

Tinjauan Pustaka

Peran Ki67 pada Karsinoma Nasofaring

Tika Hakikah¹, Sukri Rahman¹, Hirowati Ali²

1) Departemen THT-KL Fakultas Keokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang 2).
Departemen Biokimia Fakultas Keokteran Universitas Andalas

ABSTRAK

Latar Belakang: Pendahuluan: Karsinoma nasofaring memiliki rekurensi atau metastasis jauh, yang menandakan suatu adanya aktifitas sel yaitu proliferasi sel. Penilaian adanya suatu proliferasi sel memerlukan biomarker, salah satunya Ki67 yang sampai saat ini sudah dikenal baik sebagai penanda proliferasi sel. **Tujuan:** Mengetahui peran Ki67 pada karsinoma nasofaring. **Tinjauan Pustaka:** Karsinoma nasofaring adalah tumor ganas sel skuamosa yang terjadi di daerah perbatasan epitel nasofaring dimana epitel kubus beralih menjadi epitel skuamosa. Pada stadium dini tidak mudah dideteksi karena secara anatomis terletak jauh di dalam kepala. Ki67 berhubungan erat dengan mitosis dan aktivitas proliferasi tumor ganas serta kinerja pengobatan kanker nasofaring. **Kesimpulan:** Ekspresi Ki67 yang tinggi merupakan penanda untuk prognosis buruk pada karsinoma nasofaring.

Kata kunci: Karsinoma nasofaring, proliferasi sel, Ki67, prognosis

ABSTRACT

Background: Introduction: Nasopharyngeal carcinoma has recurrence or distant metastasis, which indicates a cell activity, namely cell proliferation. Assessment of the presence of a cell proliferation requires biomarkers, one of which is Ki67 which has been established as a marker of cell proliferation. **Objective:** To determine the role of Ki67 in nasopharyngeal carcinoma. **Literature Review:** Nasopharyngeal carcinoma is a malignant squamous cell tumor that occurs in the border area of the nasopharyngeal epithelium where the cuboidal epithelium turns into the squamous epithelium. At an early stage, it is difficult to detect because it is anatomically located deep in the head. Ki67 is closely related to the mitotic and proliferative activity of malignant tumors and the treatment performance of nasopharyngeal carcinoma. **Conclusion:** High Ki67 expression is a marker for poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, cell proliferation, Ki67, prognosis

Korespondensi

Tika Hakikah, Departemen THT-KL Fakultas Keokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang
Email: tikahakikah20@gmail.com

Article Information

Received: November 18, 2024

Available online: December 1, 2024

PENDAHULUAN

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 karena penuaan dan pertumbuhan populasi disertai dengan perubahan faktor risiko utama karsinoma, beberapa diantaranya berhubungan dengan perkembangan sosial ekonomi.¹ 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 karena penuaan dan pertumbuhan populasi 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.² Karsinoma nasofaring merupakan kanker kepala leher

dengan tingkat kelangsungan hidup yang rendah dan insidensi yang tinggi di daerah endemik.³

Karsinoma nasofaring merupakan salah satu kanker yang paling umum dan menempati insidensi tertinggi di Cina dan Asia Tenggara.⁴ Kejadian kasus baru karsinoma nasofaring berdasarkan GLOBOCAN 2020 sekitar 133.354 orang dengan angka kematian 80.008 orang.⁵ Di Cina Selatan didapatkan angka kejadian karsinoma nasofaring lebih dari 10/10.000 orang per tahunnya.^{6,7} Penyebab pasti karsinoma nasofaring sampai saat ini masih belum jelas, namun kerentanan genetik, faktor lingkungan, dan infeksi virus dianggap sebagai penyebab pada karsinoma nasofaring.^{3,6} Karsinoma nasofaring stadium dini tidak mudah dideteksi karena secara anatomis terletak jauh di dalam kepala.⁶

Karsinoma nasofaring sensitif terhadap radioterapi, tetapi prognosinya masih buruk, hal ini disebabkan oleh kecenderungan sel karsinoma untuk rekurensi atau metastasis jauh.^{3,8,9} Ciri khas sel karsinoma yaitu mempertahankan pensinyalan proliferasi yang menyebabkan proliferasi menjadi tidak terkontrol. Hal ini terjadi karena mutasi gen yang mengubah sistem metabolisme seluler sel tumor.^{2,10} Selain itu, prognosis pada pasien karsinoma nasofaring ini beragam, bahkan pada pasien dengan stadium klinis yang sama.^{4,11} Hal ini menunjukkan bahwa klasifikasi stadium saja masih tidak akurat untuk memprediksi prognosis karsinoma nasofaring.¹² Oleh karena itu, penting adanya biomarker yang berhubungan dengan prognosis karsinoma nasofaring.^{3,8,9}

Studi klinis menunjukkan bahwa ekspresi Ki67 terkait erat dengan prognosis karsinoma nasofaring.⁴ Seperti penelitian yang dilakukan oleh Erika et al,² dimana penelitian dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dengan

kelompok karsinoma nasofaring. Hasil penelitian didapatkan bahwa ekspresi Ki67 lebih tinggi daripada kelompok kontrol ($p < 0,01$).² Nugroho et al,¹² juga melakukan penelitian dengan menghubungkan pembesaran kelenjar getah bening (KGB) servikal dengan ekspresi Ki67, dimana pembesaran KGB servikal merupakan salah satu indikator prognosis pada karsinoma nasofaring. Dalam penelitian tersebut 33 dari 35 pasien (94,29%) karsinoma nasofaring memiliki ekspresi Ki67 yang positif dan terdapat pembesaran KGB servikal pada sebagian besar pasien ($p = 0,0001$ dan $r = 0,758$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan dan korelasi yang kuat antara ekspresi Ki67 dengan pembesaran KGB servikal, sehingga diharapkan bahwa ekspresi Ki67 bisa menjadi alternatif untuk menentukan prognosis pasien. Tetapi, pada penelitian yang dilakukan oleh Zhaohui Shi et al,⁸ didapatkan ekspresi Ki67 yang tinggi tidak berkorelasi secara signifikan dengan jenis kelamin, usia, stadium KGB, atau tipe histologis, tetapi menunjukkan bahwa ekspresi Ki67 yang tinggi merupakan penanda yang signifikan untuk prognosis buruk pada pasien dengan karsinoma nasofaring.¹²

Dalam beberapa tahun terakhir, karena peningkatan terapi radiasi, kelangsungan hidup 3 tahun angka penderita karsinoma nasofaring bisa mencapai $>90\%$ sedangkan 5 tahun bisa 78% .⁶ Penelitian dari Hong Kong dengan lebih dari 2600 pasien menunjukkan tingkat kekambuhan metastasis dalam 5 tahun sebesar 19% .¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Jiping Zhang et al,⁶ ekspresi Ki67 positif yang lebih tinggi ditemukan pada jaringan yang diperoleh dari pasien dengan metastasis jauh, pasien dengan Ki67 positif memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih rendah. Ki67 direkomendasikan sebagai

indeks yang berguna untuk prognostik pada pasien dengan karsinoma nasofaring. Oleh karena itu, penelitian masih perlu dilakukan untuk menentukan nilai prognosis karsinoma nasofaring menggunakan ekspresi Ki67 lebih lanjut.¹²

TINJAUAN PUSTAKA

Anatomi Nasofaring

Nasofaring merupakan saluran tubular sempit dibelakang rongga hidung, memiliki ruang seperti kotak ukuran 1,5 inci di setiap tepi.^{9,14} Nasofaring merupakan bagian superior faring, batas inferior yaitu bagian bawah palatum mole, anterior berhubungan dengan kavum nasal melalui koana posterior, batas superior dibentuk oleh sinus sfenoid dan memanjang menjadi dinding posterior yang dibentuk oleh tulang klivus.^{13,14} Kartilago tuba eustachius membuka pada kedua dinding lateral nasofaring. Resesus yang meluas secara posterolateral dari dinding lateral dinding posterior disebut dengan fossa Rosenmuller.¹³

Epidemiologi

Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* pada tahun 2018 diperkirakan sekitar 129.000 kasus baru karsinoma nasofaring, dimana hanya 0,7% dari semua kanker yang didiagnosis pada tahun 2018.¹⁵ GLOBOCAN 2020 mengestimasi kasus baru karsinoma nasofaring yaitu sekitar 133.354 orang (0,7%) dengan angka kematian 80.008 orang (0,8%).⁵ Insidensi karsinoma nasofaring secara geografis relatif lebih tinggi di Asia Tenggara dan rendah di negara Barat.¹⁰ Insidensi karsinoma nasofaring di Amerika Serikat berkisar 0,5 – 2 per 105 penduduk. Insidensi tahunan di Cina Selatan sekitar 30 – 80 per 100.000.¹⁶ Berdasarkan data Infodatin Karsinoma 2019, karsinoma nasofaring termasuk dalam 10 besar dengan

proporsi kasus terbanyak. Karsinoma nasofaring menempati urutan ke enam dengan proporsi kasus sebanyak 5,92%.¹⁷ Karsinoma nasofaring merupakan peringkat pertama untuk karsinoma pada bagian kepala dan leher.² Di Indonesia, karsinoma nasofaring menempati urutan kelima kanker terbanyak dan merupakan tumor ganas kepala dan leher paling utama yaitu sekitar 60%, diikuti oleh tumor ganas rongga hidung dan sinus paranasal, tumor laring maligna, dan tumor tonsillar maligna.¹⁸ Insidensi karsinoma nasofaring di Indonesia sekitar 6,3 per 100.000 populasi atau sekitar 12.000 kasus baru setiap tahun.²

Insidensi karsinoma nasofaring lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan.^{15,19} Proporsi karsinoma nasofaring pada laki-laki menempati urutan ke empat paling banyak sekitar 10,44%.¹⁷ Rasio laki-laki dan perempuan yaitu 2-3:1.²⁰ Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi pada laki-laki lebih tinggi yaitu sekitar 96.371 kasus sedangkan pada wanita sekitar 36.983 kasus. Angka kematian pada laki-laki dan perempuan secara berturut-turut yaitu 58.094 kasus dan 21.914 kasus.⁵ Karsinoma nasofaring rata-rata terjadi pada usia 25 – 60 tahun dan prevalensinya meningkat seiring dengan peningkatan usia.^{11,13,20} Sebaran umur penderita karsinoma nasofaring dari 17 sampai 75 tahun dengan insiden puncak pada umur 41- 65 tahun di RSUP dr.M.Djamil Padang.²¹

Karsinoma non-keratinisasi, terutama jenis non-keratinisasi yang tidak berdiferensiasi baik merupakan jenis patologi terbanyak yang ditemui (>95%) dan sebagian besar dikaitkan dengan infeksi *Epstein-Barr Virus* (EBV).^{7,15}

Faktor Risiko dan Etiopatogenesis

Paparan lingkungan termasuk konsumsi ikan asin, merokok, kurang konsumsi buah dan sayur, konsumsi makanan cepat saji, riwayat penyakit

pernapasan kronik, memiliki riwayat keluarga dengan karsinoma nasofaring, dan adanya peran genetik berupa beberapa alel *Human Leukocyte Antigen* (HLA), serta polimorfisme genetik pada sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), CYP2A6, *glutathione S-transferase* M1(GSTM1), dan GSTT1 dianggap menjadi faktor risiko.^{9,11,22} Beberapa temuan menyatakan keturunan pertama dengan riwayat keluarga adanya karsinoma nasofaring lebih berisiko dibandingkan tanpa riwayat keluarga dengan *odds ratio* berkisar dari 2 hingga 20.^{20,22}

Faktor genetik mempengaruhi karsinoma nasofaring secara signifikan.⁹ Gen HLA yang berada pada kromosom 6p21 dianggap sebagai lokus mayor untuk risiko karsinoma nasofaring.¹⁵ Gen HLA dalam patogenesis karsinoma nasofaring akan meningkatkan risiko 2-3 kali lipat pada populasi Cina dan Asia yang berisiko tinggi lainnya dikaitkan dengan gen HLA-A2-B46 dan B17.²²

Salah satu unsur yang memediasi perilaku biologis karsinoma nasofaring termasuk karsinogenesis adalah perubahan intraseluler sinyal kompartemen. Jalur pensinyalan sangat penting untuk kelangsungan hidup sel, pertumbuhan dan metastasis.²³

Stadium

Klasifikasi stadium karsinoma nasofaring didasarkan pada klasifikasi T (tumor primer), N (nodul/KGB regional), dan M (metastasis) atau TMN yang dikembangkan bersama *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *Union for International Cancer Control* (UICC).^{13,24} Sistem ini telah diperbarui dari edisi 7 tahun 2009 ke edisi 8 tahun 2016.¹⁵

Gejala Klinis

Karsinoma fase awal memberikan gejala yang minimal sehingga sering diabaikan pasien dan tidak terdeteksi saat

pemeriksaan. Gejala klinis biasanya terdeteksi saat stadium lanjut.^{9,22} Gejala dan tanda klinis karsinoma nasofaring berhubungan dengan luasnya penyakit primer dan anatomi pada daerah yang terlibat.^{13,25} Gejala dan tanda karsinoma nasofaring dibagi menjadi 4 yaitu hidung, otologi, servikal, dan neurologi. Tanda dan gejala karsinoma nasofaring berupa massa pada leher, epistaksis, obstruksi dan sekret nasal, sakit kepala, penglihatan ganda, dan gejala yang tidak spesifik lainnya.^{2,13,22} Sekitar 50% pasien memiliki gejala hidung, keluhan yang paling sering berupa sekret hidung berupa darah atau *post-nasal drip*. Jika tumor besar akan menutupi koana posterior dengan gejala hidung tersumbat. Selain itu, pasien juga mengeluh kakosmia atau bau darah karena perdarahan dari tumor. Pasien karsinoma nasofaring yang memiliki gejala telinga sekitar 30-40% disebabkan oleh disfungsi tuba eustachius karena invasi tumor. Keluhan yang sering dialami pasien berupa penurunan pendengaran ipsilateral, tinnitus, dan sensasi telinga terasa penuh.¹³

Diagnosis

Diagnosis pada karsinoma nasofaring cukup sulit karena sifatnya yang non-spesifik dari gejala klinis awal, serta kesulitan dalam memvisualisasikan nasofaring sehingga menyebabkan terlambatnya diagnosis.²⁶ Oleh karena itu, pentingnya anamnesis dan pemeriksaan fisik yang tepat untuk dapat mendiagnosis karsinoma nasofaring. Pemeriksaan nasofaring pertama kali dilakukan dengan pemeriksaan nasofaringoskopi indirek, diikuti dengan nasofaringoskopi direk (endoskopi fiberoptik).^{11,22}

Jika tumor yang dicurigai tidak tampak pada pemeriksaan endoskopi maka harus dilakukan pemeriksaan radiologi, seperti *Computerized Tomography Scan* (CT-Scan), *Magnetic Resonance Imaging*

(MRI), *Ultrasonography* (USG) abdomen, rontgen toraks, *bone scan* juga dapat dilakukan untuk melihat metastasis ke tulang.^{11,22}

Biopsi harus dilakukan kecurigaan pertumbuhan massa pada nasofaring.²² Diagnosis pasti didasarkan pada pemeriksaan patologi anatomi dari biopsi nasofaring, bukan dari biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH).^{11,19} Secara histologis, karsinoma nasofaring awalnya dikelompokkan oleh *World Health Organization* (WHO) menjadi 3 kelompok yaitu karsinoma sel skuamosa keratinisasi berdiferensiasi baik (WHO tipe 1), karsinoma non-keratinisasi (WHO tipe 2), dan karsinoma tidak terdiferensiasi (WHO tipe 3). Lalu klasifikasi ini direvisi menjadi 2 tipe sel skuamosa keratinisasi dan non keratinisasi yang dibagi lagi menjadi terdiferensiasi dan tidak terdiferensiasi.^{11,13,24}

Pemeriksaan penunjang lain yang bisa dilakukan yaitu kombinasi antibodi IgA yang melawan EBNA1/IgA dan *Viral Capsid Antigen* (VCA/IgA) menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent assay* (ELISA) yang memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif yang lebih tinggi. Diagnosis karsinoma nasofaring lebih sering ditemukan pada stadium lanjut (stadium III dan IV) sekitar 70%.²²

Tatalaksana

Pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dalam onkologi merekomendasikan jenis pengobatan untuk karsinoma nasofaring, dimana pasien dengan stadium I dan stadium II menerima *definitive radiation* (RT) ke lesi utama dan radiasi selektif ke leher. Pada pasien karsinoma nasofaring dengan metastasis jauh, diinstruksikan untuk menerima kemoterapi di awal dan dilanjutkan dengan RT. Sedangkan untuk pasien yang tidak

masuk dalam kategori diatas, diinstruksikan untuk menerima *Concurrent Chemoradiation Therapy* (CCRT), diikuti kemoterapi dengan diseksi leher untuk lesi nodus residual. Berdasarkan NCCN 2015, karsinoma nasofaring stadium II-IVB dapat menerima CCRT saja, *Induction Chemotherapy* (IC) diikuti CCRT, dan/atau CCRT diikuti oleh *adjuvant Chemotherapy* (AC), sedangkan pasien dengan metastasis jauh dapat menerima CCRT atau kemoterapi diikuti oleh RT adjuvan atau kemoradiasi.^{16,24}

Komplikasi

Karsinoma nasofaring berada ditempat yang tidak terlihat, sehingga memiliki angka metastasis yang tinggi.²² Kontrol rutin dianjurkan untuk melihat kondisi apakah terdapat komplikasi atau tidak. Pada tahun pertama, kontrol dilakukan setiap 1-3 bulan. Pada tahun ke 2, kontrol dilakukan setiap 2-6 bulan. Pada tahun ke 3 setiap 4-8 bulan dan setelah >5 tahun setiap 12 bulan. *Follow-up* imaging terapi kuratif dilakukan minimal 3 bulan setelah terapi, pemeriksaan terkait seperti MRI atau *bone scan*.¹¹ Komplikasi nasofaring dapat terjadi selama pengobatan. Menurut Suarez dalam Alsafadi et al, pada pasien yang mendapatkan radioterapi dan *radiosurgery* bisa menimbulkan beberapa komplikasi, seperti : nekrosis nasofaring, nekrosis lobus temporal, kelumpuhan saraf kranial, dan edema serebral terutama pada pasien dengan rekurensi.⁹

Prognosis

Prognosis tidak dapat diprediksi hanya dari sistem klasifikasi berdasarkan anatomi saja, tetapi penggabungan faktor klinis dan penanda molekuler akan menghasilkan prediksi kelangsungan hidup lebih baik.¹⁵ Prognosis pada pasien karsinoma nasofaring ini beragam, bahkan pada pasien dengan stadium klinis yang

sama.^{4,11} Hal ini dikaitkan dengan karakteristik biologis yang spesifik dari tumor, seperti radiosensitif dan proliferaif tumor.⁴

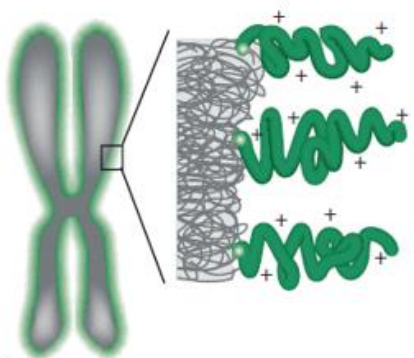
Tingkat proliferasi sel tumor merupakan faktor penting dalam menentukan prognosis berbagai keganasan.²⁷ Proliferasi yang tidak terkontrol dari tumor dikaitkan dengan peningkatan ekspresi Ki67. Ekspresi Ki67 mencerminkan tingkat proliferasi tumor dan berkorelasi dengan inisiasi, perkembangan metastasis dan prognosis sejumlah tumor.²⁸

KI67

Karakteristik Ki67

Gen Ki67, terletak di lengan panjang kromosom 10 (10q25) dan memiliki dua isoform mRNA (Gambar 1). Gen ini sudah banyak diekspresikan selama mitosis dan telah banyak digunakan sebagai penanda proliferasi sel.^{6,29,30}

Chromosome Chromatin Ki67 brushes



Gambar 1. Model Ki67 pada permukaan kromosom.³⁰

Ki67 tersusun atas rangkaian asam amino yang kaya akan prolin, asam glutamate, serin, dan treonin. Rangkaian asam amino ini akan membentuk 40 area Protein GST tag (PGST) lemah dan 10 area PGST kuat. Area PGST ini sangat sensitif terhadap protease dan mudah terdegradasi. Hal ini mungkin menjelaskan waktu paruh Ki67 yang pendek (1-1,5 jam).^{6,28} Ki67 dapat dideteksi dalam inti sel selama semua

fase siklus sel (G1, S, G2, dan mitosis). Sepanjang siklus sel, ekspresi Ki67 minimal pada pada fase G1 akhir dan S awal, nanti terakumulasi dan sebagian besar diekspresikan dalam fase M, diikuti oleh degradasi yang cepat dan tidak ada pada fase G0.^{6,8,10} Ekspresi protein Ki67 bertepatan dengan transit sel melalui mitosis dan mengalami defosforilasi selama mitosis *in vivo*, sehingga rentan terhadap degradasi protease. Selanjutnya, struktur Ki67 menunjukkan bahwa ekspresinya diatur oleh jalur proteolitik seperti yang dikendalikan oleh regulator utama kompleks cyclin B/ *cyclin-dependent kinase* 2.²⁸ Hal ini menjadikan Ki67 menjadi penanda yang sangat baik untuk proliferasi sel.⁶ Protein Ki67 diketahui memiliki kesamaan struktural dengan protein lain, seperti Dun1 dan Rad yang terlibat dalam siklus sel.⁴

Protein Ki67 awalnya didefinisikan sebagai 359 kDa monoklonal antibodi Ki67, diperoleh dengan mengimunisasi tikus dengan inti sel limfoma Hodgkin *line* L248 pertama kali diidentifikasi oleh Gerdes et al pada tahun 1991. Nama Ki67 pertama kali ditentukan oleh kota asalnya yaitu Kiel dan jumlah klon asli yaitu klon ke-67.³¹ Protein Ki67 merupakan sejenis protein yang terletak di dalam nukleus yang berguna untuk mengidentifikasi proliferasi sel.^{2,6}

Mekanisme Regulasi Ki67

Dalam siklus sel, tanda proliferasi pertama kali dicirikan dengan membandingkan ekspresi gen tumor dengan ekspresi gen normal. Analisis aliran sitometri mengungkapkan bahwa kadar Ki67 meningkat dari fase G1 akhir ke fase S dan memuncak pada mitosis dan diikuti dengan penurunan tajam di akhir mitosis. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa regulasi Ki67 diatur oleh fosforilasi. Selama interfase, bentuk non-fosforilasi Ki67 membentuk kompleks dengan DNA

yang berperan dalam pengorganisasian kromatin nukleus dalam sel yang berproliferasi. Namun saat terjadi bentuk hiperfosforilasi, tidak terjadi pengikatan DNA selama mitosis.³¹

Regulasi dicapai oleh efektor molekuler yang berbeda. Fosforilasi Ki67 oleh CDK-1 selama fase M mengarah ke bagian mitosis. Kompleks CDK 4/6 memulai fosforilasi protein retinoblastoma (Rb) dalam fase G1 dan melepaskan faktor transkripsi yang terkait dengan E2F. Karena protein Ki67 terikat pada protein E2F di bawah kondisi kanker pada ekspresi berlebih E2F, Ki67 mRNA terakumulasi.³¹

Ki67 sebagai alat diagnostik

Ki67 sering digunakan sebagai indikator proliferasi sel. Sejumlah aplikasi diagnostik untuk Ki67 telah menjelaskan, dimana Ki67 secara signifikan lebih tinggi diekspresikan dalam sel ganas dibandingkan sel normal. Ki67 cenderung meningkat dengan menurunnya differensiasi jaringan dan hal ini akan berkorelasi dengan adanya metastasis dan stadium klinis tumor. Aktivitas proliferasi pada tumor dapat ditentukan dengan menghitung mitosis, menentukan aliran sitometrik dari fraksi fase sintesis dan imunohistokimia menggunakan antibodi reaktif untuk melawan berbagai antigen sel proliferasi.^{27,28} Antibodi monoklonal Ki67/MIB-1 sering digunakan dan reaktif terhadap antigen nuklear Ki67 yang diekspresikan selama fase siklus G1, S, G2, dan M. Studi menunjukkan, terdapat korelasi positif antara Ki67/MIB-1 dengan derajat tumor.^{4,28}

Karena keterbatasan rutinitas pemeriksaan histologi jaringan tumor rutin dalam memprediksi perilaku tumor, pewarnaan Ki67/MIB-1 dikenal karena potensinya untuk menyediakan informasi sistem penilaian tumor. Kehadiran Ki67 pada berbagai tumor menunjukkan bahwa sangat

memungkinkan untuk menggunakan Ki67 dalam penilaian rutin kanker. Kanker memiliki patogenesis yang kompleks sehingga sulit melakukan diagnosis yang tepat. Gejala biasanya tidak muncul sampai penyakit telah berkembang ke stadium lanjut. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut penanda diagnostik dan prognostik dapat membantu dalam mendiagnosis kanker. Khususnya ekspresi Ki67 yang mencerminkan tingkat proliferasi tumor dan berkorelasi dengan inisiasi, perkembangan metastasis dan prognosis sejumlah tumor.²⁸

Ki67 sebagai alat prognostik

Ki67 diekspresikan dalam semua fase siklus sel, kecuali G0. Banyak peneliti merekomendasikan penggunaan Ki67 sebagai penanda prognostik pada tingkat mitosis. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara penanda proliferasi dengan derajat tumor. Studi lain juga menyarankan peran prediktif Ki67, dimana pasien dapat diobati dengan regimen spesifik berdasarkan tingkat ekspresi Ki67. Jika penanda prognostik menunjukkan kemungkinan perjalanan individu yang tidak diobati, maka penanda prediktif menunjukkan subpopulasi yang paling mungkin merespon terhadap terapi yang sudah diberikan. Indeks pelabelan Ki67 merupakan faktor prognostik independen untuk tingkat kelangsungan hidup pada semua stadium kanker.²⁸

Penilaian ekspresi Ki67 sebelum terapi menjadi lebih penting dalam evaluasi agresivitas tumor dan pemilihan pengobatan yang adekuat. Sejumlah penelitian juga mengkonfirmasi kegunaan indeks proliferasi Ki67 sebagai indikator prognostik pada kanker karena menunjukkan korelasi dengan ukuran tumor primer, invasi limfatik, metastasis, aktivitas proliferasi tumor yang diukur dengan aliran sitometri DNA dan waktu kelangsungan hidup pasien yang lebih pendek. Pewarnaan imunohistokimia untuk

Ki67 berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada keganasan.²⁸

Salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengevaluasi progresivitas dan prognosis karsinoma nasofaring adalah dengan mengukur indeks proliferasi sel.^{8,12} Proliferasi sel dapat ditentukan dengan menghitung indeks mitosis, *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), atau dari ekspresi protein Ki67. Pemeriksaan protein Ki67 direkomendasikan karena protein ini diekspresikan sepanjang siklus sel, sebagaimana yang diketahui bahwa siklus sel merupakan regulator proliferasi sel.¹²

Ki67 sebagai target terapeutik potensial pada terapi kanker

Ki67 merupakan protein sensitif yang terkait dengan proliferasi sel. Karena proliferasi sel yang tinggi, sering dikaitkan dengan indeks pelabelan Ki67 sehingga Ki67 mungkin menjadi faktor yang menjanjikan untuk *targeted molecular therapies*. *Antisense Oligodeoxynucleotides* (ASOs) telah dipelajari sebagai metode khusus untuk mengobati tumor. Ki67-ASO dianggap dapat menghambat pertumbuhan tumor, tetapi dalam penerapannya terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja ASO salah satunya degradasi *nuclease*. Sehingga, untuk meningkatkan karakteristik ASO diperlukan pengembangan turunannya – khususnya *peptide nucleic acids* (PNA). PNA merupakan tiruan DNA yang dapat menargetkan DNA dan RNA dengan spesifisitas dan afinitas yang tinggi. Perkembangan terbaru, terdapat teknik yang dikenal sebagai *RNA intervention* (RNAi) yang menekan ekspresi gen yang dimediasi oleh *small interfering RNA* (siRNA). Inhibisi siRNA pada ekspresi Ki67 telah terbukti menyebabkan hambatan proliferasi yang signifikan.²⁸

PERAN KI67 PADA KARSINOMA NASOFARING

Prognosis secara umum pada karsinoma nasofaring saat ini didasarkan pada penilaian stadium klinis dengan menilai TMN. Hal ini menunjukkan bahwa evaluasi TNM masih belum dapat memberikan prediksi yang akurat terhadap prognosis karsinoma nasofaring. Berdasarkan permasalahan tersebut, pengembangan biomarker molekuler pada karsinoma perlu dilakukan untuk mengevaluasi perkembangan keganasan yang dapat membantu klinisi dalam melakukan intervensi pengobatan pada pasien karsinoma dan meningkatkan prediksi prognostik. Salah satu indikator biomedik yang dapat digunakan untuk menilai progresivitas dan prognosis karsinoma adalah dengan mengukur indeks proliferasi sel.¹² Ki67 adalah penanda yang digunakan untuk mengevaluasi proliferasi sel dan sangat diekspresikan dalam sel ganas. Namun, Ki67 sering tidak terdeteksi dalam sel normal. Oleh karena itu, sering digunakan untuk memprediksi perkembangan kanker. Telah dilaporkan bahwa Ki67 dapat digunakan sebagai indikator prognostik independen karsinoma nasofaring, dan peningkatannya dikaitkan dengan prognosis yang buruk.³

Jalur pensinyalan pada patogenesis karsinoma nasofaring sangat penting untuk kelangsungan hidup sel, pertumbuhan, dan metastase. Ekspresi Ki67 berhubungan dengan cyclin D1. Cyclin D1 merupakan pengatur siklus sel yang bertanggung jawab untuk perkembangan siklus sel melalui fase G1, sedangkan protein Ki67 berada di semua fase siklus sel dan berperan dalam proliferasi sel. Sehingga, jika terjadi peningkatan cyclin D1, maka terjadi peningkatan proliferasi sel yang nantinya akan meningkatkan ekspresi Ki67.^{12,23}

The Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) untuk memfosforilasi dan mengaktifkan protein kinase B serin/treonin

(Akt), yang akan mengatur proliferasi sel dan mencegah apoptosis. Protein Akt akan menghambat p53, dimana p53 merupakan protein supresor tumor. Penekanan pada p53 akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang tidak terkendali. Hal ini yang nantinya akan menyebabkan tingginya ekspresi Ki67 akibat proliferasi sel yang tidak terkendali tersebut.^{12,23}

Studi telah menunjukkan bahwa ekspresi tinggi Ki67 dikaitkan dengan keganasan dan prognostik untuk metastasis tumor.⁶ Terdapat beberapa penanda untuk karsinoma nasofaring termasuk Ki67, p53, EGFR, faktor angiogenik EBV, dan c-erbB2.³² Dalam penelitian yang dilakukan Zhang et al,⁶ didapatkan sekitar 71,19% jaringan karsinoma nasofaring positif Ki67.

Pada karsinoma nasofaring didapatkan insidensi positif Ki67 yang lebih tinggi dibandingkan nasofaringitis kronis, dimana ini menunjukkan bahwa ekspresi Ki67 mencerminkan transformasi keganasan dan aktivitas proliferasi. Sehingga penanda dapat membedakan tumor ganas dan jinak. Analisis lebih lanjut didapatkan bahwa tingkat Ki67 dikaitkan dengan stadium klinis.⁶

Sebagian besar karsinoma nasofaring pola patologisnya yaitu karsinoma non-keratinisasi dan pertumbuhan sel tumor aktif. Sementara itu, protein Ki67 ada di dalam proliferasi inti sel sehingga ekspresinya sangat dikaitkan dengan proliferasi sel dan derajat keganasan.⁴

Ki67 diekspresikan dalam jaringan kanker lebih tinggi dan signifikan daripada jaringan disekitarnya yang berdekatan. Ki67 secara signifikan terkait dengan metastasis limfatik dan stadium TNM.³ Berbeda dari temuan Zhang et al, pada temuan Lu et al,⁷ menemukan bahwa antara Ki67 dengan T/N dan stadium klinis tidak terkait secara bermakna. Zheng dalam Zhang et al,

menunjukkan tingkat positif Ki67 yang lebih tinggi pada stadium III/IV dibandingkan dengan stadium I/II. Dalam penelitian ini juga didapatkan bahwa tingkat positif Ki67 yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan metastasis jauh dan pada pasien dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa Ki67 mengindikasikan invasi tumor yang tinggi yang mengarah pada kemungkinan lebih tinggi untuk memiliki metastasis jauh dan waktu kelangsungan hidup yang pendek.⁶

Pada penelitian Lingqi Wei et al,³ nilai diagnostik Ki67 pada karsinoma nasofaring terkait mortalitas yaitu spesifisitas 87,80%, sensitivitas 60,00%. Hubungan tingkat ekspresi Ki67 dengan kelangsungan hidup 5 tahun pasien, yaitu ekspresi Ki67 yang tinggi secara signifikan lebih rendah dibandingkan pasien dengan ekspresi Ki67 yang rendah.³ Penelitian Ying lu et al,⁷ hubungan ekspresi Ki67 dengan karakteristik klinis dan kelangsungan hidup dianalisis selama 48,7 bulan; *Overall Survival*(OS), *Disease-Free Survival* (DFS), *Distant Metastasis-Free Survival* (DMFS), and *Local Recurrence-Free Survival* (LRFS) masing-masing adalah 91,3%, 76,0%, 82,0%, dan 91,9%. Ekspresi Ki67 yang tinggi berkorelasi dengan prognosis buruk pada OS, DFS, dan DMFS pada karsinoma nasofaring, tetapi tidak secara signifikan meningkatkan risiko LRFS. Artinya, ekspresi Ki67 yang tinggi dapat memprediksi prognosis buruk pada OS, DFS, dan DMFS.⁷ Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Zhaohui Shi et al.⁸

Pada penelitian metaanalisis 936 pasien karsinoma nasofaring ini menunjukkan hubungan potensial antara EBV dan proliferasi karsinoma nasofaring, yang dapat diukur secara kuantitatif dengan ekspresi Ki67. Dalam meta-analisis ini, data

tidak cukup untuk mengeksplorasi hubungan antara kepositifan EBV dan ekspresi Ki67. Hubungan antara kepositifan EBV dan ekspresi Ki67 disarankan harus dieksplorasi dalam studi skala besar.⁸

Penting untuk mendiagnosis tingkat keganasan tumor berdasarkan ekspresi Ki67, yang menjadikan pewarnaan IHK Ki67 sebagai alat yang efisien untuk karakterisasi sel karsinoma nasofaring.⁴ Pewarnaan IHK Ki67 menjadi metode yang efektif untuk menilai prognosis pada sejumlah sel tumor.²⁸ Oleh karena itu, analisis mikroskopis pewarnaan jaringan Ki67 mungkin dapat memberikan bukti penting untuk penilaian terapeutik dan prognosis dari karsinoma nasofaring. Dalam pemeriksaan mikroskopis jaringan IHK Ki67, inti sel positif selalui diwarnai oleh *diaminobenzidine* (DAB) dan tampak bewarna coklat. Sedangkan inti sel negative diwarnai oleh *hematoxylin* sebagai biru. Selain itu, keragaman morfologi inti tersegmentasi juga penting untuk memahami aktivitas proliferasi sel karsinoma nasofaring.^{4,33}

Sel-sel yang memiliki ekspresi Ki67 lebih tinggi (>10%) sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi, sehingga efek pengobatan menjadi lebih baik. Ekspresi Ki67 dapat digunakan untuk menilai prognosis tumor ganas dan mengevaluasi risiko metastasis jauh.⁴ Metaanalisis yang dilakukan oleh Yulin Li et al,¹⁰ dengan memasukkan data dari 13 studi yang terdiri dari 1314 pasien menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi Ki67 dikaitkan dengan kelangsungan hidup jangka panjang dan pendek. Ki67 memberikan nilai prognostik yang signifikan untuk pasien Asia dengan nilai batas Ki67 $\geq 10\%$ yang menunjukkan efisiensi prognostik yang konsisten, sehingga Ki67 dapat digunakan sebagai indikator prognostik untuk karsinoma nasofaring, terutama untuk etnis Asia.¹⁰ Hal

ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gen dalam Lu et al,⁷ dimana evaluasi dari 35 kasus karsinoma nasofaring ditemukan bahwa Ki67 <10% menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih lama ($p=0,03$).⁷

Banyak parameter yang digunakan untuk menilai karsinoma nasofaring selain Ki67, seperti parameter hematologi. Dibandingkan dengan parameter hematologi, Ki67 memiliki beberapa keunggulan yaitu : (1) Ki67 stabil dan tidak dapat dipengaruhi secara signifikan oleh status imunologi pasien karena diukur menggunakan IHK dalam jaringan tumor, sedangkan penanda hematologi berbasis darah yang dapat dipengaruhi oleh penyakit peradangan kronis, dan juga gizi; dan (2) protein Ki67 penanda proliferasi tumor, sebanding dengan jenis karsinoma lain, seperti karsinoma kepala dan leher, kolorektal, dan karsinoma paru *non-small cell*.^{2,10}

KESIMPULAN

Ki67 merupakan protein yang digunakan sebagai penanda proliferasi sel dari tumor. Ekspresi Ki67 dapat mengevaluasi risiko metastasis jauh dan agresivitas tumor. Peningkatan ekspresi Ki67 berhubungan dengan metastasis regional dan stadium tumor (TNM). Sel-sel yang memiliki ekspresi Ki67 yang tinggi sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi, sehingga ekspresi Ki67 dapat digunakan untuk menilai prognosis keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. A cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Eriza, Kurnia E, Utama DS. *Correlation of KI67 Level to Metastatic*

- Events in Nasopharyngeal Carcinoma. International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma. 2020;2(2):31-4.
3. Wei L, Shi C, Zhang Y. *Expression of miR-34a and Ki67 in nasopharyngeal carcinoma and the relationship with clinicopathological features and prognosis.* Oncology letters. 2020;19(2):1273-80.
4. Shi P, Zhong J, Hong J, Huang R, Wang K, Chen Y. *Automated Ki-67 quantification of immunohistochemical staining image of human nasopharyngeal carcinoma xenografts.* Scientific reports. 2016;6(1):1-9.
5. GLOBOCAN. *Nasopharynx.* International Agency for Research on Cancer WHO. 2020:1-2.
6. Zhang J, Liu Y, Deng Y, He J, Lang J, Fan J. *Ki67 and nm23 are potential prognostic markers in patients with nasopharyngeal carcinoma.* International Journal of Clinical Experimental Pathology. 2016;9(6):6350-6.
7. Lu Y, Huang H, Kang M, Yi M, Yang H, Wu S, et al. *Combined Ki67 and ERCC1 for prognosis in non-keratinizing nasopharyngeal carcinoma underwent chemoradiotherapy.* Oncotarget. 2017;8(51):88552-62.
8. Shi Z, Jiang W, Chen X, Xu M, Wang X, Zha D. *Prognostic and clinicopathological value of Ki-67 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis.* Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2020;12:1-11.
9. Alsafadi N, Alqarni MS, Attar M, Mgarri R, Bokhari A. *Nasopharyngeal Cancer: Prevalence, Outcome, and Impact on Health-Related Quality of Life at Princess Norah Oncology Center, Jeddah, Saudi Arabia.* Cureus. 2020;12(5):1-9.
10. Li Y, Yue L, Li Y, Zhang Q, Liang X. *Prognostic value of Ki-67 in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis.* Bioscience reports. 2021;41(5):1-10.
11. Kanker KNP. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Nasofaring.* Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
12. Nugroho PS, Yusuf M, Ahadiah TH. *Correlation of Cell Proliferation with Cervical Lymphoid Node Status in Nasopharyngeal Carcinoma Patient.* Fol Med Indones. 2021;57(1):20-6.
13. Raymond, Tsang K-Y, Kwong DL-W. *Nasopharyngeal Carcinoma* In: Watkinson JC, editor. Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 3. 8 ed. London, UK: Taylor & Francis Group; 2019. p. 93-114.
14. Society AC. *About Nasopharyngeal Cancer.* cancerorg. 2018:1-9.
15. Chen Y-P, Chan AT, Le Q-T, Blanchard P, Sun Y, Ma J. *Nasopharyngeal carcinoma.* The Lancet. 2019;394:64-80.
16. Ye J-X, Liang X, Wei J, Zhou J, Liao Y, Lu Y-L, et al. *Compliance with National Guidelines on the Treatment of Stage II–IVB Nasopharyngeal Carcinoma in a Regional Cancer Center of Southern China.* Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2018;19(1):115-20.
17. Pangribowo S. *Beban Kanker di Indonesia.* Kementerian Kesehatan RI. 2019:1-16.
18. Utama DS, Eriza, Wahyuni I, Akbar A. *The Characteristics of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in Moehammad Hoesin General Hospital Palembang.* International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma. 2019;1(1):30-2.
19. Nour AS, Weldehawariat TD, Woldemariam AA, Layo DG. *Nasopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Study on Imaging Patterns at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia.* Ethiopian journal of health sciences. 2020;30(2):215-22.
20. Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdavi N. *Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence,*

- mortality and risk factors. World cancer research journal. 2018;5(1):1-8.
21. Faiza S, Rahman S, Asri A. Karakteristik klinis dan patologis karsinoma nasofaring di bagian THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jurnal Kesehatan Andalas. 2016;5(1):90-6.
 22. Wu L, Li C, Pan L. *Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates*. Experimental therapeutic medicine. 2018;15(4):3687-92.
 23. Tulalamba W, Janvilisri T. *Nasopharyngeal carcinoma signaling pathway: an update on molecular biomarkers*. International journal of cell biology. 2012;2012:1-10.
 24. Almobarak AA, Jebreel AB, Abu-Zaid A. *Molecular targeted therapy in the management of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive literature review*. Cureus. 2019;11(3):1-9.
 25. Chua ML, Wee JT, Hui EP, Chan AT. *Nasopharyngeal carcinoma*. The Lancet. 2016;387:1012-24.
 26. Eniola EJA, Bola AY, Pelumi O-P, Dubem U, Mike I, Babatunde O. *Nasopharyngeal Carcinoma: Profile, Challenges and 5-Year Outcome in a Nigerian Tertiary Hospital*. International Journal of Healthcare Medical Sciences. 2018;4(2):25-30.
 27. Raap M, Liessem S, Rüschoff J, Fisseler-Eckhoff A, Reiner A, Dirnhofer S, et al. *Quality assurance trials for Ki67 assessment in pathology*. 2017;471(4):501-8.
 28. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. *Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer*. Molecular medicine reports. 2015;11(3):1566-72.
 29. Aung TN, Acs B, Warrell J, Bai Y, Gaule P, Martinez-Morilla S, et al. *A new tool for technical standardization of the Ki67 immunohistochemical assay*. Modern Pathology. 2021;34(7):1261-70.
 30. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, Müller-Reichert T, Neumann B, Poser I, et al. *Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes*. Nature. 2016;535(7611):308-12.
 31. Menon SS, Guruvayoorappanb C, Sakthivelc KM, Radha RR. *Ki-67 protein as a tumour proliferation marker*. Clinica Chimica Acta. 2019;491:39-45.
 32. Sawali H, Yunus MRM, Ai OC, Athar PPSH. *Cutaneous metastases from nasopharyngeal carcinoma: a rare manifestation*. Philippine Journal of Otolaryngology Head Neck Surgery. 2010;25(2):32-5.
 33. Geread RS, Morreale P, Dony RD, Brouwer E, Wood GA, Androutsos D, et al. *IHC Color Histograms for Unsupervised Ki67 Proliferation Index Calculation*. 2019;7:1-20.