

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan penyebab kematian ke-5 di Indonesia dan ke-8 di dunia. Pada tahun 2020 terdapat 19.943 kasus baru (5,0%) di Indonesia dengan angka kematian 13.399 kasus (5,7%). Angka kejadian dan kematian akibat KNF di dunia tidak begitu besar, namun KNF tetap menjadi perhatian karena didominasi oleh laki-laki dengan 10,7/100.000 kasus dibandingkan dengan perempuan dengan 3,00/100.000 kasus.<sup>1</sup>

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) tidak berdiferensiasi dan berdiferensiasi, dan karsinoma sel skuamosa basaloid (BSCC).<sup>2-3</sup> Faktor risiko KNF antara lain jenis kelamin laki-laki dewasa 30-50 tahun, riwayat keluarga KNF, konsumsi makanan yang diawetkan, ikan asin, merokok, dan infeksi EBV.<sup>4</sup> Karsinoma tidak berdiferensiasi adalah sub tipe histologis KNF yang paling umum ditemukan di Asia Tenggara dan Indonesia. Pasien KNF dari berbagai negara berkisar antara usia 4 hingga 91 tahun, dengan insiden puncak pada usia 50 hingga 60 tahun pada populasi Cina.<sup>5</sup>

Menurut statistik kanker Global dari Badan Internasional untuk Penelitian Kanker, ada lebih dari 84.000 kasus KNF baru pada tahun 2008, dengan 80% kasus di Asia dan 5% di Eropa. KNF endemik di Cina Selatan dan Asia Tenggara, dengan

insiden tahunan 15-50 kasus per 100.000.<sup>6</sup> Di Indonesia dengan jumlah penduduk 225 juta orang, KNF menimbulkan masalah sosial ekonomi, dengan perkiraan kejadian secara keseluruhan sebesar 6,2/100.000 atau sekitar 12.000 kasus baru per tahun. Penyakit ini 100% berhubungan dengan infeksi virus Epstein Barr (EBV), terutama jenis karsinoma tidak berdiferensiasi yang paling umum WHO tipe III.<sup>5</sup>

Karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi dan karsinoma tidak berdiferensiasi memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk bermetastasis daripada karsinoma sel skuamosa keratinisasi. Sebaliknya, karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi dan karsinoma tidak berdiferensiasi memiliki derajat radiosensitivitas yang lebih tinggi sehingga memiliki prognosis yang lebih baik.<sup>7</sup> Hasil pengobatan dalam 3 tahun bebas penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan sekitar 70% dan 80%, masing-masing.<sup>5</sup>

Virus Epstein Barr memiliki efek karsinogenik melalui mekanisme yang meliputi protein membran laten (LMP) yang terdiri dari LMP-1 dan LMP-2 serta microRNA. LMP-1 merupakan protein integral yang dikode oleh EBV pada fase laten dan berhubungan dengan prognosis KNF yang buruk karena LMP-1 paling berpengaruh pada proses pertumbuhan sel tumor seperti migrasi, proliferasi, metabolisme, dan tumorigenesis.<sup>6</sup>

LMP-1 diekspresikan hanya pada sel neoplastik (tumor) dan diekspresikan pada sebagian besar pasien dengan lesi pra-ganas pada permukaan jaringan tumor mereka.<sup>8</sup> LMP-1 merupakan onkogen utama dalam tumorigenesis KNF, sehingga ekspresi mRNA EBV LMP-1 berperan sebagai penanda biologis infeksi EBV laten.<sup>9</sup>

Gen yang paling sering diubah pada tumor manusia adalah Tp53. mengkode protein p53. Mutasi Tp53 dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada banyak kanker sporadis. Gen yang membuat protein ditemukan dalam inti sel dan memainkan peran kunci dalam mengendalikan pembelahan sel dan kematian sel. Mutasi (perubahan) pada gen mutant p53 dapat menyebabkan sel kanker tumbuh dan menyebar di dalam tubuh.<sup>10</sup> Gen p53 telah dipetakan ke kromosom 17. Di dalam sel, protein p53 berikatan dengan DNA, yang selanjutnya merangsang gen lain untuk menghasilkan protein yang disebut p21 yang berinteraksi dengan protein perangsang pembelahan sel (cdk2).<sup>11</sup>

Hubungan antara infeksi EBV dan ekspresi mutant p53 dilaporkan pada fibrosis paru idiopatik, adenoma lambung, karsinoma lambung, limfoma non-Hodgkin kepala dan leher (NHL), KNF, Limfoma Burkitt, dan karsinoma lambung. Selain itu, konsentrasi mutant p53 dilaporkan untuk menentukan penghentian siklus sel dan apoptosis pada sel B yang terinfeksi EBV.<sup>12</sup> Ekspresi mutant p53 yang positif akan memberikan prognosis yang lebih baik untuk hasil terapi radiasi pada KNF. Prognosis KNF yang memiliki ekspresi mutant p53 positif akan meningkat dibandingkan dengan mutant p53 yang negatif.<sup>13</sup> Pada kanker kepala dan leher, tingkat mutasi mutant p53 yang tinggi telah dikaitkan dengan konsumsi tembakau dan prognosis yang lebih buruk.<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup> Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa infeksi EBV pada KNF dikaitkan dengan akumulasi protein mutant p53.<sup>16</sup>

Overekspresi protein mutant p53 memiliki hubungan erat dengan peningkatan kejadian tumor primer dan dapat digunakan sebagai penanda stadium molekuler tumor ganas kepala dan leher, untuk memprediksi kekambuhan tumor dan respon tumor terhadap kemoterapi neoadjuvant pada tumor ganas kepala dan leher.<sup>17</sup> Ada beberapa penelitian tentang LMP-1 dan mutant p53 pada KNF yang tersedia dan laporan tentang pasien KNF tidak konsisten. Misalnya, dalam penelitian Tabyaoui et al, tidak ada korelasi yang signifikan antara ekspresi mutan LMP-1 dan p53 dengan tipe histologis, usia, dan distribusi jenis kelamin yang ditunjukkan pada KNF.<sup>18</sup>

Studi lain menjelaskan bahwa LMP-1 terdeteksi pada 35 kasus KNF-positif menurut sub tipe histologis, pada 55% karsinoma sel skuamosa tidak berdiferensiasi, 28% karsinoma sel skuamosa keratin, dan 21% pada karsinoma sel skuamosa non-keratin.<sup>19</sup> Studi lain menemukan bahwa sel KNF telah meningkatkan level mutant p53, dengan level LMP-1 yang tinggi berkorelasi dengan ekspresi mutant p53 yang lebih tinggi. LMP-1 dapat bekerja sama dengan mutant p53 untuk menginduksi pertumbuhan sel KNF.<sup>20</sup>

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 untuk prognosis pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dibuat di atas, maka terdapat pertanyaan terhadap permasalahan yang akan diteliti yaitu apakah LMP-1 dan mutant p53, berkorelasi dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB dan metastasis tumor untuk prognosis pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian adalah untuk membuktikan ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan usia, jenis kelamin, keterlibatan KGB dan metastasis tumor untuk prognosis pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang ?

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan usia pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).
2. Untuk mengetahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan jenis kelamin pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).
3. Untuk mengetahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan metastasis pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).

4. Untuk mengetahui ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan keterlibatan KGB pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type).

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan informasi atau data ilmiah tentang ekspresi LMP-1 dan mutant p53, korelasinya dengan usia, jenis kelamin, metastasis dan keterlibatan KGB pada pasien KNF (Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type) sehingga dapat memprediksi adanya EBV dan sebagai indikator prognosis.
2. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi landasan penelitian selanjutnya.

#### 1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Nama Peneliti	Judul	Hasil penelitian
1	Tabyaoui, Serhier Z, Sahraoui S, Sayd S, Cadi R, Bennani OM, et al. <i>Immunohistochemical expression of latent membrane protein 1 (LMP1) and mutant p53 in nasopharyngeal carcinoma : Moroccan experience. African Health Sciences</i> 2013;13(3):710-7. <sup>17</sup>	<b>Desain</b> : Analisis statistic. <b>Sampel</b> : Pada 23 pasien di daerah Maroko. <b>Metode</b> : 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 menggunakan imunohistokimia (IHC).	Tidak ada ekspresi LMP1 yang diamati, sedangkan 8 dari 23 kasus (34,7%) memiliki protein mutant p53 yang dapat dideteksi di dalam inti sel tumor. Setelah analisis statistik menurut uji probabilitas Fisher's exact, tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi mutant p53 mutan dan tipe histologis, usia dan distribusi jenis kelamin yang ditunjukkan ( $p > 0,05$ ).
2	Rosales-Pérez, Samuel Cano-Valdez, et al. <i>Expression of Epstein-Barr Virus - encoded Latent Membrane Protein (LMP-1), p16 and mutant p53 Proteins in Nonendemic</i>	<b>Desain</b> : Perbedaan hasil klinis dan kelangsungan hidup dalam kaitannya dengan ekspresi protein dikorelasikan melalui statistik $\chi^2$ dan kurva kelangsungan hidup Kaplan-Meier. <b>Sampel</b> : 29 pasien dengan KNF primer nonendemik yang didiagnosis dan dirawat di National Cancer Institute di kota Mexico.	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

	<i>Nasopharyngeal Carcinoma (KNF)</i> . Arch Med Res. 2014;45(3):229-236. doi:10.1016/j.arcmed.2014.02.002 <sup>21</sup>	<b>Metode :</b> Menganalisis dalam 25 spesimen tumor ekspresi LMP1, p16 dan mutant p53 dengan imunohistokimia (IHC) dan keberadaan EBV dengan imunohistokimia/hibridisasi in situ.	kelangsungan hidup secara keseluruhan.
3	Elemam Ibrahim Bakhit Yousif, Yousif, M., Mohammed, Y. & Elaziz, S. A. <i>Immunohistochemical Expression of Latent Membrane Protein- 1 (Lmp-1) Among Sudanese Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. Int. J. Res.-GRANTHAALAYAH</i> 3, 101–107 (2015) <sup>19</sup>	<b>Desain :</b> studi prospektif, dilaksanakan di Radio Isotop Center Khartoum (RICK) -Khartoum State – Sudan, pada periode Januari 2014 hingga Juli 2015. <b>Sampel :</b> 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. <b>Metode :</b> 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 pada 35 kasus positif KNF menurut subtype histologis, pada 55% undifferentiated squamous cell carcinoma, 28% keratinized squamous cell carcinomas dan 21% pada non keratinized squamous cell carcinoma.

Bedanya dengan penelitian ini adalah pada penelitian Tabyaoui *et al*, menggunakan sampel 23 orang, Rosales *et al* menggunakan sampel 29 orang dan Elemam *et al*, menggunakan sampel 35 orang, sementara penelitian ini menggunakan sampel 40 orang yang terdiagnosis *Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type* 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 RSUP Dr. Kariadi Semarang.