

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP-1 DAN p16 DENGAN  
FAKTOR PROGNOSTIK PASIEN KARSINOMA  
NASOFARING**



**TESIS**

**Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar  
Dokter Spesialis Patologi Anatomi pada Fakultas Kedokteran Universitas  
Diponegoro**

**dr. Rizki Widya Nur**

**22041217320005**

**Pembimbing :**

**Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL**

**dr. Vega Karlowee, MSi.Med, Sp.PA (K), PhD**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 PATOLOGI  
ANATOMIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG 2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP-1 DAN P16 DENGAN FAKTOR**  
**PROGNOSTIK PASIEN KARSINOMA NASOFARING**

**Disusun oleh**

**Rizki Widya Nur**  
**22041217320005**

**telah dipertahankan di depan Tim Penguji**  
**Pada tanggal Mei 2022**  
**Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima**  
**Menyetujui**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL**  
**NIP. 196710021997021001**

**dr. Vega Karlowee, MSi.Med, Sp.PA (K), PhD**  
**NIP. 198001302008122002**

**Penguji Ketua**

**Penguji Anggota**

**dr. Hermawan Istiadi, M.Kes, Sp.PA**  
**NIP. 1908412142010121002**

**dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA**  
**NIP. 196206171990012001**

**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi Patologi Anatomi**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA**  
**NIP. 196206171990012001**

## LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal atas :

Nama Mahasiswa : Rizki Widya Nur

NIM : 22041217320005

Judul : Hubungan antara ekspresi p16 dan LM-1 dengan faktor prognostik pasien karsinoma nasofaring

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL	Pembimbing I		
2.	Dr. Vega Karlowee, M.Si.Med, Sp.PA, PhD	Pembimbing II		
3.	dr. Hermawan Istiadi, M.Kes, Sp.PA	Penguji Ketua		
4.	dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA	Penguji Anggota		

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarisme sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas N0.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2022

Rizki Widya Nur

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. Rizki Widya Nur  
Tempat dan Tanggal Lahir : Karanganyar, 27 Juli 1991  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Banyumanik 01 : Lulus tahun 2003
2. SMP Negeri 21 Semarang : Lulus tahun 2006
3. SMA Semesta : Lulus tahun 2009
4. FK UNISSULA : Lulus tahun 2015
5. PPDS 1 PA FK UNDIP : (2018 – sekarang)

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2016-2017 : Dokter Internship RSUD Temanggung
2. Tahun 2016-2017 : Dokter jaga klinik Kimia Farma Banyumanik

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua  
Ayah : Dr. dr. Darwito, Sp.B(K), Onk  
Ibu : Titing Istiyah
2. Saudara Kandung : dr. Dewi Widya Puspita, Sp.Rad  
: dr. Ibnu Widya Argo

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas kasih dan limpahan rahmat-Nya maka saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Hubungan Antara Ekspresi LMP-1 dan p16 dengan Faktor Prognostik Pasien Karsinoma Nasofaring”. di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Tesis ini merupakan bagian dari persyaratan yang harus ditempuh dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi.

Penulis menyadari bahwa tidak ada ilmu yang sempurna selain ilmu-Nya, sehingga penulis akan sangat berterima kasih atas segala kritik, saran dan masukan yang membangun dari semua pihak sehingga dapat menjadi sebuah penelitian dan tulisan yang lebih bermanfaat.

Semarang, April 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS .....	xii
PERNYATAAN .....	xiii
RIWAYAT HIDUP .....	xiv
KATA PENGANTAR .....	xv
DAFTAR ISI .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
DAFTAR TABEL .....	xxiii
DAFTAR GAMBAR .....	xxiv
ABSTRAK .....	xxv
BAB I .....	17
PENDAHULUAN .....	17
1.1 Latar Belakang .....	17
1.2. Rumusan Masalah.....	22
1.3. Tujuan Penelitian .....	22
1.3.1. Tujuan Umum.....	22
1.3.2. Tujuan Khusus.....	22
1.4. Manfaat Penelitian .....	23
1.5. Keaslian Penelitian .....	25
BAB 2 .....	25
TINJAUAN PUSTAKA.....	25
2.1 Karsinoma Nasofaring .....	25
2.1.1 Definisi .....	25
2.1.2 Epidemiologi.....	25
2.1.3 Etiologi .....	27
2.1.4 Lokasi .....	28
2.1.5 Gambaran klinis .....	28

2.1.6 Histopatologi Karsinoma Nasofaring.....	29
2.1.7 Patofisiologi Karsinoma Nasofaring .....	30
2.1.8 Faktor Prognosis .....	38
2.1.9. Quality of Life (QOL) .....	41
2.2 Latent Membrane Protein-1 .....	41
2.2.1 LMP-1 dan Metastasis Karsinoma Nasofaring.....	45
2.2.2 LMP-1 dan Angiogenesis .....	46
2.3 p16.....	46
2.3.1 p16 dan karsinoma nasofaring .....	49
2.3.2. p16 dan faktor prognostik karsinoma nasofaring.....	51
<b>BAB 3 .....</b>	<b>53</b>
<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>53</b>
3.1 Kerangka Teori Penelitian .....	53
3.2 Kerangka konsep .....	53
3.3 Hipotesis .....	54
<b>BAB 4 .....</b>	<b>55</b>
<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>55</b>
4.1 Ruang lingkup penelitian .....	55
4.2 Rancangan penelitian.....	55
4.3 Lokasi dan waktu penelitian .....	55
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	55
4.4.1 Populasi .....	55
4.4.2 Sampel Penelitian.....	55
4.4.3 Jumlah Sampel .....	56
4.4.4 Cara Sampling.....	56
4.5 Variabel Penelitian` .....	56
4.5.1 Variabel bebas.....	56
4.5.2 Variabel terikat .....	57
4.6 Bahan, Alat dan Cara Penelitian .....	57
4.6.1 Bahan Penelitian .....	57
4.6.2 Alat Penelitian.....	58



4.6.3	Prosedur pengambilan bahan dan pemeriksaan sediaan .....	59
4.7	Alur penelitian.....	61
4.8	Definisi operasional.....	62
4.9	Jenis Data, Pengumpulan Data dan Analisa data .....	63
4.9.1	Jenis Data.....	63
4.9.2	Pengumpulan data .....	64
4.9.3	Analisa data .....	64
4.10	Ethical Clearance.....	64
BAB 5	.....	65
HASIL PENELITIAN.....		65
5.1	Pengukuran dan Uji Kappa .....	65
5.2	Karakteristik subyek penelitian.....	67
5.3	Ekpresi LMP-1 .....	69
5.4	Ekpresi p16 .....	70
5.5	Hubungan ekspresi LMP-1 dan faktor prognostik pada pasien karsinoma nasofaring .....	71
5.6	Hubungan ekspresi p16 dan faktor prognostik pada pasien karsinoma nasofaring .....	73
5.7	Hubungan ekspresi p16 dan faktor prognostik pada pasien karsinoma nasofaring .....	74
BAB 6	.....	75
PEMBAHASAN.....		75
6.1	Karakteristik subyek penelitian.....	75
6.2	Ekspresi LMP-1.....	79
6.3	Hubungan antara ekspresi LMP-1 dengan ukuran tumor (T), keterlibatan kelenjar getah bening (N), metastasis (M), stadium, tipe histopatologi dan kualitas hidup. ....	81
6.4	Ekspresi p16.....	86
6.5	Hubungan antara ekspresi p16 dengan ukuran tumor (T), keterlibatan kelenjar getah bening (N), metastasis (M), stadium, tipe histopatologi dan kualitas hidup. ....	88
6.5	Hubungan ekspresi p16 dan LMP-1 .....	93

6.6 Keterbatasan penelitian.....	93
BAB 7 .....	94
KESIMPULAN DAN SARAN .....	94
7.1 Kesimpulan .....	94
7.2 Saran .....	95
DAFTAR PUSTAKA .....	104
LAMPIRAN .....	113

## DAFTAR SINGKATAN

ARF	: <i>Alternate open reading frame</i>
ATF2	: <i>Activating transcription factor 2</i>
BART	: <i>BamHI-A Region Rightward Transcript</i>
CDKN2A	: <i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>
c-Myc	: <i>Cellular Myelocytomatosis</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase 2</i>
CR2	: <i>Complement Receptor Type 2</i>
CTAR	: <i>Carboxyl-Terminal Cytoplasmic Domains</i>
CYP2E1	: <i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily E Member 1</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
E2F	: <i>Expanding Family Of Heterodimeric 2 Transcription Factors</i>
EA	: <i>Early Antigen</i>
EBER	: <i>EBV-encoded Ribonucleic Acid</i>
EBNA	: <i>EBV-encoded Nuclear Antigen</i>
EBV	: <i>Epstein Bar Virus</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EORTC	: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
gB	: <i>Glycoprotein B</i>
gH	: <i>Glycoprotein H</i>
gL	: <i>Glycoprotein L</i>
GSTM1	: <i>Glutathione S-Transferase Mu 1</i>
HIF-1 alfa	: <i>Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha</i>

HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLH	: <i>Helix-Loop-Helix</i>
hOGG1	: <i>Human 8-Oxoguanine DNA N-glycosylase 1</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICAM1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IRS	: <i>Immunoreactive Score</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
KNF	: <i>Karsinoma nasofaring</i>
LCL	: <i>Lymphoblastoid Cell Lines</i>
LFA1	: <i>Lymphocyte Function-Associated Antigen 1</i>
LMP	: <i>Latent Membrane Protein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCL-1	: <i>Myeloid Cell Leukemia-1</i>
MDM2	: <i>Murine Double Minute 2</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
MMP2	: <i>Metaloproteinase Matriks-2</i>
MUC1	: <i>Mucin 1</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor-Kappab</i>
OPSCC	: <i>Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma</i>
PI3-K	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
QOL	: <i>Quality of Life</i>
RAGE	: <i>Receptor for Advanced Glycation End</i>

Rb	: <i>Retinoblastoma</i>
RECK1	: <i>Reversion Inducing Cysteine Rich Protein With Kazal Motifs</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
STAT	: <i>Signal Transducer And Activator Of Transcription</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TP53	: <i>Tumor Protein P53</i>
TRADD	: <i>TNFRSF1A Associated Via Death Domain</i>
TRAF	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor</i>
VCA	: <i>Viral Capsid Antigen</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
XRCC1	: <i>X-Ray Repair Cross-Complementing Protein 1</i>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian.....	25
Tabel 2. Deskriptif ekspresi LMP-1 antara Pembaca pertama dan kedua .....	66
Tabel 3. Hasil uji kappa ekspresi LMP-1 antara pembaca pertama dan kedua .....	66
Tabel 4. Deskriptif ekspresi p16 antara Pembaca pertama dan kedua.....	66
Tabel 5. Hasil uji kappa ekspresi p16 antara pembaca pertama dan kedua .....	67
Tabel 6. Karakteristik klinis dan histopatologis subyek penelitian .....	68
Tabel 7. Tabel hasil uji korelasi ekspresi LMP-1 dan faktor-faktor prognostik pada karsinoma nasofaring .....	72
Tabel 8. Tabel hasil uji korelasi ekspresi p16 dan faktor-faktor prognostik pada karsinoma nasofaring .....	73
Tabel 9. Tabel hasil uji multivariat regresi linier terhadap P16 .....	74
Tabel 10. Hasil uji korelasi spearman's LMP-1 terhadap P16.....	74

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur genom virus Epstein Barr .....	30
Gambar 2.2 Peran infeksi EBV dalam patogenesis KNF .....	35
Gambar 2.3 LMP1 memediasi aktivasi sinyal NF $\kappa$ B .....	42
Gambar 5. 1 Ekspresi LMP-1 pada sel tumor karsinoma nasofaring berdasarkan skor semi-kuantitatif .....	69
Gambar 5.2 Ekspresi LMP-1 pada sel tumor karsinoma nasofaring berdasarkan skor semi-kualitatif .....	70
Gambar 5.3 Ekspresi p16 pada sel tumor karsinoma nasofaring berdasarkan skor semi-kuantitatif.....	70
Gambar 5.4 Ekspresi p16 pada sel tumor karsinoma nasofaring berdasarkan skor semi-kualitatif.....	71

## ABSTRAK

### Hubungan antara Ekspresi LMP-1 dan p16 dengan Faktor Prognostik Pasien Karsinoma Nasofaring

Rizki Widya Nur<sup>1</sup>, Awal Prasetyo<sup>2</sup>, Vega Karlowee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residen Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi, Semarang, Indonesia

<sup>2</sup>Staff Pengajar Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi, Semarang, Indonesia

**Latar Belakang:** Epstein-Barr virus (EBV) memiliki hubungan yang konsisten dengan karsinoma nasofaring. Ekspresi LMP-1 dan p16 adalah biomarker potensial untuk penilaian faktor prognostik karsinoma nasofaring. EBV mengganggu proses pensinyalan intraseluler yang terkait dengan regulasi siklus sel dan LMP-1, sehingga menonaktifkan ekspresi p16 dan meningkatkan proliferasi sel. LMP-1 juga telah dilaporkan menghilangkan promotor p16 melalui metilasi.

**Tujuan :** Penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara tingkat ekspresi LMP1 dan p16 dengan faktor prognostik pasien karsinoma nasofaring.

**Metode:** Penelitian desain potong lintang ini menganalisis ekspresi LMP-1 dan p16 berdasarkan *immunostaining* dari 61 sampel blok parafin karsinoma nasofaring. Data klinis pasien yang digunakan sebagai faktor prognostik adalah tipe histopatologi, kualitas hidup, TNM dan stadium tumor.

**Hasil :** Uji *Chi Square* menunjukkan ekspresi LMP-1 dengan ukuran tumor ( $p=0,388$ ); keterlibatan kelenjar getah bening ( $p=0,491$ ); metastasis ( $p=0,254$ ); stadium ( $p=0,325$ ), tipe histopatologi ( $p=0,108$ ), dan kualitas hidup ( $p=0,308$ ). Hasil uji korelasi univariat menunjukkan ekspresi p16 dan keterlibatan kelenjar getah bening ( $p=0,026$ ), ukuran tumor ( $p=0,253$ ); metastasis ( $p=0,226$ ); stadium ( $p=0,196$ ), tipe histopatologi ( $p=0,292$ ) dan kualitas hidup ( $p=0,505$ ). Hasil uji multivariat menunjukkan ekspresi p16 dengan keterlibatan kelenjar getah bening ( $p=0,012$ ) dan stadium tumor ( $p=0,028$ ). Tidak terdapat korelasi antara tingkat ekspresi LMP-1 dengan ekspresi p16 ( $p=0,134$ ) ( $r=-0,194$ ).

**Kesimpulan :** Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi p16 dengan keterlibatan kelenjar getah bening dan staging pada karsinoma nasofaring.

**Kata kunci :** Kanker nasofaring, LMP-1, p16, factor prognostik



## ABSTRACT

### **Association Between LMP1 and P16 Expression with Prognostic Factor of Nasopharyngeal Carcinoma Patient**

Rizki Widya Nur<sup>1</sup>, Awal Prasetyo<sup>2</sup>, Vega Karlowee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Resident of Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University, General Hospital Center of Dr.Kariadi, Semarang, Indonesia*

<sup>2</sup>*Lecturer of Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University, General Hospital Center of Dr.Kariadi, Semarang, Indonesia*

**Background:** Epstein–Barr virus (EBV) has an association with nasopharyngeal carcinoma. LMP-1 and p16 expression are potential biomarkers for nasopharyngeal prognostic factor. EBV interferes with intracellular signaling processes related to cell cycle regulation and LMP-1, inactivating p16 expression and increasing cell proliferation. LMP-1 has been also reported to remove the promoter of p16 via methylation.

**Objective:** To analyze the association between LMP-1 and p16 expression with prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma.

**Methods:** This is a cross-sectional design analyzed that LMP-1 and p16 expression based on immunostaining of 61 paraffin block samples of nasopharyngeal carcinoma. The patient clinical data used as prognostic factors are histopathological type, quality of life, TNM, and tumor stage. Analysis was to determine the association between expression levels LMP-1 and p16 with patient clinical data.

**Results:** Statistical analysis using Chi Square showed the expression of LMP-1 and tumour size ( $p=0.388$ ); lymph node involvement ( $p=0.491$ ); metastases ( $p=0.254$ ); stage ( $p=0.325$ ), histopathological type ( $p=0.108$ ), and quality of life ( $p=0.308$ ). The results of this univariate correlation test showed p16 expression and lymph nodes ( $p=0.026$ ), tumour size ( $p=0.253$ ); metastases ( $p=0.226$ ); stage ( $p = 0.196$ ), histopathological type ( $p = 0.292$ ) and quality of life ( $p = 0.505$ ). The results of the multivariate showed the expression of p16 and lymph node involvement ( $p=0.012$ ): stage ( $p=0.028$ ). No correlation between LMP expression and p16 expression ( $p=0.134$ ) ( $r=-0.194$ )

**Conclusion:** There is a statistically significant association between p16 expression with lymph node involvement and staging type in nasopharyngeal carcinoma.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, LMP-1, p16, prognostic factor

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker Nasofaring (KNF) adalah keganasan yang jarang terjadi di sebagian besar dunia. Dari Globocan data cancer tahun 2018 tercatat 129,079 kasus kanker nasofaring di dunia dengan sebagian besar adalah laki-laki (70%). Meskipun insidensinya pada masing-masing jenis kelamin adalah di bawah 1 per 100.000 penduduk per tahun namun, sangat lazim dan menjadi penyebab kematian utama di beberapa daerah di Cina selatan.<sup>1</sup> Menurut data, KNF juga banyak terjadi di beberapa negara seperti Malaysia, Singapura, Indonesia dan Vietnam di asia tenggara, Mikronesia, Aljazair dan Kenya di Afrika utara.<sup>2</sup> Angka kejadian KNF di Indonesia yakni 5,66 per 100.000 penduduk atau sama dengan sekitar 1.000 kasus baru per bulan, dimana hal tersebut mencerminkan masalah kesehatan utama di Indonesia.<sup>3</sup> Pada penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 2002-2009 ditemukan 1.285 kasus kanker kepala leher, kasus KNF adalah kedua terbanyak (22,3%) setelah limfoma kepala dan leher (26,3%).<sup>4</sup>

Karsinoma nasofaring adalah karsinoma epitelial yang berasal dari pelapis mukosa nasofaring, biasanya sering ditemukan pada daerah *fossa Rosenmüller*. Berdasarkan WHO terdapat 3 tipe histopatologis dari KNF yaitu: *keratinizing squamous*, *non-keratinizing*, and *basaloid squamous*.<sup>5</sup> Jenis karsinoma nasofaring ini memiliki hubungan yang erat dengan variasi etnis dan geografis. *Keratinizing* banyak terjadi di daerah insidensi rendah seperti Amerika utara dan Eropa, dan