

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah penyebab kematian ke-lima pada Indonesia serta ke-delapan di seluruh dunia. Pada tahun 2020 terdapat banyak kasus baru yaitu sekitar 19.943 (5,0%) pada Indonesia dengan jumlah kasus kematian 13.399 (5,7%). angka insiden dan kematian dampak KNF di global tidak begitu besar, tetapi KNF menjadi perhatian karena didominasi jumlah kasus pada laki-laki 10,7/100.00 dibandingkan dengan jumlah kasus pada perempuan 3,00/100.000. ¹

Karsinoma nasofaring dibagi menjadi tiga sub tipe, NKSCC/NK-KNF (Non keratinizing squamous cell carcinoma/Non keratinizing – Karsinoma Nasofaring) sub tipe tidak berdiferensiasi dan sub tipe berdiferensiasi, KSCC (Karsinoma squamous cell carcinoma) tak berdiferensiasi dan berdiferensiasi, serta karsinoma sel skuamosa basaloid (BSCC).²⁻³ Faktor risiko KNF antara lain jenis kelamin laki-laki dewasa berusia 30-50 tahun, punya riwayat KNF pada keluarganya, konsumsi makanan yg diawetkan, ikan asin, merokok, dan infeksi EBV.⁴ Karsinoma tidak berdiferensiasi merupakan sub tipe histologis KNF yang paling sering ditemukan di Asia Tenggara dan Indonesia. Pasien KNF dari aneka macam negara berkisar antara usia 4 hingga 91 tahun, dengan puncaknya di usia 50 hingga 60 tahun pada populasi Cina.⁵

Menurut data statistik kanker global yang berasal Badan Internasional buat Penelitian Kanker, kasus ada lebih 84.000 KNF baru di tahun 2008, merupakan

80% masalah pada Asia Eropa sebanyak 5%. KNF endemik di Cina Selatan serta Asia Tenggara, dengan peristiwa pertahun 15-50 jumlah kasusnya per 100.000.⁶ Indonesia jumlah penduduknya 225 juta orang, KNF menimbulkan dilema sosial ekonomi, menggunakan asumsi peristiwa kejadian seluruhnya kasus baru sebesar 6,2/100.000 atau sekitar 12.000 per tahun. Penyakit ini 100% berkaitan dengan infeksi virus Epstein Barr (EBV), terutama jenis karsinoma tidak berdiferensiasi yang paling umumnya adalah WHO tipe III.⁵

Karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi serta karsinoma tidak berdiferensiasi mempunyai kesamaan lebih tinggi buat bermetastasis daripada karsinoma sel skuamosa keratinisasi. Kebalikannya, karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi serta karsinoma tidak berdiferensiasi memiliki derajat radiosensitivitas yg lebih tinggi sehingga baik pada prognosisnya.⁷ Dengan pengobatan pada 3 tahun bebas dari penyakitnya serta kelangsungan hidupnya secara keseluruhan masing-masing lebih kurang 70% serta 80%.⁵

Virus Epstein Barr mempunyai sifat karsinogenik melalui prosedur yang mencakup protein membran laten (LMP) yang terdiri dari LMP-1, LMP-2 dan microRNA. LMP-1 adalah protein integral yg dikode oleh EBV di fase laten dan berkaitan dengan prognosis KNF yg jelek karena LMP-1 sangat berpengaruh di proses pertumbuhan sel tumor seperti migrasi, proliferasi, metabolisme, dan tumorigenesis.⁶

LMP-1 berekspresi hanya di sel neoplastik (tumor) dan berekspresi di sebagian besar pasien dengan lesi pra-ganas pada bagian atas jaringan tumor mereka.⁸ LMP-1 adalah onkogen yang paling utama dalam sistem tumorigenesis

KNF, sehingga mempunyai ekspresi mRNA EBV LMP-1 memiliki fungsi menjadi penanda biologis laten di infeksi EBV.⁹

Gen yang paling sering diubah pada tumor manusia adalah Tp53. mengkode protein p53. Mutasi Tp53 kadang kala dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada beberapa kanker. Gen pencipta protein berada di inti sel dan mempunyai fungsi dalam mengendalikan pemecahan sel serta kematian sel. Mutasi (perubahan) pada gen mutant p53 dapat menyebabkan sel kanker tumbuh dan menyebar di dalam tubuh.¹⁰ Gen p53 telah dipetakan ke kromosom 17. Protein p53 berkaitan DNA, kemudian merangsang gen lain untuk menghasilkan protein yang disebut p21 yang berinteraksi dengan protein perangsang pembelahan sel (cdk2).¹¹

Gen yg paling seringkali diubah di tumor manusia merupakan Tp53. Mengkode pada protein p53. Mutasi Tp53 berkaitan prognosis yang buruk pada kanker yang bersporadis. Gen yang membentuk protein ditemukan dalam inti sel serta mempunyai peran sebagai kunci untuk mengendalikan pembelahan sel serta kematian sel. Mutasinya pada gen mutant p53 dapat mengakibatkan sel kanker tumbuh serta menyebar pada pada tubuh.¹⁰ Gen p53 sudah dipetakan ke kromosom 17. Protein p53 disel dan berkaitan DNA, kemudian memacu gen lain agar membentuk protein p21 yang mempunyai interaksi Bersama protein pemacu penguraian sel (cdk2).¹¹

Hubungan dari infeksi EBV serta ekspresi dari mutant p53 didapatkan di fibrosis paru idiopatik, benign adenoma gaster, kanker gaster, limfoma non-Hodgkin kepala serta leher (NHL), KNF, Limfoma Burkitt, serta karsinoma lambung. Konsentrasi dari mutant p53 didapatkan buat memilih penghentian daur

sel serta apoptosis di sel B yg terinfeksi EBV.¹² Hasil ekspresinya mutant p53 yg positif akan menentukan prognosis yang lebih baik buat hasil terapi radiasinya di KNF. Prognosisnya dari KNF yg mempunyai ekspresi mutant p53 bernilai positif, meningkat dibandingkan menggunakan mutant p53 yg bernilai negatif.¹³ Kanker kepala serta leher, mutant p53 memiliki tingkat mutasi yg tinggi sudah dikaitkan menggunakan konsumsi tembakau serta prognosis yang lebih jelek.¹⁴

Ketika p53 bermutasi, maka akan berperan dalam perkembangan tumor, progresi, dan resistensi kemoterapi. Hilangnya mutant p53 juga menyebabkan penurunan apoptosis dan penurunan sensitivitas terhadap radioterapi atau kemoterapi.¹⁵ Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa infeksi EBV pada KNF dikaitkan dengan akumulasi protein mutant p53.¹⁶

Pada saat p53 bermutasi, perannya adalah dalam perkembangan tumor, progresi, serta resistensinya kemoterapi. Mutant p53 hilang menyebabkan turunnya apoptosis serta turunnya sensitivitas dari radioterapi maupun kemoterapi.¹⁵ Studi dari imunohistokimia menghasilkan bahwa infeksi EBV di KNF berkaitan akan akumulasi protein mutant p53.¹⁶

Overekspresi protein mutant p53 memiliki hubungan erat dengan peningkatan insiden tumor utama serta bisa digunakan sebagai penanda stadium molekuler tumor ganas kepala serta leher, untuk memprediksi kekambuhan tumor dan respon tumor dengan kemoterapi neoadjuvantnya.¹⁷ Ada beberapa penelitian tentang LMP-1 dan mutant p53 pada KNF yang tersedia dan laporan tentang pasien KNF tidak konsisten. Pada penelitian Tabyaoui et al, tidak ditemukan adanya

korelasi yang signifikan antara ekspresi mutan LMP-1 dan p53 berdasarkan klasifikasi histologis, umur, dan jenis kelamin yang ditunjukkan pada KNF.¹⁸

Overekspresi dari protein mutant p53 mempunyai hubungan erat akan peningkatan insiden tumor utama serta dapat digunakan sebagai penanda stadium molekuler tumor ganas kepala serta leher, buat memprediksi kekambuhannya dari tumor serta respon tumor akan kemoterapi neoadjuvant pada tumor ganas.¹⁷ Terdapat beberapa penelitian dari LMP-1 serta mutant p53 di KNF yang tersedia serta laporan tidak konsistennya tentang pasien KNF. Contohnya, di penelitian Tabyaoui et al, tidak terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi LMP-1 dan mutant p53 berdasarkan tipe histologis, usia, serta distribusi jenis kelamin pada KNF.¹⁸

Studi lain menjelaskan bahwa LMP-1 terdeteksi pada 35 kasus KNF-positif menurut subtipe histologis, pada 55% karsinoma sel skuamosa tidak berdiferensiasi, 28% karsinoma sel skuamosa keratin, dan 21% pada tidak berkeratin karsinoma sel skuamosa.¹⁹ Studi lain menemukan bahwa sel KNF telah meningkatkan level mutant p53 dengan level LMP-1, dimana jika level LMP-1 meningkat maka ekspresi mutant p53 juga meningkat. LMP-1 dapat bekerja sama dengan mutant p53 untuk menginduksi pertumbuhan sel KNF.²⁰

Studi lainnya mengungkapkan bahwa LMP-1 dapat dideteksi pada 35 kasus KNF-positif dari subtipe histologis, pada 55% karsinoma sel skuamosa tak berdiferensiasi, 28% karsinoma sel skuamosa keratin, serta 21% pada tidak berkeratin karsinoma sel skuamosa.¹⁹ Studi lain berikutnya didapatkan bahwa sel KNF sudah meningkatkan level mutant p53, menggunakan level LMP-1 yang

meningkat korelasinya dengan ekspresi dari mutant p53 yang lebih tinggi. LMP-1 bisa bekerja sama dengan mutant p53 buat menginduksi pertumbuhan sel-sel dari KNF.²⁰

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan dan beberapa hasil penelitian di atas, maka penulis melakukan penelitian karena belum adanya penelitian LMP-1 dan mutant p53, berkorelasi dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB dan metastasis tumor dalam prognosinya pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated kind) di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

I.2 Rumusan Masalah

Sesuai latar belakang masalah yg telah dirancang di atas, maka ada pertanyaan terhadap masalah yang akan diteliti penulis, apakah LMP-1 dan mutant p53, dapat berkorelasi dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB serta metastasis tumor buat prognosis pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) yang ada di Rumah Sakit umum pusat Dr. Kariadi Semarang.

I. 3. Tujuan Penelitian

I. 3. 1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah menjadi bukti LMP-1 dan juga mutant p53, korelasinya dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB serta metastasis tumor buat prognosis pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) yang ada di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Dapat diketahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya pada usia pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).
2. Dapat diketahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan jenis kelamin pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).
3. Dapat diketahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan metastasis pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).
4. Dapat diketahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan keterlibatan KGB pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).

I.4. Manfaat Penelitian

1. Bisa menyampaikan informasi dan data ilmiah mengenai ekspresi LMP-1 serta mutant p53, korelasinya berdasarkan usia, jenis kelamin, metastasis serta keterlibatan KGB di pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) sehingga dapat memprediksi adanya EBV dan sebagai indikator dari prognosisnya.
2. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya.

I.5. Keaslian Penelitian.

Tabel I. Keaslian penelitian

No	Nama Peneliti	Judul	Hasil penelitian
1	Tabyaoui, Serhier Z, Sahraoui S, Sayd S, Cadi R, Bennani OM, et al. Immunohistochemical expression of latent membrane protein 1 (LMP1) and mutant p53 in nasopharyngeal carcinoma : Moroccan experience. African Health Sciences 2013;13(3):710-717	Desain : Analisis statistic. Sampel : Pada 23 pasien di daerah Maroko. Metode : Biopsi KNF yang difiksasi dengan formalin dan tertanam dalam blok paraffin dan dievaluasi pada 23 pasien Maroko untuk mengetahui keberadaan LMP1 dan mutant p53 mutan memakai IHK.	Tidak terdapat ekspresi LMP1 yang diamati, pada 23 kasus terdapat 8 kasus (34,7%) mempunyai protein mutant p53 yang bisa dideteksi pada inti sel tumor. setelah analisis statistik dari uji probabilitas Fisher's exact, tidak terdapat korelasi yg signifikan antara ekspresi mutant p53 mutan serta tipe histologis, usia dan distribusi jenis kelamin yang ditunjukkan ($p > 0,05$)
2	Rosales-Pérez, Samuel Cano-Valdez. Expression of Epstein-Barr Virus - encoded Latent Membrane Protein (LMP-1), p16 and mutant p53 Proteins in Nonendemic Nasopharyngeal Carcinoma (KNF). Arch Med Res. 2014;45:229-236. doi:10.1016/j.arcmed.2014.02.002 ²¹	Desain : Perbedaan hasil klinis dan kelangsungan hidup dalam kaitannya dengan ekspresi protein dikorelasikan melalui statistik χ^2 dan kurva dari Kaplan dan Meier. Sampel : 29 pasien dengan KNF primer nonendemik yang didiagnosis dan dirawat di National Cancer Institute di kota Mexico. Metode : Menganalisis dalam 25 spesimen tumor ekspresi LMP1, p16 dan mutant p53 dengan imunohistokimia (IHC) dan keberadaan EBV dengan imunohistokimia/hibridisasi.	Tidak menemukan perbedaan lain antara ekspresi LMP1 dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan atau variabel klinikopatologi lainnya dan tidak ada hubungan antara ekspresi mutant p53 dengan variabel klinis dan kelangsungan hidup secara keseluruhan.
3	Elemam Ibrahim Bakhit Yousif, Yousif, M., Mohammed, Y. & Elaziz, S. A. Immunohistochemical Expression of Latent Membrane Protein- 1 (Lmp-1) Among Sudanese Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. Int. J. Res. - GRANTHAALAYAH 3, 101–107 (2015) ¹⁹	Desain : Studi prospektif, Radio Isotop Center Khartoum (RICK) -Khartoum State – Sudan, pada periode Januari 2014 hingga Juli 2015. Sampel : diperoleh dari file pasien, dan parafin yang diikat dengan formalin biopsi tertanam dari (35 orang) KNF, sampel digunakan untuk menyelidiki tingkat positif EBV, dengan pewarnaan anti (LMP-1) menurut standar Strepto Avididin Biotin (Thermo Fisher) protocol. Metode : menggunakan program statistik perangkat lunak Paket Statistik untuk Ilmu Sosial (SPSS) versi (11.5), uji Chi square dan pengukuran statistik yang berbeda pada saat penghitungan.	LMP1 terdeteksi di 35 kasus positif KNF dari subtype histologi, 55% di undifferentiated squamous cell carcinoma, 28% di keratinized squamous cell carcinomas serta 21% di non keratinized squamous cell carcinoma.

Perbedaan pada penelitian ini adalah pada penelitian Tabyaoui et al, menggunakan sampel 23 orang, Rosales et al menggunakan sampel 29 orang serta Elemam et al, menggunakan sampel 35 orang, penelitian ini menggunakan sampel

40 orang yg terdiagnosis Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type yang ada di RSUP Dr. Kariadi. Penelitian-penelitian di atas sudah dilakukan di luar negeri, sementara penelitian ini dilakukan di Indonesia, yaitu di RSUP Dr. Kariadi. Berdasarkan hasil telusur pada berbagai literatur yang dilakukan oleh penulis didapatkan hasil bahwa masih sedikit sekali penelitian di Indonesia yang meneliti tentang ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB dan metastasis dan pada pasien kanker khususnya KNF yang dilakukan di Indonesia. Sehingga hal ini menarik bagi penulis untuk membuktikan apakah hasilnya sama dengan penelitian luar negeri maupun dalam negeri dan apakah ada ekspresi LMP-1 dan mutant p53, berkorelasi dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB dan metastasisnya tumor terhadap prognosis pada pasien KNF di Rumah sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.