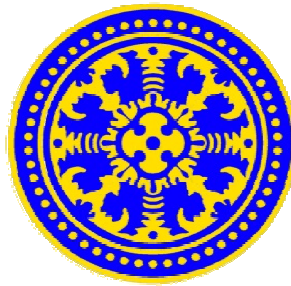


**PERANAN SURVIVIN SEBAGAI FAKTOR
PROGNOSTIK PADA KARSINOMA NASOFARING**



Oleh :

Prof. dr. I Gusti Alit Artha, MS, Sp.PA(K), MIAC

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PATOLOGI ANATOMI FK UNUD/RSUP SANGLAH
DENPASAR**

2017

BAB I

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan pada nasofaring yang umum ditemukan di Cina bagian selatan (Guangdong) dibandingkan di negara barat. Data GLOBOCAN tahun 2012 menunjukkan insidensi KNF pada laki-laki dan perempuan di Cina menduduki peringkat sembilan dan sepuluh di dunia. Karsinoma nasofaring di Indonesia merupakan keganasan pada kepala dan leher tersering, menduduki peringkat keempat kanker tersering setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit (Tabuchi dkk., 2011).

Stadium awal KNF seringkali sulit didiagnosis secara klinis karena lokasinya yang tersembunyi pada nasofaring dan karena gejala awalnya menyerupai infeksi saluran pernafasan atas. Hal ini mengakibatkan sebagian besar pasien KNF baru terdiagnosis pada stadium lanjut.

Sementara ini prognosis KNF terutama berdasarkan ukuran tumor primer, keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) regional, metastasis, usia, tipe histopatologi, *grade*, tingkat proliferasi sel, infiltrat radang limfosit, dan invasi pembuluh darah (Rosai, 2011). Faktor-faktor tersebut tidak cukup untuk memprediksi prognosis penyakit ini karena seringkali pasien dengan stadium klinis yang sama memperlihatkan luaran yang berbeda. Karenanya diperlukan suatu biomarker molekular yang akan membantu klinisi memperbaiki prognosis dan menentukan terapi yang tepat bagi pasien KNF. (Rosai, 2011).

Survivin adalah suatu inhibitor apoptosis yang berperan ganda. Pertama dengan menghambat apoptosis melalui jalur intrinsik dengan mengganggu kerja caspase 9 dan jalur ekstrinsik dengan menghambat kerja caspase 8. Kedua berperan pada regulasi pembelahan sel melalui pembentukan *Chromosome Passenger Complex* (CPC) dan sitokinesis.

Keunikan sifat survivin yang terekspresi rendah pada jaringan normal dibandingkan dengan sel kanker menjadikannya cocok diaplikasikan sebagai faktor diagnostik, prognostik dan terapi antikanker (Mita dkk., 2008). Menilik peranannya secara langsung pada karsinogenesis, survivin juga memiliki peranan pada angiogenesis, metastasis, dan kemoresistensi (Li dkk., 2008).

Peranan survivin sebagai faktor prognostik ditunjukkan dalam beberapa studi diantaranya suatu metaanalisis pada 15 studi kanker kolorektal didapatkan hasil

ekspresi survivin berkaitan dengan prognosis buruk (Krieg dkk., 2013). Studi lain yang dilakukan Li dkk pada 280 kasus kanker nasofaring di Cina yang menunjukkan overekspresi protein survivin dalam jaringan tumor KNF sebanding dengan progresivitas penyakit (Li dkk., 2008).

Berdasarkan uraian diatas, maka penulis tertarik untuk membahas tentang biologi survivin, peranannya dalam karsinogenesis KNF, dan kemungkinannya untuk menjadi faktor prognosis.

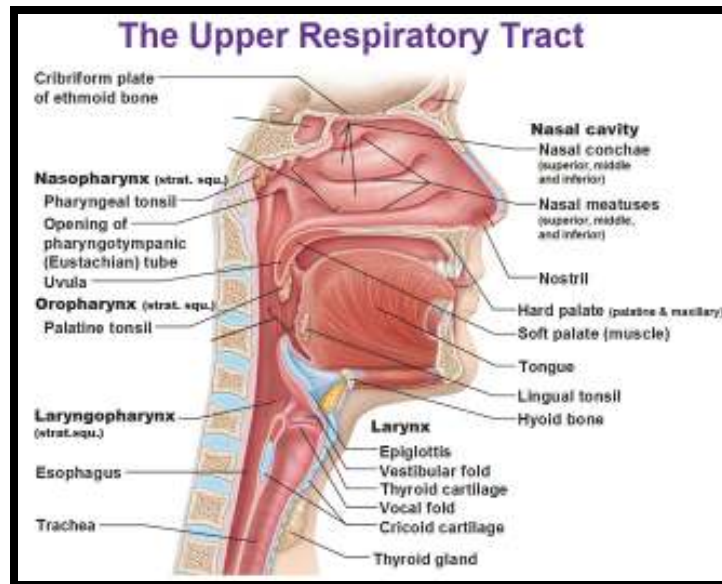
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Histologi Nasofaring

Nasofaring adalah ruang sempit berukuran 1,5 inci yang terletak di belakang rongga hidung yang fungsinya mengantarkan udara dari hidung ke tenggorokan. Batas anterior nasofaring berhubungan dengan rongga hidung melalui koana. Batas posterior dibentuk oleh basi sphenoid, basi oksiput dan vertebra servikal pertama. Batas lateral adalah orifisium tuba Eustachius yang sisi superior posteriornya berupa torus tubarius. Pada bagian atas dan belakang torus tubarius terdapat cekungan yang disebut sebagai fossa Rosenmuller (Gambar 2.1) (Kahathuduwa, 2016). Inervasi sensorik nasofaring berasal dari nervus faringeal sedangkan saraf motorik berasal dari nervus vagus cabang faringeal dan cabang laringeal superior kecuali otot stilofaringeus yang mendapatkan inervasi dari nervus glosofaringeus. Pendarahan nasofaring berasal dari cabang arteri karotis eksterna yang meliputi arteri faringeal asenden, arteri palatina asenden, dan arteri kanalis pterigoideus. Peredaran darah balik nasofaring berakhir di vena jugularis interna. Sistem limfatik nasofaring memiliki 3 jalur yakni langsung menuju nodus servikal superior, bagian posteroinferior ke nodus retrofaringeal, dan lateral ke mastoid dan nodus spinal asesorius.

Secara histologi, lapisan mukosa nasofaring dilapisi oleh epitel respiratorius kolumnar bersilia dengan sel goblet pada koana bagian posterior koana dan epitel skuamous berlapis pada dinding anterior, posterior, dan lateral. Lapisan submukosa mengandung kelenjar tubuloalveolar jenis seromusinus. Stromanya berupa jaringan ikat fibrous yang mengandung jaringan limfoid (Roezin dan Adham, 2007; Mills, 2010).



Gambar 2.1.
Anatomi nasofaring (Kahathuduwa, 2016)

2.2 Kanker Nasofaring

2.2.1 Epidemiologi

Karsinoma nasofaring adalah keganasan pada nasofaring yang umum ditemukan di Cina bagian selatan dibandingkan di negara barat dengan predominansi pada laki-laki (2-3:1). Data GLOBOCAN tahun 2012 menunjukkan insidensi KNF pada laki-laki dan perempuan di Cina menduduki peringkat sembilan dan sepuluh di dunia dimana insidensi tertinggi di propinsi Guangdong dengan 50 kasus/100.000 penduduk (Zhang dkk., 2011). Data ini paralel dengan data yang diperoleh dari penduduk Bidayah dari Serawak, Malaysia yang juga memiliki insidensi KNF tinggi (23,1 kasus/100.000 penduduk). Hal ini menunjukkan faktor genetik dan lingkungan berperan pada terjadinya KNF (Adham dkk., 2012).

Karsinoma nasofaring di Indonesia menduduki peringkat keempat kanker tersering setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit (Tabuchi dkk., 2011). Secara keseluruhan insidensi KNF di Indonesia sebesar 5,66 kasus/100.000 penduduk setara dengan 1.000 kasus baru setiap bulannya sehingga menjadi suatu problematika kesehatan utama di Indonesia. Berdasarkan wilayah, insidensi KNF di Indonesia tertinggi di Malang diikuti Denpasar, Surabaya, dan Bandung (Adham dkk., 2012).

Sebagian besar kasus KNF di Cina terjadi pada dekade kelima dan keenam. Hal ini kontras dengan di Afrika Utara dimana insidensi KNF bersifat bimodal,

terjadi pada 2 rentang umur yakni sekitar umur 50 tahun dan antara umur 10-25 tahun. Demikian pula distribusi KNF di Amerika Utara dan wilayah Mediterania dimana terjadi pada umur 10-20 tahun dan 40-60 tahun. Berbeda dengan di Indonesia insidensi KNF biasa berawal saat remaja hingga sebelum umur 45 tahun. Secara epidemiologi KNF menjadi suatu hal yang menarik karena adanya peranan faktor geografi, ras, genetik, sosial, dan lingkungan dalam distribusi kasus KNF (Adham dkk., 2012).

2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Karsinoma nasofaring adalah suatu penyakit kompleks dengan etiologi yang multifaktorial. Beberapa studi memperkirakan adanya tiga faktor risiko terjadinya KNF yakni faktor genetik, lingkungan, dan infeksi Virus Epstein Barr/VEB (Tabuchi dkk., 2011; Adham dkk., 2012).

1. Faktor genetik

Beberapa studi menggambarkan adanya korelasi antara gen *human leukocyte antigen (HLA) class I* pada populasi tertentu dengan risiko terjadinya KNF. Hubungan ini pertama kali diidentifikasi di Singapura tahun 1974, saat studi korelasi antara HLA-A2 dengan risiko KNF pada warga negara Cina di Singapura (Poh dkk., 2016). Hal yang serupa juga didapatkan pada penduduk di Taiwan dengan alel *HLA-A2* khususnya *HLA-A0207*. Studi selanjutnya dari populasi dengan insidensi tinggi mendapatkan bahwa individu dengan HLA A2, BW46, A2–BW46, AW19–B17, dan A2–B16 memiliki risiko KNF meningkat (Li dkk., 2007). Penduduk Chaoshan di Provinsi Guangdong, Cina Selatan dengan insidensi tinggi KNF memiliki korelasi dengan alel B*46, B*38, B*58, A*02–B*46, dan A*33–B*58. Kontras dengan tipe A*30–B*13 yang predominan di Cina bagian utara dengan insidensi KNF rendah. Hal ini dapat dilihat dari insiden KNF pada penduduk Guangdong yang berbicara dengan dialek Guangzhou meningkat lebih dari dua kali lipat dibandingkan penduduk yang berbicara dengan dialek Hakka, Hokkien, dan Teochew. Hal ini dikarenakan nenek moyang penduduk dengan dialek Hakka, Hokkien, dan Teochew berasal dari Cina bagian utara (Cao dkk., 2011). Penelitian lain yang dilakukan Di dan Sanchez-Mazas (2011) menemukan tipe HLA A*02-07 dan B*46-01 pada populasi di Asia Tenggara (Poh dkk., 2016). Selain itu perubahan gen juga berkontribusi terhadap perkembangan KNF khususnya inaktivasi *tumor suppressor genes*, SPLUNC1, UBAP1, BRD7, Nor1, NGX6, and LTF (Tabuchi dkk., 2011).

Karsinoma nasofaring adalah keganasan yang erat kaitannya dengan riwayat keluarga. Saat ada anggota keluarga kandung menderita KNF maka risiko KNF meningkat 4-10 kali (Cao dkk., 2011).

2. Faktor lingkungan

Pada awal tahun 1970, Ho menyatakan bahwa konsumsi ikan asin yang merupakan makanan tradisional orang Kanton, Cina bagian selatan mungkin menjadi kausa tingginya insidensi KNF di daerah ini. Beberapa studi lain menguatkan hipotesis ini dengan menemukan konsumsi ikan asin yang diawetkan di Guangdong dan Guangxi, Cina bagian selatan berpengaruh kuat pada risiko KNF. Hasil yang konsisten juga ditunjukkan pada masyarakat Tianjin dan Shanghai. Hal ini ditunjukkan dengan lebih tingginya risiko relatif KNF terkait dengan konsumsi ikan asin harian dibanding dengan konsumsi mingguan (1,8-7,5/100.000:1,4-3,2/100.000). Selain ikan asin, paparan terhadap makanan yang diawetkan lain seperti pasta udang, fermentasi kacang kedelai, telur asin, dan jenis sayuran mengandung garam lain meningkatkan risiko KNF pada orang Cina (Zeng dan Zeng, 2010; Tulalamba dan Janvilisri, 2012). Hasil yang sama juga ditunjukkan pada peningkatan risiko KNF pada orang Arab di negara-negara Maghrebian. Hal ini diakibatkan oleh adanya kandungan nitrosamin dalam bahan-bahan tersebut yang menginduksi perkembangan tumor di rongga hidung dan nasofaring pada studi eksperimental. Selain itu, bahan-bahan tersebut juga mengandung bakteri mutagen, genotoksin direk, dan substansi yang mengaktifasi VEB yang berkontribusi pada KNF (Jia dkk., 2010; Tabuchi dkk., 2011).

Tahun 2012, *International Agency for Research on Cancer/IARC* melaporkan hubungan kausal antara merokok dengan KNF berdasarkan 14 studi kasus kontrol dan 6 studi kohort. Hal ini didukung oleh metaanalisis 28 studi kasus kontrol dan 4 studi kohort yang mendapatkan risiko KNF lebih tinggi pada perokok dibandingkan yang tidak merokok (*odds ratio* (OR): 1,60, interval kepercayaan 95 %/IK 95%: 1,38–1,87) (Lin dkk., 2015). Studi kasus kontrol lain di Guangxi, Cina menemukan bahwa penggunaan bahan bakar kayu untuk memasak di rumah meningkatkan risiko terjadinya KNF (OR = 6,4, P = 0,003). Hal ini terjadi karena kandungan *benzopyrene*, *benzanthracene*, dan hidrokarbon aromatik polisiklik yang dihasilkan (He dkk., 2015).

Faktor lain yang berkaitan dengan peningkatan risiko KNF adalah kebiasaan mengonsumsi alkohol ($p < 0.01$) (Abdulmir dkk., 2008) dan paparan formaldehid (Thompson dan Grafstrom, 2009; Ma dkk., 2011; Lingen, 2015).

3. Faktor Virus Epstein Barr (VEB)

Virus Epstein Barr (VEB) adalah virus γ herpes yang pertama kali ditemukan oleh Sir Epstein dkk tahun 1964 pada kultur sel Burkitt lymphoma di Afrika (Adham dkk., 2012). Virus ini ditransmisikan melalui saliva dan menyerang pertama kali saat masa kanak-kanak kemudian menetap. Delapan puluh persen anak-anak Hongkong terinfeksi saat usia 6 tahun dan hampir 100% mengalami serokonversi usia 10 tahun. Hal serupa dialami anak-anak di Indonesia yang 100% pada usia 5 tahun terinfeksi VEB. Virus ini melekat pada CD21 dan menginfeksi limfosit sel B. Infeksi ini bersifat laten dan asimtomatik akan tetapi berkaitan dengan berbagai malignansi diantaranya *Burkitt lymphoma*, Limfoma Hodgkin, Limfoma non Hodgkin, pasca transplantasi, penyakit limfoproliferatif terkait *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), karsinoma gaster, serta KNF (Adham dkk., 2012).

Studi yang dilakukan Lo dkk. (2012) mendeteksi VEB DNA pada 96% sampel plasma darah pasien *non keratinizing* KNF (Lo dkk., 2012). Studi lain di Sudan mendeteksi 100% VEB pada seluruh kasus KNF ($n=43$) menggunakan *EBV-encoded RNA* (EBER) *in situ hybridization* (EBER-ISH). Studi lain pada 107 kasus KNF di Taiwan mendeteksi 105 kasus positif VEB. Hasil serupa didapatkan di Jepang dimana VEB terdeteksi pada seluruh kasus KNF ($n=39$) dan di Malaysia ($n=120$). Demikian pula hasil studi di Italia, Spanyol, Amerika, Moroko, Iran, dan Turki yang menunjukkan tingginya frekuensi infeksi VEB (Adam dkk., 2014).

Peranan VEB dalam patogenesis KNF meliputi: 1) peningkatan titer antibodi virus mendahului perkembangan neoplasma 2) keberadaan genom viral pada sel neoplastik tetapi tidak pada sel non neoplastik yang menempel 3) klonalitas genom viral pada tumor, dan 4) ekspresi gen viral pada sel neoplastik (Poh dkk., 2016).

2.2.3 Diagnosis

Diagnosis KNF ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Sebagian besar pasien datang ke fasilitas kesehatan dengan stadium lanjut. Stadium awal KNF sulit didiagnosis secara klinis karena lokasinya yang tersembunyi pada nasofaring dan karena gejala awalnya menyerupai infeksi saluran pernafasan atas. Wei dan Sham membagi gejala KNF ke dalam 4 kategori

yakni: 1) gejala yang berkaitan dengan adanya massa pada nasofaring (epistaksis, obstruksi nasal, dan sekret) 2) gejala yang berkaitan dengan disfungsi tuba Eustachius (gangguan pendengaran, nyeri telinga, telinga berdenging) 3) gejala yang berkaitan dengan ekstensi tumor ke superior (nyeri kepala, diplopia, nyeri wajah, dan mati rasa), dan 4) limfadenopati servikal (Tabuchi dkk., 2011; Adham dkk., 2012).

Pemeriksaan fisik teraba pembesaran kelenjar getah bening leher bilateral, tidak nyeri. Nasofaringoskopi tampak massa pada nasofaring tersering pada fossa Rosenmuller atau asimetri pada atap nasofaring (Gambar 2.2) (Wang dkk., 2011). Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan meliputi pemeriksaan darah lengkap dan kimia darah (fungsi hati, kadar fosfatase alkali, asam urat, *creatinine clearance*). Pemeriksaan IgA dan IgG VEB antibodi untuk antigen viral kapsid, antigen awal dan antigen inti. Data terbaru menunjukkan kadar VEB DNA plasma dapat menjadi marker yang membantu untuk penilaian risiko sebelum terapi, respon terapi awal dan saat relaps. Pemeriksaan radiologi diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis, menentukan lokasi massa dengan tepat, melihat perluasan massa, dan menilai apakah ada metastasis (Chan dkk., 2012).



Gambar 2.2.

Gambaran nasofaringoskopi menunjukkan adanya massa pada atap nasofaring (Wang dkk., 2011)

Pemeriksaan *computed tomography scanning*/CT scan kepala dan leher digunakan untuk melihat perluasan tumor, erosi dasar tengkorak, dan limfadenopati servikal sedangkan CT scan dada untuk melihat metastasis jauh. *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) merekomendasikan *magnetic resonance imaging*

(MRI) sebagai pilihan pemeriksaan karena kemampuannya untuk melukiskan struktur anatomi nasofaring, kontras yang lebih superior, melihat perluasan tumor, dan membedakan tumor primer dan metastasis nodus retrofaringeal. Kriteria pencitraan untuk penentuan stadium gambaran nasofaring dengan menggunakan MRI (Tabel 2.1). Stadium lanjut diperlukan pemeriksaan radiologi tambahan seperti *bone scintigraphy* untuk melihat metastasis tulang, radiologi toraks konvensional untuk melihat metastasis tulang, dan *positron emission tomography (PET)-CT imaging* (PET/CT) untuk menilai metastasis kelenjar getah bening/KGB dan skrining untuk menilai rekurensi (Goh dan Lim, 2009; King dan Bhatia, 2010; King dkk., 2011).

Tabel 2.1.

Kriteria pencitraan untuk penentuan stadium gambaran nasofaring berdasarkan MRI (King dkk., 2011)

Stadium MRI	Gambaran MRI
Stadium 1, normal	Mukosa simetris <3 mm dengan atau tanpa retensi kista kecil
Stadium 2, indeks rendah kecurigaan KNF	Penebalan mukosa simetris >3mm dengan atau tanpa retensi kista atau suatu kista Thornwaldt atau pembesaran simetris adenoid pada bagian langit-langit tengah dan dinding supero-posterior dengan gambaran suatu garis, dengan atau tanpa pita halus dari penebalan simetris mukosa yang meluas ke bawah dari dinding nasofaring posterior dan lateral
Stadium 3, indeks tinggi kecurigaan adanya KNF	Gambaran asimetris nasofaring kiri dan kanan pada stadium 1 dan 2
Stadium 4, KNF	Penebalan mukosa asimetris dari intensitas sinyal menengah homogen pada gambaran T2 dan peningkatan sedang kontras (lebih sedikit dibanding mukosa normal) pada gambaran T1 (yang diperlihatkan tanpa saturasi lemak), dengan atau tanpa infiltrasi keluar nasofaring atau peningkatan massa homogen fokal dengan atau tanpa infiltrasi keluar nasofaring

2.2.4 Klasifikasi

Diagnosis pasti KNF ditegakkan berdasarkan biopsi histopatologi. Klasifikasi *World Health Organization/WHO* tahun 1978 mengelompokkan KNF menjadi 3 kategori yakni: 1) *keratinizing squamous cell carcinoma* 2) *nonkeratinizing carcinoma*, dan 3) *undifferentiated carcinoma* (Tulalamba dan Janvilisri, 2012)

sedangkan klasifikasi WHO tahun 1991 membagi KNF menjadi 2 kategori yakni: 1) *keratinizing squamous cell carcinoma* dan 2) *nonkeratinizing carcinoma*. Tipe kedua dibagi menjadi *differentiated* dan *undifferentiated carcinomas*. Klasifikasi ini lebih dapat diaplikasikan untuk studi epidemiologi dan memiliki nilai prognostik (Tabuchi dkk., 2011). *Undifferentiated carcinoma* memiliki insidensi metastasis jauh yang lebih tinggi dibandingkan tipe *differentiated carcinomas*. Klasifikasi WHO tahun 2005 tetap menggunakan terminologi ini dengan penambahan satu kategori yakni *basaloid squamous cell carcinoma* (Rosai, 2011; Kumar, 2015).

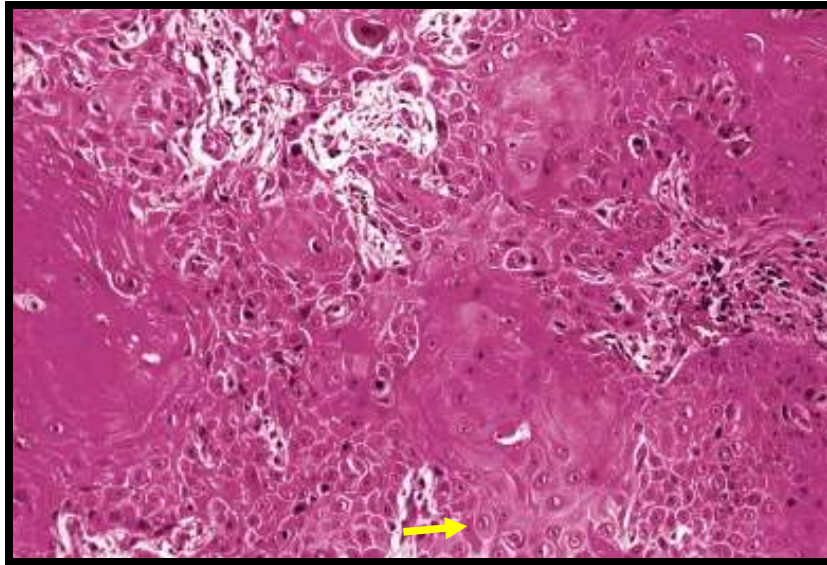
2.2.5 Gambaran Makroskopis

Makroskopis tumor mungkin sangat sulit dideteksi mengingat lokasinya di dinding lateral atau atap nasofaring. Biopsi random daerah nasofaring khususnya fossa Rosenmuller harus dilakukan bila ada kecurigaan KNF. Biasanya massa tampak sebagai nodul kecil pada mukosa nasofaring. Kadang terlihat perluasan ke jaringan sekitar. Lebih dari 50% pasien datang dengan metastasis KGB servikal (Rosai, 2011; Franchi, 2016).

2.2.6 Gambaran Mikroskopis

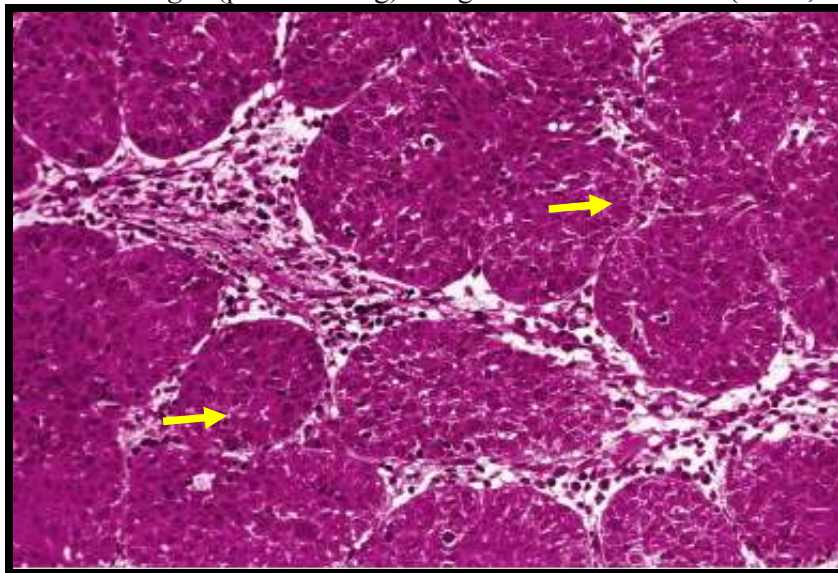
Keratinizing squamous cell carcinoma menunjukkan diferensiasi skuamous yang jelas dengan gambaran *intercellular bridges* dan gambaran keratinisasi (Gambar 2.3). *Nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma* tidak memiliki gambaran keratin. Tipe *differentiated* memiliki gambaran sel berbatas tegas membentuk pola “*pavement stone*” dengan sitoplasma eosinofilik dan inti yang bervariasi. Tipe *undifferentiated* tersusun oleh sel-sel bulat monoton dengan batas sel tidak jelas, kromatin inti vesikular dengan anak inti menonjol membentuk pola *syncytial*. Kadang dapat ditemukan sel berbentuk spindel dengan inti hiperkromatik. Tipe ini memiliki 2 pola pertumbuhan yakni pola Regaud (Gambar 2.4) dimana sel-sel neoplastik membentuk sarang-sarang sel berbatas tegas dikelilingi jaringan ikat fibrous dan sel-sel limfoid. Pola pertumbuhan kedua adalah pola Schmincke (Gambar 2.5) dimana sel-sel neoplastik tersusun difus dan bercampur dengan sel-sel radang limfosit dan plasma (Gambar 2.6). Pola ini seringkali sulit dibedakan dengan limfoma khususnya *large cell malignant lymphoma*. Karakteristik inti KNF biasanya besar, kromatin vesikular dengan anak inti eosinofilik sedangkan inti limfoma lebih bervariasi, kromatin kasar dengan anak inti kecil basofilik. Pada KNF dapat ditemukan gambaran globul amiloid. Diagnosis KNF dapat dikonfirmasi dengan

pemeriksaan imunohistokimia *cytokeratin*, khususnya *high molecular weight keratin* (Rosai, 2011; Franchi, 2016).



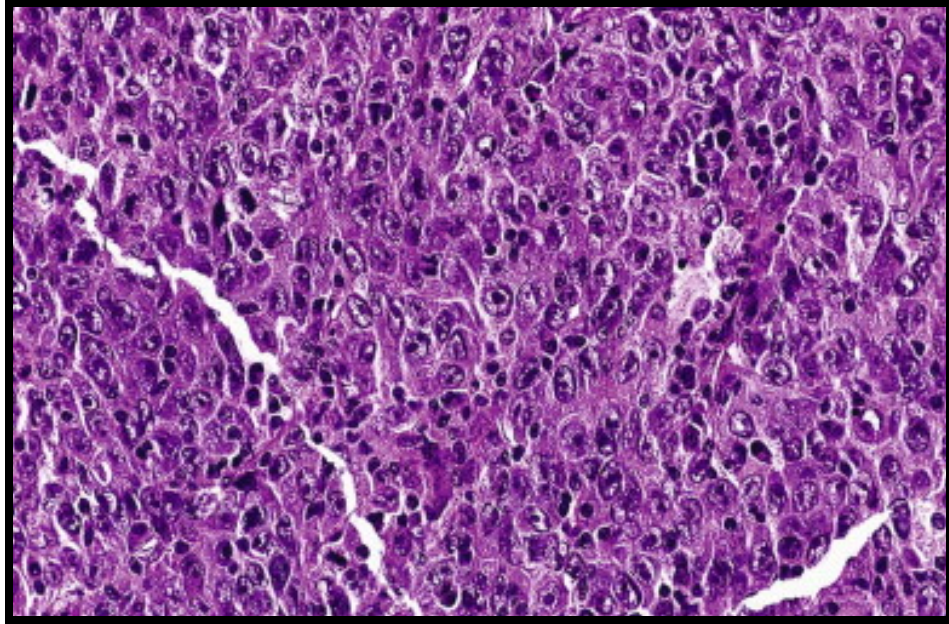
Gambar 2.3.

Karsinoma nasofaring tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* disertai gambaran *intercellular bridges* (panah kuning) dan gambaran keratinisasi (Rosai, 2011)

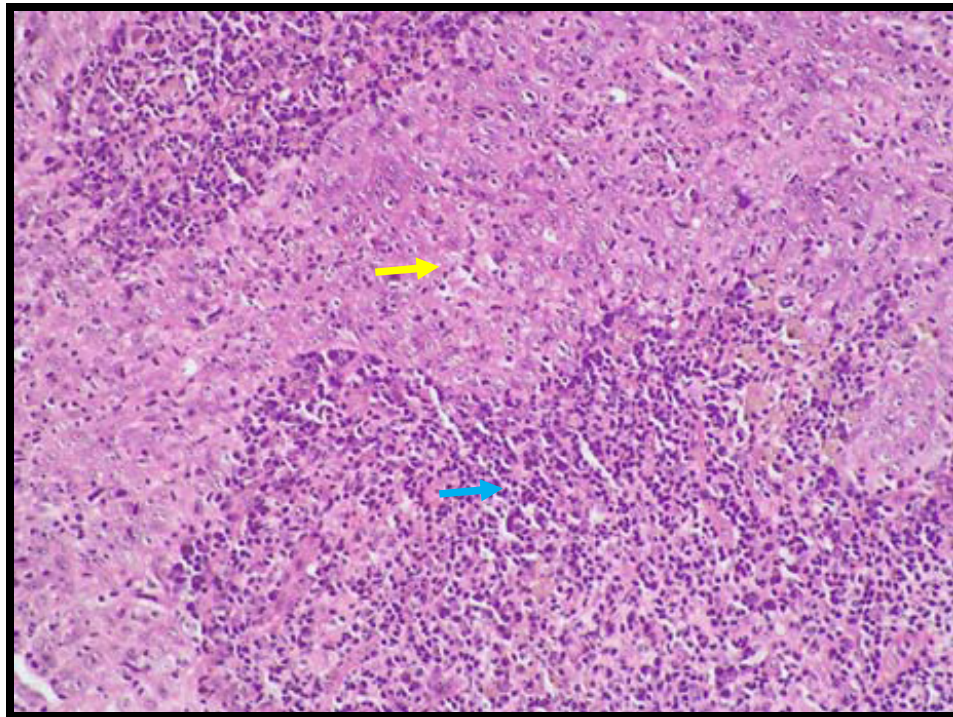


Gambar 2.4.

Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma tipe Regaud dimana sel-sel neoplastik membentuk sarang-sarang sel berbatas tegas (panah kuning) dikelilingi jaringan ikat fibrous dan sel-sel limfoid (Rosai, 2011)



Gambar 2.5.
Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma tipe Schmincke dimana sel-sel neoplastik tersusun difus (Rosai, 2011)



Gambar 2.6.
Karsinoma nasofaring (panah kuning) dengan infiltrasi limfosit, sel plasma, dan histiosit (panah biru) (Franchi, 2016)

2.2.7 Stadium

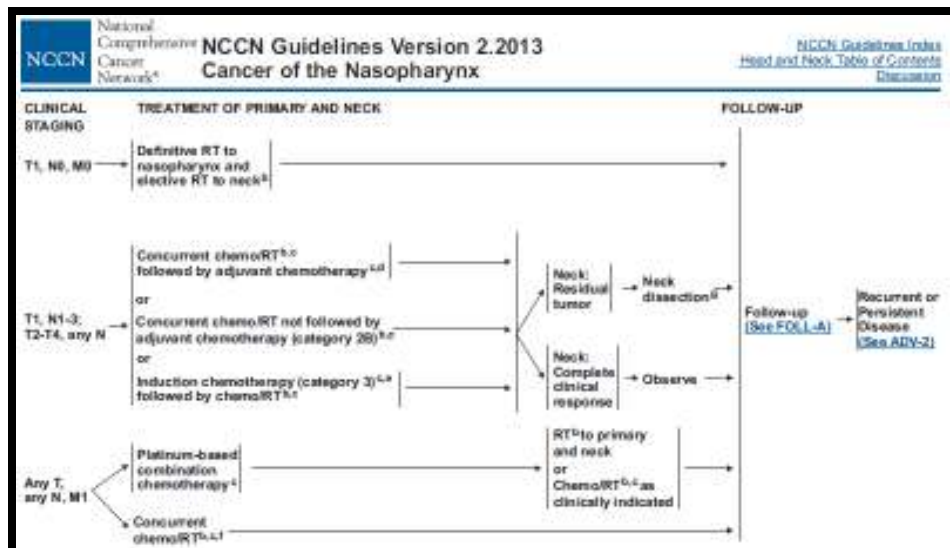
Sistem *staging* KNF berdasarkan sistem TNM dari *International Union Against Cancer* (UICC) dan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) berdasarkan tumor primer (T), keterlibatan kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M). Kriteria stadium KNF berdasarkan UICC dan AJCC (Tabel 2.2) (Chan, dkk., 2012):

Tabel 2.2.

Kriteria penentuan stadium karsinoma nasofaring berdasarkan UICC dan AJCC	
Tumor primer (T)	
T1	Tumor terbatas pada nasofaring atau meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa ekstensi parafaringeal
T2	Tumor dengan ekstensi parafaringeal
T3	Tumor melibatkan struktur tulang tengkorak dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan ekstensi intracranial dan atau melibatkan nervus kranial, hipofaring, orbita, atau dengan ekstensi ke fossa infratemporal atau ruang masticator
Kelenjar getah bening regional (N)	
N1	Terdapat metastasis KGB servikal unilateral, diameter terbesar ≤ 6 cm, di atas fossa supraklavikular, dan atau unilateral atau bilateral, KGB retrofaringeal, diameter terbesar ≤ 6 cm
N2	Terdapat metastasis KGB servikal bilateral, diameter terbesar ≤ 6 cm, di atas fossa supraklavikular
N3	Terdapat metastasis KGB, diameter > 6 cm dan atau di atas fossa supraklavikular N3a \rightarrow diameter > 6 cm N3b \rightarrow ekstensi ke fossa supraklavikular
Metastasis jauh (M)	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh
Stadium	
Stadium 0	Tis dan N0 dan M0
Stadium I	T1 dan N0 dan M0
Stadium II	T1 dan N1 dan M0 atau T2 dan N0/N1 dan M0
Stadium III	T1/T2 dan N2 dan M0 atau T3 dan N0/N1/N2 dan M0
Stadium IV A	T4 dan N0/N1/N2 dan M0
Stadium IV B	T1/T2/T3/T4 dan N3 dan M0
Stadium IV C	T1/T2/T3/T4 dan N0/N1/N2/N3 dan M1

2.2.8 Tata Laksana

Manajemen optimal pasien KNF melibatkan multidisiplin ilmu (Chan dkk., 2012). Pemilihan terapi tergantung pada lokasi, stadium, dan kondisi kesehatan pasien. Radioterapi menjadi terapi standar untuk KNF stadium awal. Target radioterapi adalah tumor primer, daerah yang menempel, dan KGB leher bilateral seperti ditunjukkan pada (Gambar 2.7). Terdapat berbagai tipe radioterapi diantaranya *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) radioterapi dosis efektif langsung ke tumor sehingga meminimalisir efek samping dan kerusakan sel sehat. Hal ini dapat mengurangi efek samping atau komplikasi radioterapi konvensional seperti mulut kering, inflamasi pada mulut dan tenggorokan, buta, cedera batang otak, nyeri tulang, mual, penurunan pendengaran, hipotiroid, dan kematian jaringan yang sehat. Terapi proton untuk KNF stadium lanjut yang lokasinya dekat dengan sistem saraf pusat yang meliputi otak dan medula spinalis. *Stereotactic radiosurgery* menggunakan γ knife untuk tumor yang tumbuh di dasar tengkorak. *Brachytherapy* menggunakan implan untuk KNF rekuren setelah terapi inisial. Konsensus *National Comprehensive Cancer Network/NCCN* merekomendasikan dosis total radioterapi untuk KNF risiko tinggi sebesar 66 Gy-70 Gy dengan dosis pemberian 2,0 Gy/fraksi-2,2 Gy/fraksi setiap harinya dan KNF risiko menengah dan rendah sebesar 44 Gy dengan dosis pemberian 1,6 Gy/fraksi setiap harinya (NCCN, 2013).



Gambar 2.7.
Protokol tata laksana karsinoma nasofaring berdasarkan NCCN 2013
(NCCN, 2013)

Kemoterapi dapat menghambat implantasi sel tumor dengan mengeliminasi sel kanker di sirkulasi, menurunkan metastasis subklinis, menurunkan penyebaran tumor lokoregional, dan meningkatkan kontrol lokoregional. Dilakukan dengan tujuan untuk meminimalisir pembesaran penyakit dan membatasi risiko rekurensi. Pilihan jenis kemoterapi ditentukan berdasar perkembangan sel tumor dan bagaimana efek obat terhadap pertumbuhan. Kombinasi kemoterapi dengan radioterapi dapat meminimalisir risiko rekurensi melalui eradikasi mikrometastasis, memicu efek radiasi melalui agen sinergis (sensitif radiasi), dan memfasilitasi rencana radioterapi dan memperbaiki kontrol penyakit lokal dengan memperkecil ukuran tumor akibat radiasi (Pan dan Zhu, 2012; Paiar dkk., 2012).

Pembedahan dapat menjadi jawaban bila dapat mengangkat seluruh tumor dan sel kanker akan tetapi hal ini sulit karena lokasinya yang dekat dengan tengkorak. Dapat mengakibatkan kerusakan mata permanen dan struktur lain disekitarnya. Terkadang diseksi pembuluh limfe leher diperlukan bila ada kecurigaan metastasis akan tetapi dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti telinga mati rasa, kelemahan bibir bawah, kelemahan ketika mengangkat tangan ke atas kepala yang sifatnya sementara atau permanen. Pembedahan dapat menjadi pilihan pada karsinoma nasofaring rekuren atau yang tidak merespon baik dengan radioterapi (Hao dan Tsang, 2010). Obat biologi atau yang dikenal sebagai antibodi monoklonal mempengaruhi sistem imun tubuh melawan penyakit. Sebagai contoh bevacizumab menghambat produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

Cetuximab mengikat EGFR secara spesifik dan menghambat fosforilasi dan aktivasi *receptor associated kinase* sehingga menghambat pertumbuhan sel, induksi apoptosis, menurunkan matriks protein pada permukaan sel. Sun dkk menunjukkan terapi dengan antibodi monoklonal *anti human IL-6R* dapat menurunkan proliferasi, migrasi, dan kemampuan invasi sel KNF. Terapi paliatif dapat menjadi alternatif terapi KNF stadium lanjut dengan metastasis dengan tujuan mengendalikan gejala dan menciptakan kenyamanan bagi pasien (Chan dkk., 2012).

2.2.9 Prognosis

Angka harapan hidup 5 tahun KNF tipe *nonkeratinizing* sekitar 70%-98% sedangkan untuk tipe *keratinizing* sekitar 20%. Hal ini dikarenakan tipe *undifferentiated carcinoma* lebih radiosensitif dibandingkan tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* (Lingen, 2015). Harapan hidup secara signifikan

dipengaruhi oleh: 1) usia (lebih baik pada usia muda) 2) stadium klinis, dan 3) lokasi metastasis regional (metastasis homolateral dan terbatas pada leher atas lebih baik dibandingkan kontralateral dan daerah servikal bawah). Keterlibatan saraf kranial, orbita, dan intrakranial memberikan prognosis yang lebih buruk (Rosai, 2011).

Berdasarkan tipe histopatologi, harapan hidup pasien dengan *keratinizing squamous cell carcinoma* lebih buruk dibandingkan yang lain. Faktor lain yang juga mempengaruhi prognosis antara lain: 1) *grade* 2) tingkat proliferasi sel 3) infiltrat radang limfosit, dan 4) invasi pembuluh darah (Rosai, 2011).

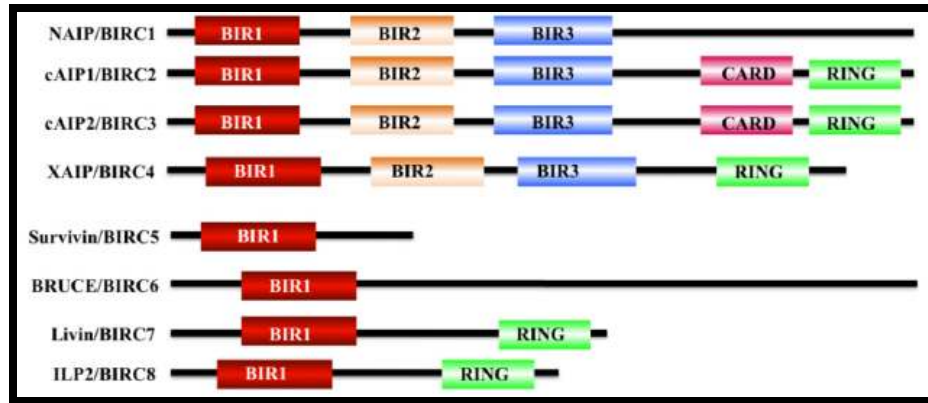
Suatu studi dengan 5.000 kasus di Hongkong mendapatkan angka harapan hidup setelah radioterapi sebesar 83% dengan angka harapan hidup 10 tahun sebesar 43%. Uji klinis kombinasi radioterapi dan kemoterapi memberikan angka harapan hidup jangka panjang 50-80%. Lee dkk. (2010) dalam studinya pada 87 pasien dengan terapi IMRT memperlihatkan *4 year local progression free survival (PFS)*, *regional PFS*, *distant metastasis free survival (DMFS)* dan *overall survival/OS rates* 94%, 98%, 66%, 73%. Studi lain oleh Tham dkk. pada 195 pasien dengan terapi IMRT menunjukkan angka harapan hidup 3 tahun bebas rekurensi lokal sebesar 93,1% dan angka harapan hidup bebas penyakit sebesar 82,1%.

Beberapa studi telah dikembangkan untuk melihat peranan survivin dalam karsinogenesis KNF dan kemungkinannya untuk menjadi faktor prognosis (Cho, 2007; Wang dkk., 2011).

2.3 Survivin

2.3.1 Struktur dan fungsi survivin

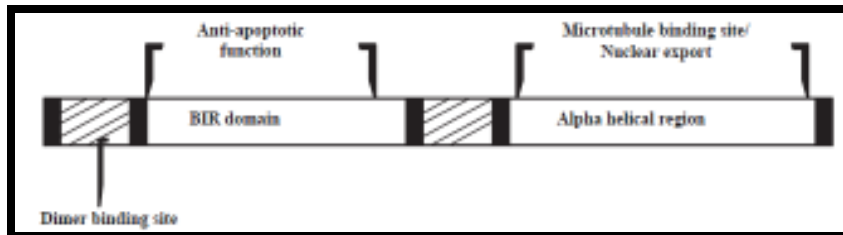
Survivin atau yang dikenal sebagai *Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Protein Repeat-Containing 5 (BIRC5)* pertama kali ditemukan oleh Ambrosini dkk tahun 1997. Berlokasi pada kromosom 17q25 dengan berat 16.5 kD protein dan mengandung 142 asam amino (Altieri, 2010). Sebagai anggota keluarga terkecil *inhibitors of apoptosis protein (IAPs)*, survivin memiliki karakteristik yang unik dimana hanya mengandung baculovirus tunggal dan perluasan *C-terminal α -helical coiled-coil domain* (Gambar 2.8), akan tetapi tidak mengandung *RING-finger* yang ditemukan pada anggota keluarga lain (Mita dkk., 2008; Jaiswal dkk., 2015; Chen dkk., 2016).



Gambar 2.8.

Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Protein Repeat (BIR) sebagai kelompok protein IAP pada mamalia yang berperan penting dalam apoptosis (Chen dkk., 2016)

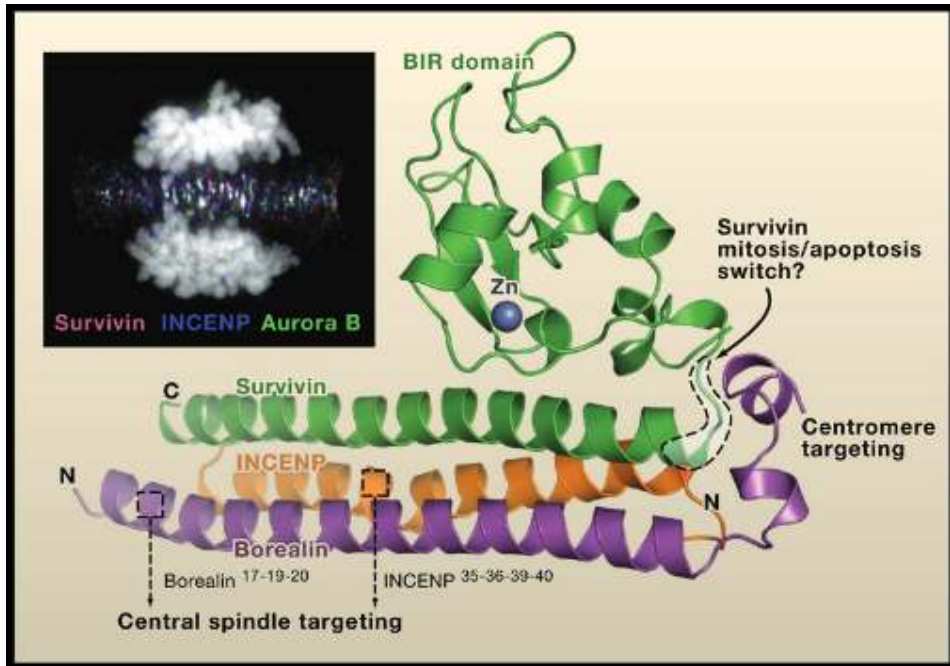
Survivin memiliki fungsi ganda dalam menghambat apoptosis dan regulasi pembelahan sel (Gambar 2.9) (Poh dkk., 2012). Survivin terletak pada *kinetochores* saat metafase, transfer ke pusat pada anafase dan terkumpul pada *mid bodies* saat telofase (Pennati dkk., 2007). Transkripsinya meningkat selama G1 dan mencapai puncak pada fase G2-M (Mita dkk., 2008).



Gambar 2.9.

Struktur dan fungsi protein survivin (Jaiswal dkk., 2015)

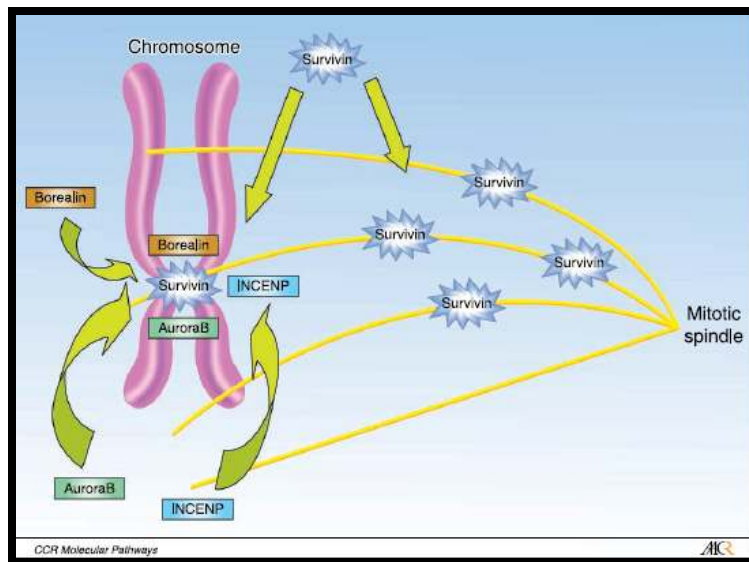
Survivin memiliki 2 kutub utama. Selama mitosis, salah satu kutub survivin melekat pada tubulin terpolimerisasi yang mana melibatkan sentrosom, mikrotubulus saat metafase, sel spindel saat anafase, dan sisa aparatus mitosis. Kutub survivin yang lain terletak pada *kinetochores* dari kromosom metafase. Pada kutub ini berhubungan dengan regulator sitokinesis seperti Aurora B kinase, INCENP, dan Borealin/Dasra kemudian membentuk *Chromosome Passenger Complex* (CPC) (Gambar 2.10) (Ruchaud dkk., 2007). Meskipun kedua fungsi ini tampak tidak sejalan tetapi teori baru yang menyatakan survivin sebagai regulator pusat pembentukan spindel dapat menghubungkan keduanya (Gambar 2.11). Menurut teori ini, survivin bertindak sebagai mediator penentu sasaran protein kromosom menuju *kinetochores* dan menstabilisasikan mikrotubulus yang berperan terhadap pembentukan spindel bipolar (Mita dkk., 2008).



Gambar 2.10.

Chromosome Passenger Complex (CPC) (Ruchaud dkk., 2007)

Adapun yang termasuk isoform survivin adalah survivin, survivin-2B, survivin- Δ Ex-3, survivin-3B, dan survivin-2-alpha (Jaiswal dkk., 2015).



Gambar 2.11.

Peranan survivin pada proses mitosis (Mita dkk., 2008)

2.3.2 Ekspresi Survivin pada Jaringan Normal dan Tumor

Survivin terekspresi pada saat perkembangan embrionik akan tetapi ditemukan hilang atau rendah pada sebagian besar jaringan yang telah terdiferensiasi sempurna dan maturasi. Survivin tampak pada beberapa sel dewasa normal seperti sel endotel, sel polimorfonuklear, sel limfosit T, sel eritroid, sel hematopoietik, sel hepar, mukosa traktus gastrointestinal dan sel granulosa ovarium. Meskipun terekspresi pada regenerasi dan proliferasi sel akan tetapi ekspresinya lemah dibandingkan dengan sel yang bertransformasi (Pennati dkk., 2007). Beberapa studi memperlihatkan ekspresi kuat survivin pada lesi jinak dan preneoplastik seperti nevus melanositik, polip kolon, adenoma mammae, *Bowen's disease* dan aktinik keratosis. Hal ini memperlihatkan ekspresi survivin dapat terlihat pada fase awal transformasi atau mengikuti ketidakseimbangan antara proliferasi sel dan kematian sel (Pennati dkk., 2007).

Ekspresi survivin yang rendah pada jaringan normal dibandingkan dengan sel kanker menjadikannya sebagai faktor diagnostik, prognostik dan terapi antikanker (Mita dkk., 2008).

2.3.3 Survivin dan Apoptosis

Apoptosis adalah mekanisme pertahanan alami menghilangkan sel yang rusak atau tidak sehat tanpa melibatkan reaksi pejamu yang mana membatasi kerusakan jaringan. Proses apoptosis adalah akibat dari aktivasi caspases yang terbagi menjadi fase inisiasi dimana beberapa caspases teraktivasi dan fase eksekusi dimana caspases lain memicu degradasi komponen selular. Dua mekanisme terjadinya apoptosis yakni melalui jalur intrinsik dengan mitokondria sebagai komponen kuncinya dan jalur ekstrinsik menggunakan ligan dan reseptor kematian sel permukaan (Kumar dkk., 2015).

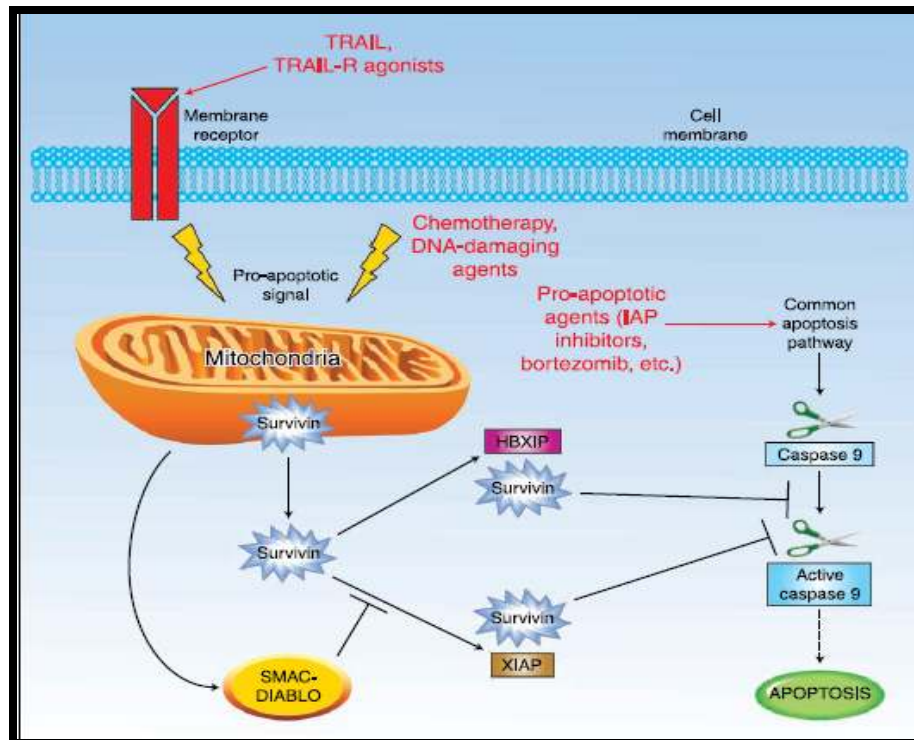
Menilik pentingnya jalur apoptosis pada perkembangan sel kanker banyak penelitian diadakan dengan apoptosis sebagai sarannya. Diharapkan dengan jalur apoptosis sebagai sarannya dapat berperan langsung memicu kematian sel tumor, menghindari resistensi obat, dan mensensitisasi sel kanker untuk apoptosis dipicu terapi lain. Salah satu studi yang sedang berkembang adalah terapi kanker dengan survivin sebagai sarannya (Mohabat, dkk., 2014).

Survivin merupakan protein penghambat apoptosis yang mana berhubungan dengan agresivitas penyakit dan luaran yang buruk. Peranan survivin dalam inhibisi

apoptosis menjadi suatu hal yang kontroversi. Survivin menghambat apoptosis secara *in vitro* maupun *in vivo*, melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik.

Survivin dan anggota IAP lain secara selektif mengikat dan mengakibatkan degradasi caspase-3 aktif, caspase-7 aktif, dan caspase-9 aktif. Survivin dihambat oleh *Second mitochondria-derived activator of caspase* (Smac) dan *direct IAP binding protein with low pI* (DIABLO), menempatkannya pada posisi sentral pada keseimbangan dinamik antara faktor proapoptosis and antiapoptosis. Studi lain menyatakan bahwa survivin menghambat caspase-9 aktif tetapi tidak caspase-3 dan caspase-7 aktif dan penghambatannya memerlukan kofaktor, *hepatitis B X-interacting protein* (HBXIP). Studi lain memperkirakan peran antiapoptosis (Gambar 2.12), survivin berhubungan dengan *X-linked inhibitor of apoptosis* (XIAP) melalui *conserved baculovirus-inhibitor of apoptosis domain*, yang mana meningkatkan stabilitas XIAP dan secara sinergis menghambat aktivasi caspase-9.

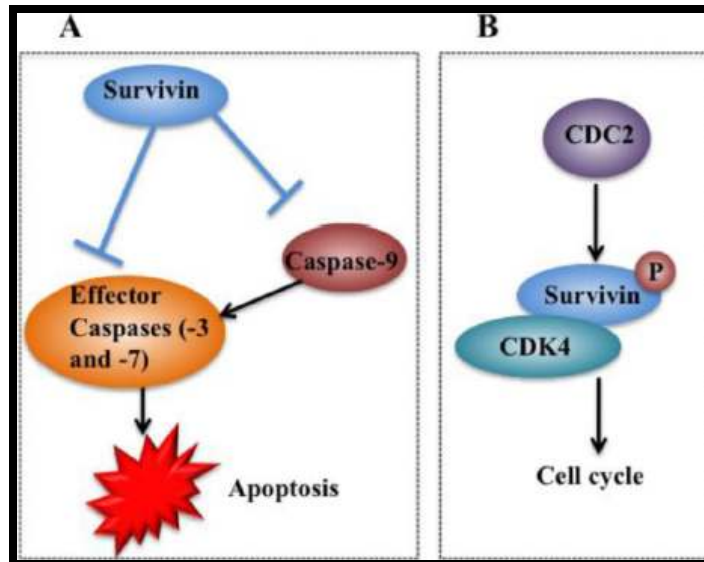
Apoptosis diawali oleh sitokrom c yang mampu mengikat kardioplin pada membran mitokondria dan mengaktivasi caspase-9 yang kemudian mengaktivasi caspase-3 dan caspase-7 yang bertanggung jawab menghancurkan sel.



Gambar 2.12.

Peranan survivin sebagai anti-apoptosis. Survivin dilepaskan oleh mitokondria dan menghambat caspase 9 aktif. Fungsi ini memerlukan HBXIP dan atau XIAP dan dihambat oleh Smac/DIABLO (Mita dkk., 2008)

Beberapa studi memperlihatkan bahwa survivin mengikat dan menekan caspase-3, 7, dan 9, sedangkan lainnya gagal menunjukkan efek langsung pada protease (Gambar 2.13). Bentuk aktif caspase-3 dan caspase 7 dipicu oleh survivin. Interaksi keduanya mengganggu caspase cascade dan pembelahan sel yang dimediasi oleh caspases yang berimbas pada menurunnya apoptosis. Dengan perlakuan yang serupa survivin menghambat sitokrom c dan caspase-8 memicu aktivitas pembelahan DEVD (Asp-Glu-Val-Asp). Suatu studi *in vitro* menyatakan bahwa fosforilasi survivin pada Thr34 oleh CDC2 diperlukan untuk interaksi antara survivin dengan caspase-3, 7, dan 9. Studi lain menemukan mutasi survivin (T34A) dapat memicu pelepasan sitokrom c dari mitokondria dan memulai apoptosis (Chen, dkk., 2016).



Gambar 2.13.

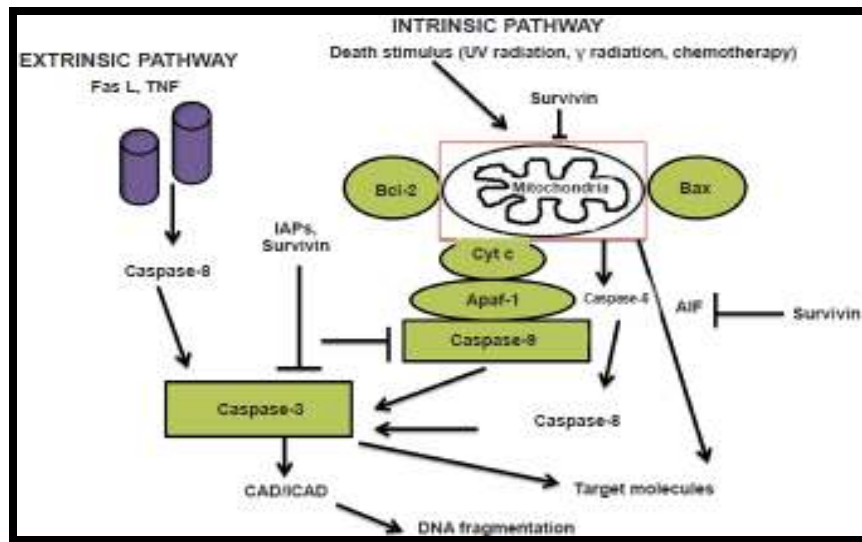
Mekanisme molekular survivin pada tumorigenesis. A. Survivin menekan caspase efektor 3 dan 7 serta caspase 9. B. CDC2 berperan langsung pada fosforilasi survivin (Chen, dkk., 2016)

Survivin dapat bersama caspases-3, -7, dan -9 dan menekan apoptosis yang dipicu oleh overekspresi caspases tersebut, menunjukkan survivin merupakan suatu caspase inhibitor. Survivin juga mengganggu kematian sel dengan mengganggu proses caspase-9, inhibitor utama jalur intrinsik apoptosis.

Aktivasi jalur kematian sel juga dapat diawali melalui beberapa mekanisme berbeda seperti ikatan ligand (FasL, TNF) dengan reseptor kematian permukaan sel (jalur ekstrinsik) atau melalui signal mitokondria direk (jalur intrinsik) (Gambar 2.14). Jalur mitokondria diinisiasi oleh aktivasi jalur Bax/Bcl-2 yang memicu

pelepasan faktor apoptosis seperti sitokrom c (cyt c) dan *apoptosis-inducing factor* (AIF) dari ruang intermembran mitokondria ke sitoplasma. Pelepasan sitokrom c dari mitokondria mengaktifasi caspase-3 melalui pembentukan kompleks cytochrome c/Apaf-1/caspase-9 apoptosome. *Caspase-activated DNase* (CAD) dan inhibitornya mengawali pembelahan dan fragmentasi DNA. *Inhibitor of Apoptosis protein* (IAP) menghambat kematian sel melalui interaksi fisik dengan caspases. Survivin menghambat kematian sel melalui jalur caspase-dependent dan independen.

Konsisten dengan kekurangan struktural aktivasi dan keperluan domain (CARD), survivin tidak langsung mengikat dan menghambat caspases. Akan tetapi berinteraksi dengan beberapa adaptor atau molekul kofaktor sebagai contoh XIAP. Dengan berinteraksi dengan XIAP, survivin meningkatkan stabilitas XIAP yang bertindak lebih jauh oleh Smac/DIABLO mencegah inhibisi XIAP. Pada setiap kasus, survivin meningkatkan aktivitas XIAP menghambat *caspase-9 dependent cell death* dan *death receptor mediated apoptosis*.



Gambar 2.14.

Survivin pada proses apoptosis. Survivin mengkode protein multifungsional yang terlibat dalam regulasi siklus sel dan menghambat jalur apoptosis. Aktivasi kematian sel dapat melalui jalur ekstrinsik melalui ikatan ligan (FasL, TNF) atau jalur intrinsik yang diaktivasi oleh Bax/Bcl-2 sehingga menyebabkan lepasnya faktor apoptosis seperti cyt c dan AIF ke sitoplasma (Jaiswal dkk., 2015)

2.3.4 Peranan Survivin dalam Angiogenesis, Metastasis, dan Kemoresistensi Sel Tumor

Seperti jaringan normal, tumor memerlukan oksigen, nutrisi, dan pembuangan produk yang tidak digunakan melalui pembuluh darah. Neovaskularisasi memiliki efek ganda pada pertumbuhan tumor yakni untuk menyalurkan nutrisi dan oksigen dan pembentukan sel endotel baru. Menilik peranannya secara langsung pada karsinogenesis, survivin juga memiliki peranan pada angiogenesis tumor karena menginduksi ekspresi VEGF dan terekspresi kuat pada sel endotel selama angiogenesis fase remodeling dan proliferasi (Li dkk., 2008; Kumar dkk., 2015).

Dengan menyalurkan nutrisi dan oksigen bagi sel tumor, angiogenesis secara tidak langsung berperan terhadap terjadinya metastasis. Selain itu, interaksi antara survivin dengan anggota IAP lain berperan pada invasi sel tumor dan metastasis. Suatu studi tentang peranan survivin pada melanoma mendapatkan overekspresi survivin memicu migrasi melanosit dan sel-sel melanoma pada fibronektin, menurunkan survivin pada kondisi di bawah subapoptosis menghambat migrasi dan invasi (Kumar dkk., 2015; Garg dkk., 2016).

Di samping itu peranan survivin dalam menginduksi ekspresi VEGF dan proliferasi sel endotel juga mengakibatkan terjadinya kemoresistensi dan radioresistensi (Li dkk., 2008). Jin dkk. (2009) menggunakan teknologi *RNA interference* untuk menghambat ekspresi survivin pada kanker liver sel HepG2 yang mana menunjukkan perbaikan signifikan sensitivitas terhadap radiasi. Lei dkk. (2010) juga menemukan ketika ekspresi survivin dihambat pada karsinoma sel renal, sensitivitas sel terhadap radiasi meningkat (Fu dkk., 2015).

Zhang dkk. menunjukkan ekspresi survivin *wild-type* pada sel kanker prostat meningkatkan resistensi taxol *in vitro* dan *in vivo* (Pennati dkk., 2007). Penelitian lain pada 95 pasien kanker ovarium dengan terapi taxol menunjukkan respon terapi yang lebih baik pada kasus dengan ekspresi survivin rendah dibandingkan dengan yang ekspresi kuat (Pennati dkk., 2007).

Studi terbaru pada 59 pasien kanker rektum yang mendapat terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi melaporkan ekspresi survivin yang meningkat berhubungan dengan peningkatan risiko rekurensi (Pennati dkk., 2007). Peningkatan ekspresi survivin juga berhubungan dengan peningkatan risiko rekurensi, invasi

limfatik, dan metastasis. Overekspresi survivin dapat menjadi faktor prediktor untuk menilai respon kemoterapi dan radioterapi pasien kanker buli, kanker payudara, multipel mieloma, dan limfoma. Hal ini menjelaskan peranan survivin melebihi inhibisi apoptosis sederhana (Li dkk., 2008).

2.3.5 Peranan Survivin dalam Terapi Kanker

Keunikan sifat survivin yang terekspresi kuat pada sel tumor dan peranannya dalam siklus pembelahan sel, apoptosis, kemoresistensi menjadikannya sebagai target terapi kanker potensial. Beberapa strategi diterapkan untuk menghambat ekspresi survivin pada sel tumor yakni: 1) inhibitor atau antagonis molekular untuk menghambat fungsi survivin 2) pendekatan asam nukleat yang berhubungan dengan ekspresi gen survivin 3) terapi gen untuk meregulasi siklus sel dan apoptosis 4) pendekatan imunoterapi untuk memicu respon imun melawan survivin (Chen dkk., 2016). Bila dibandingkan dengan terapi kanker lain yang berdasar apoptosis, survivin memiliki beberapa keunggulan yakni: 1) ketiadaan survivin diharapkan mengumpulkan aliran signal multipel yang diperlukan untuk perawatan tumor 2) survivin dapat menjadi target terapi 3) ekspresi survivin diatur oleh jalur sinyal Wnt yang berperan pada sel punca dan ini memungkinkan antagonis survivin dapat mempengaruhi sel punca kanker 4) survivin penting untuk pembentukan atau progresivitas tumor terutama angiogenesis dan menghambat survivin berimplikasi pada keduanya 5) terapi dengan sasaran survivin tidak mempengaruhi sel atau jaringan normal (Jaiswal dkk., 2015).

Beberapa contoh studi dengan menerapkan survivin sebagai sasaran terapi yakni studi menggunakan siRNAs sintetik menunjukkan RNAi dimediasi survivin mampu menurunkan proliferasi sel tumor dan menginduksi *caspase-dependent apoptosis* pada berbagai sel tumor serta menurunkan pembentukan dan perkembangan tumor baru pada tikus percobaan. Studi lain oleh Coma dkk memperlihatkan *survivin-specific siRNAs* pada sel endotel memicu apoptosis, inhibisi migrasi pada vitronectin dan penurunan pembentukan kapiler (Pennati dkk., 2007). Tu dkk. dalam studinya memperlihatkan survivin mutant Cys84Ala menginduksi apoptosis dan mitosis pada sel kanker kolon, menghambat angiogenesis dan pertumbuhan tumor pada kanker kolon dan memicu aktivitas antitumor 5-fluorouracil (Pennati dkk., 2007).

Suatu uji preklinis pada *non-small cell lung carcinoma*, vaksin DNA oral mengkode *secretory chemokine* CCL21 dan survivin mengaktivasi *antigen-presenting dendritic cells* dan respon imun efektif CD8 β *T-cell* yang berakibat pada penekanan metastasis pulmonal juga inhibisi angiogenesis tumor tanpa memicu toksisitas (Pennati dkk., 2007).

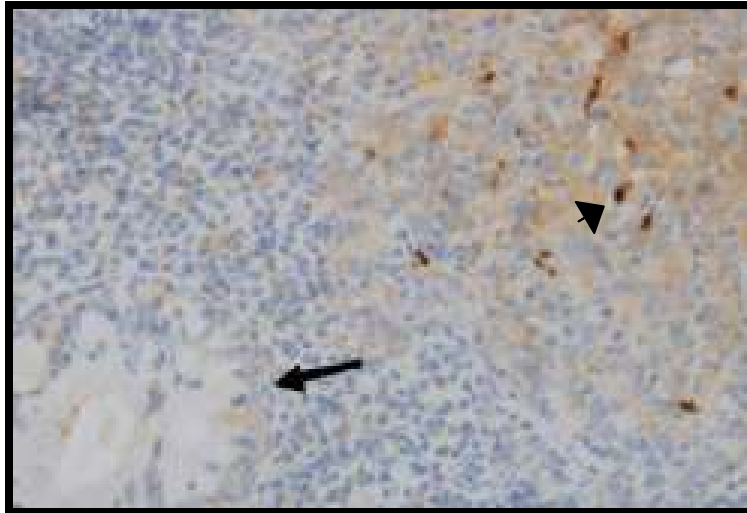
Hasil serupa didapatkan Kanwar dkk bahwa inhibisi survivin meningkatkan sensitivitas *murine EL-4 thymic lymphoma* terhadap imunoterapi (Pennati dkk., 2007).

2.3.6 Survivin dan Karsinoma Nasofaring

Sejak ditemukan tahun 1997, survivin dengan sifatnya yang unik terekspresi kuat pada sebagian besar neoplasma tetapi tidak pada jaringan normal (Gambar 2.15) menjadikannya sebagai objek penelitian. Overekspresi survivin ditemukan pada beberapa kanker seperti kanker payudara, kanker paru, kanker prostat, kanker gaster, kanker kolon, kanker esofagus, osteosarkoma, dan limfoma (Cheung dkk., 2013). Studi yang dilakukan Li dkk pada 280 kasus kanker nasofaring di Cina mendapatkan bahwa ekspresi protein survivin dalam jaringan tumor KNF sebanding dengan progresivitas penyakit (Li dkk., 2008). Overekspresi survivin tidak hanya berperan pada patogenesis KNF tetapi juga pada progresivitas KNF.

Suatu studi di Cina menggunakan protein survivin dan survivin mRNA menunjukkan ekspresi survivin keduanya lebih tinggi pada KNF dibandingkan dengan kontrol (79,5% vs 36,7%; 75,0% vs 33,3% $p < 0,01$). Didapatkan angka harapan hidup pasien dengan ekspresi protein survivin tinggi sebesar 28,9 bulan lebih pendek dari pasien dengan ekspresi lemah (44.5 bulan) dan rerata angka harapan hidup pasien dengan survivin mRNA tinggi sebesar 29.9 bulan lebih pendek dibandingkan pasien dengan kadar rendah (40.1 bulan). Hal serupa juga didapatkan pada karsinoma esofagus dimana rerata angka harapan hidup pasien dengan protein survivin tinggi 9 bulan lebih pendek dibandingkan pasien dengan ekspresi lemah (30 bulan) (Cai dkk., 2015).

Perbedaan nilai prognostik survivin menggambarkan perbedaan metode mendeteksi survivin, perbedaan lokasi subselular inti dan sitoplasma dan atau perbedaan regulasi. Survivin pada inti dapat meregulasi proliferasi sel sedangkan sitoplasma dapat terlibat pada *cell survival* tetapi tidak pada proliferasi sel (Jaiswal dkk., 2015).



Gambar 2.15.
Ekspresi positif survivin pada sitoplasma sel tumor (anak panah) dan ekspresi lemah survivin pada epitel nasofaring normal (panah hitam) (200×) (Li dkk., 2008)

BAB III

SIMPULAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan pada kepala dan leher tersering di Indonesia dimana seringkali terjadi keterlambatan diagnosis sehingga prognosisnya menjadi buruk.

Faktor prognostik KNF meliputi ukuran tumor primer, keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) regional, metastasis, usia, tipe histopatologi, *grade*, tingkat proliferasi sel, infiltrat radang limfosit, dan invasi pembuluh darah, tetapi pada praktiknya faktor-faktor tersebut tidak cukup untuk memprediksi prognosis penyakit ini.

Survivin adalah suatu inhibitor apoptosis yang berperan ganda yakni menghambat apoptosis dan regulasi pembelahan sel. Keunikan sifat survivin yang terekspresi rendah pada jaringan normal dibandingkan dengan sel kanker menjadikannya cocok diaplikasikan sebagai faktor diagnostik, prognostik dan terapi antikanker. Menilik peranannya secara langsung pada karsinogenesis, survivin juga memiliki peranan pada angiogenesis, metastasis, dan kemoresistensi.

Peranan survivin sebagai faktor prognostik diharapkan dapat membantu klinisi memperbaiki prediksi prognosis dan membentuk intervensi terapi bagi pasien KNF.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulmir, A.S., Hafidh, R.R., Abdulmuhaimen, N., Abubakar, F., Abbas, K.A. 2008. The Distinctive Profile of Risk Factors of Nasopharyngeal Carcinoma in Comparison with other Head and Neck Cancer Types. *BMC Public Health*; 8: 400. Available from: <http://www.biomedcentral.com>. Accessed September 14 2016.
- Adam, A.A.M., Abdullah, N.E., El Hassan, L.A.M., Elamin, E.M., Ibrahim, M.E., El Hassan, A.M. 2014. Detection of Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma in Sudanese by *in Situ* Hybridization. *Journal of Cancer Therapy*; 5: 517-22.
- Adham, M., Kurniawan, A.N., Muhtadi, A.I., Roezin, A., Hermani, B., Gondhowiardjo, S., Tan, I.B., Middeldorp, J.M. 2012. Nasopharyngeal Carcinoma in Indonesia: Epidemiology, Incidence, Signs, and Symptoms at Presentation. *Chin J Cancer*; 31(4): 185-96. Available from: <http://www.cjcsysu.com>. Accessed September 7 2016.
- Altieri, D.C. 2010. Survivin and IAP Proteins in Cell-Death Mechanisms. *Biochem. J*; 430: 199-205.
- Cai, J.H., Fu, S.M., Tu, Z.H., Deng, L.Q., Liang, Z., Chen, X.P., Gong, X.J., Wan, L.H. 2015. Survivin Gene Functions and Relationships between Expression and Prognosis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*; 16(6): 2341-5.
- Cao, S.M., Simons, M.J., Qian, C.N. 2011. The Prevalence and Prevention of Nasopharyngeal Carcinoma in China. *Chin J Cancer*; 30(2): 114-9. Available from: <http://www.cjcsysu.com>. Accessed September 7 2016.
- Chan, A.T.C., Gregoire, V., Lefebvre, J.L., Licitra, L., Hui, E.P., Leung, S.F., Felip, E. 2012. Nasopharyngeal Cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol*; 23(Suppl 7): vii83-5. Available from: <http://www.annonc.oxfordjournals.org>. Accessed September 6 2016.
- Chan, M., Bartlett, E., Sahgal, A., Chan, S., Yu, E. 2012. Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Chen, S.S., editor. *Carcinogenesis, Diagnosis, and Molecular Targeted Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma*. 1st. Ed. Croatia: InTech. p. 95-122.
- Chen, X., Duan, N., Zhang, C., Zhang, W. 2016. Survivin and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *J of Cancer*; 7(3): 314-23. Available from: <http://www.jcancer.org>. Accessed October 7 2016.

- Cheung, C.H.A., Huang, C.C., Tsai, F.Y., Lee, J.Y.C., Cheng, S.M., Chang, Y.C., Huang, Y.C., Chen, S.H., Chang, J.Y. 2013. Survivin-Biology and Potential as a Therapeutic Target in Oncology. *OncoTargets and Therapy*; 6: 1453-62.
- Cho, W.C.S. 2007. Nasopharyngeal Carcinoma: Molecular Biomarker Discovery and Progress. *Mol Cancer*; 6: 1. Available from: <http://www.molecular-cancer.com>. Accessed August 29 2016.
- Franchi, A. 2016. Nasal Cavity, Paranasal Sinuses, and Nasopharynx. In: Volavsek, M., editor. *Head and Neck Pathology*. 1st. Ed. Switzerland: Springer. p. 259-61.
- Fu, S.M., Tu, Z.H., Deng, L.Q., Cai, J.H., Liang, Z., Lin, Z.Q., Wang, Y.T. 2015. Induction Function of siRNA-Mediated Survivin Gene Silencing on Nasopharyngeal Carcinoma Cell Apoptosis. *Genet. Mol. Res*; 14(1): 2537-45.
- Garg, H., Suri, P., Gupta, J.C., Talwar, G.P., Dubey, S. 2016. Survivin: A Unique Target for Tumor Therapy. *Cancer Cell Int*; 16: 49.
- Goh, J., Lim, K. 2009. Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*; 38: 809-16.
Guangdong, China. *BMC Cancer*; 15: 1022. Available from: <http://www.biomedcentral.com>. Accessed September 14 2016.
- Hao, S.P., Tsang, N.M. 2010. Surgical Management of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Chang Gung Med J*; 33 (4): 361-9.
- He, Y.Q., Xue, W.Q., Shen, G.P., Tang, L.L., Zeng, Y.X., Jia, W.H. 2015. Household Inhalants Exposure and Nasopharyngeal Carcinoma Risk: A Large-Scale Case-Control Study
- Jaiswal, P.K., Goel, A., Mittal, R.D. 2015. Survivin: A Molecular Biomarker in Cancer. *Indian J Med Res*; 141: 389-97.
- Jia, W.H., Luo, X.Y., Feng, B.J., Ruan, H.L., Bei, J.X., Liu, W.S., Qin, H.D., Feng, Q.S., Chen, L.Z., Yao, S.Y., Zeng, Y.X. 2010. Traditional Cantonese Diet and Nasopharyngeal Carcinoma Risk: A Large-Scale Case-Control Study in Guangdong, China. *BMC Cancer*; 10: 446. Available from: <http://www.biomedcentral.com>. Accessed September 14 2016.
- Kahathuduwa, C. 2016. Non Respiratory Functions of the Respiratory System. Available from: <https://owlcation.com>. Accessed October 7 2016.

- King, A.D., Vlantis, A.C., Bhatia, K.S.S., Zee, B.C.Y., Woo, J.K.S., Tse, G.M.K., Chan, A.T.C., Ahuja, A.T. 2011. Primary Nasopharyngeal Carcinoma: Diagnostic Accuracy of MR Imaging versus that of Endoscopy and Endoscopic Biopsy. *Radiology*; 258(2): 531-7. Available from: <http://www.radiology.rsna.org>. Accessed September 14 2016.
- King, A.N., Bhatia, K.S.S. 2010. Magnetic Resonance Imaging Staging of Nasopharyngeal Carcinoma in the Head and Neck. *World J Radiol*; 2(5): 159-165. Available from: <http://www.wjgnet.com>. Accessed September 15 2016.
- Krieg, A., Werner, T.A., Verde, P.E., Stoecklein, N.H., Knoefel, W.T. 2013. Prognostic and Clinicopathological Significance of Survivin in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*; 8(6): e65338. Available from: <http://www.plosone.org>. Accessed August 23 2016
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J.C. 2015. Cellular Responses to Stress and Toxic Insult: Adaptation, Injury, and Death. In: *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases*. 9th. Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. p. 52-8.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J.C. 2015. Neoplasia. In: *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases*. 9th. Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. p. 305.
- Li, X., Ghandri, N., Piancatelli, D., Adams, S. Chen, D., Robbins, F.M., Wang, E., Monaco, A., Selleri, S., Bouaouina, N., Stroncek, D., Adorno, D., Chouchane, L., Marincola, F.M. 2007. Associations between HLA Class I Alleles and the Prevalence of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) among Tunisians. *J of Translational Medicine*; 5: 22. Available from: <http://www.translational-medicine.com>. Accessed September 14 2016.
- Li, Y.H., Hu, C.F., Shao, Q., Huang, M.Y., Hou, J.H., Xie, D., Zeng, Y.X., Shao, J.Y. 2008. Elevated Expressions of Survivin and VEGF Protein are Strong Independent Predictors of Survival in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J of Trans Med*; 6: 1. Available from: <http://www.translational-medicine.com>. Accessed July 26 2016.
- Lin, J.H., Jiang, C.Q., Ho, S.Y., Zhang, W.S., Mai, Z.M., Xu, L., Lo, C.M., Lam, T.H. 2015. Smoking and Nasopharyngeal Carcinoma Mortality: A Cohort Study of 101,823 Adults in Guangzhou, China. *BMC Cancer*; 15: 906. Available from: <http://www.biomedcentral.com>. Accessed September 14 2016.

- Lingen, M.W. 2015. Head and Neck. In: Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J.C., editors. *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases*. 9th. Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. p. 736-8.
- Lo, K.W., Chung, G.T., To, K.F. 2012. Deciphering the Molecular Genetic Basis of Nasopharyngeal Carcinoma Through Molecular, Cytogenetic, and Epigenetic Approaches. *Semin Cancer Biol*; 22(2):79-86.
- Ma, F., Zhang, H., Zhai, Y., Huang, W., Zhao, C., Ou, S., Zhou, H., Yuan, W., Wang, Z., Wang, H., Yue, W., Yu, L., Li, P., Xia, X., Cai, M., Zhang, Y., Cui, Y., He, F., Ma, Y., Zhou, G. 2011. Functional Polymorphism-31C/G in the Promoter of BIRC5 Gene and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma among Chinese. *PLoS ONE*; 6(2): e16748. Available from: <http://www.plosone.org>. Accessed September 7 2016.
- Mills, S.E. 2010. The Nose, Paranasal Sinuses and Nasopharynx. In: Mills, S.E., editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 5th. Ed. China: Lippincott Williams and Wilkins. P. 860-74.
- Mita, A.C., Mita, M.M., Nawrocki, S.T., Giles, F.J. 2008. Survivin: Key Regulator of Mitosis and Apoptosis and Novel Target for Cancer Therapeutics. *Clin Cancer Res*; 14(16): 5000-5. Available from: <http://www.aacrjournals.org>. Accessed September 7 2016.
- Mohabat, M., Narendran, A., Riabowo, I K. 2014. Survivin as a Preferential Target for Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci*; 15: 2494-516.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers version 2. 2013. Available from: <http://www.NCCN.org>. Accessed September 7 2016.
- Paleari, F., Cataldo, V.D., Zei, G., Pasquetti, E.M., Cecchini, S., Meattini, I., Mangoni, M., Agresti, B., Iermano, C., Bonomo, P., Biti, G. 2012. Role of Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncology Reviews*; 6: e1.
- Pan, X.B., Zhu, X.D. 2012. Role of Chemotherapy in Stage IIb Nasopharyngeal Carcinoma. *Chin J Cancer*; 31(12); 573-8. Available from: <http://www.cjcsysu.com>. Accessed September 26 2016.
- Pennati, M., Folini, M., Zaffaroni, N. 2007. Targeting Survivin in Cancer Therapy: Fulfilled Promise and Open Questions. *Carcinogenesis*; 28(6): 1133-9.
- Poh, S.S., Chua, M.L.K., Wee, J.T.S. 2016. Carcinogenesis of Nasopharyngeal Carcinoma: An Alternate Hypothetical Mechanism. *Chin J Cancer*; 35: 9. Available from: <http://www.cjcsysu.com>. Accessed September 14 2016.

- Poh, Y.W., Gan, S.Y., Tan, E.L. 2012. Effects of IL-6, IL-10 and TGF- β on the Expression of Survivin and Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma TW01 Cells. *Exp Oncol*; 34(2): 85-9.
- Roezin, A., Adham, M. 2007. Karsinoma Nasofaring. In: Soepardi, E.A., Iskandar, N., Bashiruddin, J., Restuti, R.D., editors. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher*. 6th. Ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. p. 182-98.
- Rosai, J. 2011. Respiratory tract: Nasal cavity, Paranasal Sinuses, and Nasopharynx, Larynx and Trachea, Lung and Pleura. In : *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10th. Ed. London: Mosby Elsevier. p. 297-300.
- Ruchaud, S., Carmena, M., Earnshaw, W.C. 2007. The Chromosomal Passenger Complex: One for All and All for One. *Cell*; 131: 230-1. Available from: <http://www.cell.com>. Accessed October 30 2016.
- Tabuchi, K., Nakayama, M., Nishimura, B., Hayashi, K., Hara, A. 2011. Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Oto*. Available from: <http://www.hindawi.com>. Accessed September 7 2016.
- Thompson, C.M., Grafstrom, R.C. 2009. Commentary: Mechanistic Considerations for Associations between Formaldehyde Exposure and Nasopharyngeal Carcinoma. *Environmental Health*; 8: 53.
- Tulalamba, W., Janvilisri, T. 2012. Nasopharyngeal Carcinoma Signaling Pathway: An Update on Molecular Biomarkers. *Int J Cell Bio*. Available from: <http://www.hindawi.com>. Accessed September 7 2016.
- Wang, H.Y., Sun, B.Y., Zhu, Z.H., Chang, E.T., To, K.F., Hwang, J.S.G., Jiang, H., Kam, M.K.M., Chen, G., Cheah, S.L., Lee, M., Liu, Z.W., Chen, J., Zhang, J.X., Zhang, H.Z., He, J.H., Chen, F.L., Zhu, X.D., Huang, M.Y., Liao, D.Z., Fu, J., Shao, Q., Cai, M.B., Du, Z.M., Yan, L.X., Hu, C.F., Ng, H.K., Wee, J.T.S., Qian, C.N., Liu, Q., Ernberg, I., Ye, W., Adami, H.O., Chan, A.T., Zeng, Y.X., Shao, J.Y. 2011. Eight-Signature Classifier for Prediction of Nasopharyngeal Carcinoma Survival. *J Clin Oncol*; 29: 4516-25. Available from: <http://www.jco.ascopubs.org>. Accessed September 1 2016.
- Wang, W.H., Lin, Y.C., Weng, H.H., Lee, K.F. 2011. Narrow Band Imaging for Diagnosing Adenoid Hypertrophy in Adults: A Simplified Grading and Histologic Correlation. *The Laryngoscope*; 121: 965-70. Available from: <http://www.researchgate.net>. Accessed October 30 2016.

- Zhang, L.F., Li, Y.H., Xie, S.H., Ling, W., Chen, S.H., Liu, Q., Huang, Q.H., Cao, S.M. 2015. Incidence Trend of Nasopharyngeal Carcinoma from 1987 to 2011 in Sihui County, Guangdong Province, South China: An Age-Period-Cohort Analysis. *Chin J Cancer*; 34:15.
- Zeng, M.S., Zeng, Y.X. 2010. Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Lu, J.J., Cooper, J.S., Lee, A.W.M. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*. London: Springer. p. 9-25.