis dari karsinoma nasofaring yaitu, *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) tipe skuamosa *keratinizing*, skuamosa *non-keratinizing*, dan basaloid skuamosa. Adapun sinonim SCC *keratinizing* (WHO grade 1), *non-keratinizing* (WHO grade 2), dan *undifferentiated* (WHO grade 3).^{5,6} Tipe non-keratinisasi merupakan sebagian besar kasus di daerah endemik (>95%) dan berkaitan erat dengan infeksi Epstein-Barr Virus (EBV).⁶

Di antara kanker kepala dan leher, kanker nasofaring merupakan salah satu kanker yang paling umum terjadi, diperkirakan terjadi di banyak belahan dunia, terjadi pada 1 dari 100.000 orang per tahun, dengan kejadian seragam berdasarkan usia dan jenis kelamin.⁷ Menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2018, ada sekitar 129.000 kasus baru karsinoma nasofaring. Angka kejadian KNF pada laki-laki adalah 4,51/100.000, yaitu 2,32 kali lebih tinggi dibandingkan wanita, dengan angka kematian di Cina adalah 1,77/100.000.³ Karsinoma nasofaring memiliki karakteristik distribusi yang berbeda di seluruh dunia, dianggap endemik di wilayah Cina selatan dengan tingkat kejadian 15-50/100.000 penduduk, dan juga di Indonesia, Malaysia, serta Asia Tenggara.² Insidensi KNF terbanyak kelima setelah kanker payudara, serviks, paru, dan hepar.⁸ Di Sumatera Barat, dari data di RSUP Dr.M.

Djamil dilaporkan KNF merupakan tumor ganas paling sering pada daerah kepala dan leher. Selama tahun 2018-2020, terdapat 245 pasien terdiagnosis KNF yang terdaftar sebagai kasus baru atau pasien yang datang untuk pemeriksaan rutin. Pasien laki-laki lebih banyak.⁹ Distribusi yang tidak merata mendorong berbagai penelitian mencari faktor risiko dari KNF, didapatkan hubungan KNF dengan infeksi EBV, genetik dari host, dan faktor lingkungan. Gejala pada KNF pada awalnya sering asimtomatik, sehingga sulit untuk melakukan deteksi dini. Kasus KNF sering ditemukan secara insidental, atau diagnosis setelah stadium lanjut, sehingga memengaruhi tatalaksana, respon terapi, dan prognosis pada pasien.⁶

Penatalaksanaan KNF terutama bergantung pada stadium. KNF yang tidak metastasis, radioterapi adalah strategi pengobatan utama. Pada KNF yang metastasis dan rekuren, kemoradioterapi dan terapi sistemik adalah modalitas terapi saat ini. Namun, lebih dari 20% pasien dengan KNF mengalami metastasis jauh atau rekuren setelah pengobatan awal, sehingga menghasilkan prognosis yang buruk. Resistensi radioterapi adalah penyebab utama rekuren dan metastasis jauh. Oleh karena itu, perlu dicari faktor risiko dan biomarker prognostik KNF untuk mengidentifikasi dan meningkatkan tingkat keberhasilan pengobatan.³ Penanda prognostik, seperti sistem penentuan stadium *Tumor-Node-Metastasis* (TNM) dan muatan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) EBV, banyak digunakan untuk prognosis dan perencanaan penatalaksanaan klinis pasien KNF.¹⁰ Namun, parameter ini tidak selalu menggambarkan prognosis pasien. Sehingga dibutuhkan marker tambahan untuk membantu menentukan prognostik yang lebih valid untuk KNF.^{3,10,11}

Radioterapi merupakan modalitas utama pada penatalaksanaan KNF. Radioterapi bekerja dengan cara merusak untai DNA sel tumor untuk langsung membunuh sel tumor atau membuatnya kehilangan kemampuan proliferasi yang tidak terkontrol. Namun, peningkatan ukuran tumor, penurunan oksigen, dan disregulasi berbagai gen dapat menyebabkan toleransi sel tumor terhadap radiasi, sehingga mengurangi sensitivitas, yang berakibat resistensi terhadap radioterapi. Kombinasi pengobatan menunjukkan tingkat penekanan proliferasi, apoptosis, dan penghentian fase G2/mitosis yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan radioterapi saja.^{12,13}

Penilaian tumor pasca terapi menjadi hal yang penting dalam evaluasi klinis terapi kanker. Terdapat kriteria respon tumor yang telah distandardisasi diantaranya yaitu kriteria WHO sebagai kriteria respon tumor dan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versi 1.1.¹⁴ Respon terapi pada kedua kriteria ini akan dikelompokkan menjadi 4 kategori yaitu *complete response* (CR), *partial response* (PR), *stable disease* (SD), dan *progressive disease* (PD) dengan definisi pada kategori berbeda di masing-masing kriteria.^{14,15} Diantara kedua kriteria tersebut, RSUP Dr. M. Djamil Padang menggunakan kriteria WHO dalam menilai respon tumor setelah diterapi.⁹

Hubungan antara radiosensitivitas dan proliferasi sel bersifat kompleks dan polanya bergantung pada fase dan siklus sel, frekuensi mitosis, dan periode interfase. Sel mitosis frekuensi tinggi (fase interfase pendek) memiliki periode pemulihan yang lebih singkat sebelum fase mitosis berikutnya setelah paparan radiasi. Demikian pula sel-sel tumor yang berproliferasi tinggi umumnya lebih radiosensitif dibandingkan dengan sel-sel tumor yang tingkat proliferasinya rendah, karena mereka lebih rentan mati akibat efek radiasi. Faktor lain yang mempengaruhi pola tersebut adalah kejadian histologis, fraksi pertumbuhan dan sel tumor mati spontan.¹⁶ Perubahan pada parameter biomolekuler pada setiap siklus sel akan dapat mempengaruhi proliferasi sel yang berdampak pada respon terapi.

Ciri khas sel karsinoma yaitu mempertahankan pensinyalan proliferasi yang menyebabkan proliferasi cepat dan menjadi tidak terkontrol, dan penanda keganasan yang dapat memberikan prognosis bagi pasien.^{10,17} Hal ini terjadi karena mutasi gen yang mengubah sistem metabolisme seluler sel tumor.^{4,10} Prognosis pada pasien karsinoma nasofaring ini beragam, bahkan pada pasien dengan stadium klinis yang sama.^{18,19} Hal ini menunjukkan bahwa klasifikasi stadium saja masih tidak akurat untuk memprediksi prognosis karsinoma nasofaring.²⁰ Ki67 merupakan salah satu penanda proliferasi paling umum yang dapat dideteksi dalam inti sel selama semua fase siklus sel (G1, S, G2, dan mitosis), kecuali pada fase istirahat. Ki67 adalah protein inti sel sebagai penanda proliferasi sel.²¹ Sejak penemuan protein Ki67, sudah diperkenalkan

secara luas. Banyak kanker yang terkait dengan peningkatan ekspresi Ki67 di sel kanker.²²

Penanda proliferasi dalam pemeriksaan histopatologis adalah antigen Ki67 yang terdeteksi oleh pemeriksaan imunohistokimia (IHK) pada jaringan tumor.¹⁷ Ki67 memiliki keunggulan, yaitu Ki67 stabil dan tidak dapat dipengaruhi secara signifikan oleh status imunologis pasien. Jika dibandingkan dengan penanda hematologi berasal dari indeks berbasis darah yang dapat dipengaruhi seperti peradangan kronis dan kondisi gizi yang bukan hanya oleh kanker, jadi Ki67 lebih stabil dan dapat menggambarkan profil tumor tanpa banyak bias dari luar.¹⁰ Ekspresi Ki67 telah diteliti sebelumnya pada keganasan pada bagian kepala dan leher misalnya pada kelenjar saliva intra oral, karsinoma sel skuamosa esofagus, tumor otak, meningioma, dan keganasan pada hipofaring dan laring.²³ Adapun penelitian lain mengenai ekspresi Ki67 pada berbagai keganasan lain diluar kepala dan leher telah diamati pula pada kanker ovarium, serviks, payudara, paru, dan pada saluran empedu serta kandung empedu.²⁴

Ekspresi Ki67 juga diamati pada berbagai jenis keganasan lainnya diluar regio kepala dan leher. Pada kanker paru, ekspresi Ki67 yang tinggi merupakan faktor prognostik pada tipe *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan adenokarsinoma paru. Selain dapat memprediksi efektivitas kemoterapi pada NSCLC, ekspresi Ki67 yang tinggi juga dapat menjadi indikator memendeknya waktu *Progression-Free Survival* (PFS).²⁵ Pada kanker payudara, Ki67 telah terbukti menjadi prediktor independen dan dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pada semua subtype kanker payudara dan membantu memprediksi efektivitas serta respon terhadap terapi.²⁶⁻²⁸ Menurut penelitian Fasching²⁷, secara independen meningkatkan prediksi respon terapi dan prognosis pada sekelompok pasien kanker payudara yang menerima pengobatan neoadjuvan. Karena nilai rata-rata Ki67 pada pasien kanker payudara sangat tinggi, maka dapat dihipotesiskan bahwa *cut off* berada pada rentang yang tinggi sehingga prognosinya lebih baik dibandingkan pada pasien dengan nilai Ki67 yang lebih rendah. Akan tetapi, menurut penelitian Lindsay²⁹, ekspresi Ki67 dianalisis pada pasien kanker prostat sebelumnya dan setelah pengobatan dengan hasil tidak ada perbedaan

dalam proporsi pasien yang positif Ki67. Pada kanker kolorektal, ekspresi Ki67 yang tinggi (>50%) dikaitkan dengan *Disease-Free Survival* (DFS) pada pasien pasca operasi yang menerima kemoterapi adjuvan, tetapi tidak pada pasien pasca operasi tanpa kemoterapi adjuvan.³⁰

Pada KNF, pasien dengan ekspresi Ki67 yang tinggi memiliki tingkat kelangsungan hidup 2 tahun lebih singkat dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi Ki67 rendah.³¹ Pada penelitian Eriza et al⁴, korelasi ekspresi Ki67 terhadap kejadian metastasis KNF di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tidak mempunyai hubungan, namun korelasi ekspresi Ki67 dengan hasil histopatologi mempunyai korelasi yang signifikan. Menurut penelitian Wei et al³, ditemukan bahwa peningkatan ekspresi Ki67 pada jaringan KNF secara signifikan terkait dengan metastasis limfatik dan penentuan stadium TNM. Pada penelitian Cahyanur³¹, tingkat ekspresi Ki67 menunjukkan bahwa tidak dikaitkan secara signifikan dengan gambaran klinisopatologis dan Ki67 tidak ada bergantung pada prognosis buruk pada KNF stadium lanjut. karsinoma kelenjar saliva minor intraoral, peningkatan ekspresi Ki67 dikaitkan dengan *survival* dan *clinical outcome* yang buruk.^{10,32} Ekspresi Ki67 juga dikaitkan dengan agresivitas tumor pada keganasan hipofaring dan laring.²³

Ekspresi Ki67 yang rendah hingga sedang adalah biomarker untuk memprediksi respon kemoterapi neoadjuvan dan tingkat kelangsungan hidup dibandingkan dengan ekspresi Ki67 yang tinggi. Sebuah studi sebelumnya menentukan bahwa Ki67 bisa digunakan untuk memprediksi respon neoadjuvan kemoterapi yang baik dengan nilai *cut off* untuk ekspresi Ki67 adalah 25%. Nilai ekspresi Ki67 yang lebih dari 25% dapat digunakan sebagai prediktor respon kemoterapi neoadjuvan yang lebih buruk.²² Penanda proliferasi, Ki67 telah diusulkan sebagai cara untuk memilih pasien kemoterapi dengan *cut off* Ki67 sebesar 10%.³³ Ki67 telah banyak diteliti sebagai indikator prognostik untuk menentukan tingkat *survival* dan respon terapi pada berbagai jenis kanker. Hal ini dikarenakan respon terapi dipengaruhi oleh faktor biologis sel, seperti kemampuan proliferasi dan kematian sel.²¹ Berbagai penelitian melaporkan nilai prognostik Ki67 pada pasien KNF, namun, hasilnya ada perbedaan.^{10,24}

Berdasarkan uraian diatas, saat ini belum ada penelitian hubungan antara Ki67 dengan respon terapi pada KNF stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Ki67 dengan respon terapi (*clinical outcome*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah bagaimana hubungan ekspresi Ki67 dengan respon terapi pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi Ki67 dengan respon terapi pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui ekspresi Ki67 pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2.2 Mengetahui respon terapi pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2.3 Mengetahui hubungan ekspresi Ki67 dengan respon terapi pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait hubungan ekspresi Ki67 dengan respon terapi pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi dan klinisi medis mengenai hubungan ekspresi Ki67 dengan respon terapi pasien karsinoma nasofaring stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

