

**HUBUNGAN EKSPRESI *LATENT MEMBRANE PROTEIN-1*  
VIRUS EPSTEIN-BARR DENGAN SUBTIPE KARSINOMA  
NASOFARING SERTA KORELASINYA DENGAN Ki-67**

**TESIS**

**Oleh:**

**YENITA  
08 212 12 043**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS  
2010**



**HUBUNGAN EKSPRESI *LATENT MEMBRANE PROTEIN-1* VIRUS  
EPSTEIN-BARR DENGAN SUBTIPE KARSINOMA NASOFARING SERTA  
KORELASINYA DENGAN Ki-67**

**Oleh: YENITA**

**(Dibawah Bimbingan: Yanwirasti dan Aswiyanti Asri)**

**RINGKASAN**

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor yang unik karena etiologi dan distribusi endemiknya. Insiden KNF yang berbeda secara geografis dan etnik berhubungan dengan virus Epstein-Barr (EBV). Di daerah endemik, infeksi EBV terutama berkaitan dengan KNF sub tipe WHO-2 dan WHO-3, sedangkan untuk sub tipe WHO-1 masih menjadi perdebatan.

Infeksi EBV pada KNF bersifat laten dan persisten. Infeksi tersebut menunjukkan pola laten tipe II yang ditandai dengan ekspresi EBNA-1, LMP-1, 2 dan EBER. LMP-1 merupakan gen laten EBV yang pertama ditemukan yang dapat mentransformasi galur sel, merubah fenotip sel dan terlibat dalam jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi sel dan apoptosis. Ki-67 merupakan petanda proliferasi sel yang banyak digunakan untuk menilai proliferasi sel pada jaringan neoplastik.

Tujuan dari penelitian ini adalah 1). Mengkaji perbedaan sub tipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1; 2). Mengkaji hubungan antara sub tipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67 dan 3). Mengkaji korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study* dengan menggunakan sampel yang diambil dari Laboratorium Patologi Anatomi FK. Unand, RSUP. Dr. M. Djamil Padang dan RSUD. Achmad Muchtar Bukittinggi. Empat puluh sembilan sampel slaid HE dan blok parafin dari KNF dianalisis dan dipulas secara imunohistokimia dengan antibodi LMP-1 EBV dan Ki-67. Perbedaan sub tipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1 diuji dengan uji Anova. Hubungan antara sub tipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67 diuji dengan uji beda rata-rata. Korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67 diuji dengan uji korelasi. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik.

Dari hasil penelitian didapatkan semua sub tipe KNF mengekspresi LMP-1. Perbedaan sub tipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1 didapatkan hasil rata-rata ekspresi LMP-1 pada masing-masing sub tipe tidak terlalu berbeda dan hubungan ini tidak bermakna secara statistik ( $p = 0,912$ ). Hubungan antara sub tipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67 bermakna pada derajat ekspresi Ki-67 negatif ( $p = 0,017$ ) dan positif dua ( $p = 0,002$ ). Terdapat

korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67, namun korelasi ini sangat lemah ( $r = 0,0092$ ).

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan, tidak terdapat perbedaan subtipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1. Terdapat hubungan antara subtipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi KI-67. Terdapat korelasi yang sangat lemah antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67.



PROGRAM PASCASARJANA  
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
Tesis, Agustus 2010

Oleh: YENITA

HUBUNGAN EKSPRESI *LATENT MEMBRANE PROTEIN-1* VIRUS  
EPSTEIN-BARR DENGAN SUBTIPE KARSINOMA NASOFARING SERTA  
KORELASINYA DENGAN Ki-67

ABSTRAK

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor yang unik karena etiologi dan distribusi endemiknya. Di daerah endemik, etiologi KNF berkaitan dengan infeksi EBV. Infeksi EBV yang laten dan persisten pada KNF menunjukkan pola laten tipe II yang ditandai dengan ekspresi EBNA-1, LMP-1, 2 dan EBER. Pada KNF dengan LMP-1 positif, tumor mempunyai indeks Ki-67 yang tinggi. Penelitian ini bertujuan membuktikan peran protein LMP-1 sebagai etiopatogenesis pada subtipe KNF serta korelasinya dengan Ki-67.

Penelitian ini menggunakan empat puluh sembilan slaid HE dan blok parafin dari KNF yang dianalisis dan dipulas secara imunohistokimia dengan antibodi LMP-1 EBV dan Ki-67. Perbedaan subtipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1 diuji dengan uji Anova. Hubungan antara subtipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67 diuji dengan uji beda rata-rata. Korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67 diuji dengan uji korelasi. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik.

Dari hasil penelitian didapatkan semua subtipe KNF mengekspresi LMP-1. Perbedaan subtipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1 didapatkan hasil rata-rata ekspresi LMP-1 pada masing-masing subtipe tidak terlalu berbeda dan hubungan ini tidak bermakna secara statistik ( $p = 0,912$ ). Hubungan antara subtipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67 bermakna pada derajat ekspresi Ki-67 negatif ( $p = 0,017$ ) dan positif dua ( $p = 0,002$ ). Korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67 sangat lemah ( $r = 0,0092$ ).

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan, tidak terdapat perbedaan subtipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1. Terdapat hubungan antara subtipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi Ki-67. Terdapat korelasi yang sangat lemah antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67.

**Kata Kunci:** LMP-1, Virus Epstein-Barr, Karsinoma nasofaring, Ki-67

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor yang unik karena etiologi dan distribusi endemiknya (Khrisna *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2004). Faktor etnik dan daerah juga mempengaruhi risiko penyakit (Khrisna *et al.*, 2004). Insiden KNF yang berbeda secara geografis dan etnik juga berhubungan dengan virus Epstein-Barr (EBV) (Chan *et al.*, 2005). Secara global, diperkirakan terdapat 65.000 kasus baru dan 38.000 kematian yang disebabkan oleh penyakit ini pada tahun 2000.

Insiden kanker ini cukup jarang di beberapa negara, yakni hanya 0,6% dari semua keganasan. Insiden KNF di Amerika 1-2 kasus per 100.000 laki-laki dan 0,4 kasus per 100.000 perempuan. Namun tumor ini sangat banyak ditemukan di negara lain dan pada kelompok etnik tertentu, seperti di Cina, Asia Tenggara, Afrika Utara dan daerah Arctic (Titcomb, 2001; Chan *et al.*, 2005; Thompson, 2006). Insiden KNF tertinggi di dunia dijumpai pada penduduk daratan Cina bagian Selatan (Titcomb, 2001; Lutan dan Nasution, 2002; Lo *et al.*, 2004; Thompson, 2006), khususnya suku Kanton di propinsi Guang Dong dan daerah Guangxi dengan angka mencapai lebih dari 50 per 100.000 penduduk pertahun (Lutan dan Nasution, 2002; Kumar, 2003).

Indonesia termasuk salah satu negara dengan prevalensi penderita KNF yang termasuk tinggi di luar Cina (Roezin, 2002). Data registrasi kanker di Indonesia



berdasarkan histopatologi tahun 2003 menunjukkan bahwa KNF menempati urutan pertama dari semua tumor ganas primer pada laki – laki dan urutan ke 8 pada perempuan (Badan Registrasi Kanker IAPI, 2003).

Selama periode tahun 2006-2008, dari data Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP. Dr M. Djamil Padang dan RSUD. Achmad Muchtar Bukittinggi, didapatkan 45 kasus KNF di wilayah propinsi Sumatera Barat. Dari keseluruhan KNF tersebut, proporsi KNF subtype *nonkeratinizing carcinoma* (WHO-2) dan *undifferentiated carcinoma* (WHO-3) adalah sama banyak, yaitu masing-masing 37,8% (Yenita dan Asri, 2009).

Karsinoma nasofaring lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan (Titcomb, 2001; Chan *et al.*, 2005; Thompson, 2006). Kanker ini dapat mengenai semua umur dengan insiden meningkat setelah usia 30 tahun dan mencapai puncak pada umur 40-60 tahun (Chan *et al.*, 2005). Kasus KNF juga pernah dilaporkan terjadi pada anak-anak dibawah usia 15 tahun (Sahraoui *et al.*, 1999). Sayang sekali tumor ganas ini tidak mempunyai gejala yang spesifik, bahkan seringkali tanpa gejala, sehingga hal ini menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis dan terapi. Bahkan pada lebih dari 70% kasus gejala pertama berupa limfadenopati servikal, yang merupakan metastasis KNF (Chan *et al.*, 2005; Thompson, 2006).

Berdasarkan klasifikasi histologi WHO tahun 1978, KNF dibagi menjadi tiga subtype yaitu; *squamous cell carcinoma* (WHO-1), *nonkeratinizing carcinoma* (WHO-2) dan *undifferentiated carcinoma* (WHO-3) (Chan *et al.*, 2005). *Undifferentiated carcinoma* (WHO-3) merupakan subtype histologi yang utama di

## **BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN**

### **7.1 Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan:

1. Tidak terdapat perbedaan subtipe histologi KNF berdasarkan ekspresi LMP-1.
2. Terdapat hubungan antara subtipe histologi KNF dengan ekspresi LMP-1 pada berbagai derajat ekspresi KI-67.
3. Walaupun ada korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi Ki-67, tetapi korelasi ini sangat lemah.

### **7.2 Saran**

1. Perlu penyeragaman penatalaksanaan jaringan mulai dari fiksasi sampai dehidrasi untuk pemeriksaan lanjutan imunohistokimia.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

## DAFTAR PUSTAKA

- Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia, 2003. Data histopatologik kanker di Indonesia tahun 2003. Direktorat Jenderal Pelayan Medik Dep Kes RI
- Brennan B, 2006. Review nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1:23
- Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T, 2008. Age-incidence curve of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiologic implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(9): 2356-2365
- Chan J.K.C, Bray F, McCarron P, Foo W, et al., 2005. Nasopharyngeal carcinoma. In (Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidrasky D editors). WHO classification of tumours: Pathology and genetics head and neck tumours. Lyon: IARC Press, pp 85-97
- Cho, 2007. Review nasopharyngeal carcinoma: molecular biomarker discovery and progress. *Molecular Cancer* 6:1
- Curran JA, Lavery FS, Campbell D, Macdiarmid J, Wilson JB, 2001. Epstein-Barr virus encoded Latent Membrane Protein-1 induces epithelial cell proliferation and sensitizes transgenic mice to chemical carcinogenesis. *Cancer Research* 61:6730-6738
- Deng L, Yang J, Zhao XR et al., 2003. Cells in G2/M phase increased in human nasopharyngeal carcinoma cell line by EBV-LMP1 through activation of NF- $\kappa$ B and AP-1. *Cell Research* 13:187-194.
- Guoqing H, Xiayan S, 2004. Significance of the expression of CyclinD1 and Ki67 antigen in nasopharyngeal carcinoma. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 3 (1):24-28
- Griffin B and Wanderley W, 2002. Human DNA tumour viruses. In (Alison M editor). *The cancer handbook*. London: Nature Publishing Group, pp 55-62
- Hariwiyanto B, 2009. Peran protein EBNA1, EBNA2, LMP1 dan LMP2 virus Epstein-Barr sebagai faktor prognosis pada pengobatan karsinoma nasofaring. Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada