

---

**KORELASI LMP-1 DAN MUTANT P53 UNTUK PROGNOSIS PASIEN  
KARSINOMA NASOFARING (*NON KERATINIZING CARCINOMA,  
UNDIFFERENTIATED TYPE*) DI RUMAH SAKIT UMUM  
PUSAT DR. KARIADI**

**Atikah<sup>1</sup>, Udadi Sadhana<sup>2</sup>, Ika Pawitra Miranti<sup>2</sup>, Dik Puspasari<sup>2</sup>, Vega  
Karlwee<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas  
Diponegoro Semarang

<sup>2</sup> Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas  
Diponegoro Semarang

\*) Email Korespondensi : udadisadhana@yahoo.com

---

**Abstract: Correlation LMP-1 and mutant p53 for Prognosis Nasopharyngeal Carcinoma Patient (Non Keratinizing carcinoma, Undifferentiated Type) A study in Dr. Kariadi General Hospital.** Undifferentiated carcinoma is a subtype of NPC (Nasopharyngeal carcinoma) with higher EBV antibody titer. The carcinogenic effect of EBV involves LMP-1 associated with poor prognosis whereas mutant p53 predicts tumor recurrence. The study is to assess the effect of LMP-1 and mutant p53 on the prognosis of KNF (Undifferentiated carcinoma) patients. Observational analytic study with cross-sectional approach was done at the Anatomical Pathology Laboratory, RSUP Dr. Kariadi Semarang. Forty paraffin blocks of nasopharyngeal tissue used a consecutive sampling technique with LMP-1 and mutant p53 immunostaining. Pearson correlation test with p-value < 0.05 was considered statistically significant. Most subject are male in the age group > 46 year old, with lymph node involvement (N) in group N2, without metastasis (M), and all of them have strongly positive expression of LMP-1 and mutant p53. The correlation between LMP-1 expression with age (p=0.327), gender (p=0.599), category N (p=0.512), are not significant, whereas to M category (p=0.019) are significant. The higher LMP-1 expression the lower incidence of distant metastasis. Mutant p53 expression correlates no significant to age (p=0.329), gender (p= 0.981), M category (p=0.705), whereas to N category (p=0.013) are significant. The higher mutant p53 expression, the higher incidence of lymph node involvement. There are difference between the expression of LMP-1 and mutant p53 (p=0.000). Expression of LMP-1 are crucial as prognostic marker for distant metastasis, as well as mutant p53 for lymph node involvement on NPC undifferentiated type.

**Keyword:** Nasopharyngeal carcinoma, LMP-1, mutant p53 , prognostic factor.

**Abstrak: Korelasi LMP-1 dan mutant p53 untuk prognosis pasien karsinoma nasofaring (*Non keratinizing carcinoma, undifferentiated type*) Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi.** Undifferentiated carcinoma merupakan sub tipe KNF (karsinoma nasofaring) dengan titer antibodi EBV yang lebih tinggi. Efek karsinogenik EBV melibatkan LMP-1 yang terkait dengan prognosis yang buruk sedangkan *mutant* p53 memprediksi kekambuhan tumor. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh LMP-1 dan *mutant* p53 terhadap prognosis pasien KNF (Undifferentiated carcinoma). Studi observasional analitik dengan pendekatan potong lintang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Empat puluh blok parafin jaringan nasofaring menggunakan teknik consecutive sampling dengan LMP-1 dan imunostaining *mutant* p53 . Uji korelasi pearson dengan p-value < 0,05 dianggap signifikan secara statistik. Subjek terbanyak adalah laki-laki pada kelompok umur > 46 tahun, dengan keterlibatan kelenjar getah bening (N) pada kelompok N2, tanpa metastasis (M), dan semuanya memiliki ekspresi LMP-1 dan *mutant* p53 yang sangat positif. Hubungan antara

ekspresi LMP-1 dengan umur ( $p=0,327$ ), jenis kelamin ( $p=0,599$ ), kategori N ( $p=0,512$ ) tidak signifikan, sedangkan untuk kategori M ( $p=0,019$ ) signifikan. Semakin tinggi ekspresi LMP-1, semakin rendah insiden metastasis jauh. Ekspresi *mutant* p53 berkorelasi tidak signifikan dengan umur ( $p=0,329$ ), jenis kelamin ( $p=0,981$ ), kategori M ( $p=0,705$ ), sedangkan untuk kategori N ( $p=0,013$ ) signifikan. Semakin tinggi ekspresi *mutant* p53, semakin tinggi insiden keterlibatan kelenjar getah bening. Terdapat perbedaan ekspresi LMP-1 dan *mutant* p53 ( $p=0,000$ ). Ekspresi LMP-1 sangat penting sebagai penanda prognostik untuk metastasis jauh, serta *mutant* p53 untuk keterlibatan kelenjar getah bening pada NPC tipe yang tidak berdiferensiasi.

**Kata Kunci:** Karsinoma nasofaring, LMP-1, *mutant* p53, factor prognostik.

## PENDAHULUAN

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. (Ferlay et al, 2020)

Karsinoma nasofaring dibagi menjadi tiga subtipe, NKSCC/NK-KNF (Non keratinizing squamous cell carcinoma/Non keratinizing - Karsinoma Nasofaring) subtipe tidak berdiferensiasi dan subtipe berdiferensiasi, KSCC (Karsinoma squamous cell carcinoma) tidak berdiferensiasi dan berdiferensiasi, dan karsinoma sel skuamosa basaloid (BSCC) (El-Naggar et al, 2017 ; Tabuchi et al, 2011).

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 (M.-S. Zeng & Zeng, 2010). Karsinoma tidak berdiferensiasi adalah subtipe 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 (Adham, Kurniawan,

Muhtadi, Roezin, Hermani, Gondhowiardjo, Bing Tan, et al., 2012)

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 (L. Zhang, Chen, Liu, Tang, & Mai, 2013). 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 (Adham, Kurniawan, Muhtadi, Roezin, Hermani, Gondhowiardjo, Bing Tan, et al., 2012).

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 (Tao Xu et al., 2013). Hasil pengobatan dalam 3 tahun bebas penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan sekitar 70% dan 80%, masing-masing (Adham, Kurniawan,

Muhtadi, Roezin, Hermani, Gondhowiardjo, Bing Tan, et al., 2012).

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 (L. Zhang et al., 2013).

LMP-1 diekspresikan hanya pada sel neoplastik (tumor) dan diekspresikan pada sebagian besar pasien dengan lesi pra-ganas pada permukaan jaringan tumor mereka. (Nawandar DM, Makoto Ohashi, Reza Djavadian, Elizabeth Barlow, Kathleen Makielski, Ahmed Ali, Denis Lee, Paul F. Lambert, Eric Johannsen, & Shannon C. Kenney, 2017) LMP-1 merupakan onkogen utama dalam tumorigenesis KNF, sehingga ekspresi mRNA EBV LMP-1 berperan sebagai penanda biologis infeksi EBV laten (Wahyono et al., 2019).

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. (Mantovani, Collavin, & Del Sal, 2019) 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) (Rivlin, Brosh, Oren, & Rotter, 2011).

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 (Chatterjee, Das, Chattopadhyay, Mal, & Choudhuri, 2019). Ekspresi p53 mutan yang positif akan memberikan prognosis yang lebih baik untuk hasil terapi radiasi pada KNF. Prognosis KNF yang memiliki ekspresi p53 mutan positif akan meningkat dibandingkan dengan p53 mutan yang negatif. (Tejosukmono & Suharto, 2012) Pada kanker kepala dan leher, tingkat mutasi p53 mutan yang tinggi telah dikaitkan dengan konsumsi tembakau dan prognosis yang lebih buruk (T. Xu, Yuan, & Xiao, 2017).

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. (Adham, Kurniawan, Muhtadi, Roezin, Hermani, Gondhowiardjo, Tan, et al., 2012) Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa infeksi EBV pada KNF dikaitkan dengan akumulasi protein *mutant* p53 (Lee, Ma, Ng, & Chan, 2015).

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 (Poh, Gan, & Tan, 2012). Ada beberapa penelitian tentang LMP-1 dan p53 mutan 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 (Tabyaoui et al., 2013).

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.(Elemam Ibrahim Bakhit Yousif, Yousif, Mohammed, & Elaziz, 2015) Studi lain menemukan bahwa sel KNF telah meningkatkan level p53 mutan, dengan level LMP-1 yang tinggi berkorelasi dengan ekspresi p53 mutan yang lebih tinggi. LMP-1 dapat bekerja sama dengan p53 mutan untuk menginduksi pertumbuhan sel KNF (Singh, 2012).

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional yang bertujuan untuk menilai ekspresi imunohistokimia LMP-1 dan p53 mutan untuk prognosis pasien KNF yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Dr. Kariadi Semarang. Populasi sasaran dalam penelitian ini adalah slide HE (Hematoxillin Eosin) dan blok parafin jaringan yang berasal dari nasofaring dengan diagnosis KNF. Sampel penelitian adalah populasi sasaran yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Peneliti mengambil sampel sebanyak 40 sampel. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekspresi mutan LMP-1 dan *mutant* p53. Prognosis terdiri dari data usia, jenis kelamin, keterlibatan kelenjar getah bening (N), metastasis (M) pada pasien KNF.

Imunoekspresi LMP-1 dinyatakan positif bila sitoplasma dan membran sel tumor berwarna coklat, dan imunoekspresi p53 mutan dinyatakan positif bila inti sel tumor berwarna coklat. Perhitungan sel tumor yang memiliki imunoekspresi LMP-1 dan *mutant* p53 dilihat menggunakan mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 40x secara random sampling, diambil 5 lapang pandang. Berdasarkan distribusi: 0 jika tidak ada sel yang positif. 1=sel positif > 0-1%. 2=sel positif > 1-10%. 3=sel positif > 10-33%. 4=sel positif > 33-66%. 5=sel positif > 66%, dengan intensitas: 0=tidak ada warna. 1=ada warna, intensitas lemah (coklat muda/pucat). 2=ada warna, intensitas sedang (coklat). 3=ada warna, intensitas kuat (coklat tua). Skor akhir adalah peningkatan antara sebaran dan intensitas, yaitu: 0-8, skala ukurnya adalah skala ordinal. 0=negatif, 1-

2=positif lemah. 3-4 = positif sedang. 5-8 = positif kuat. Pengolahan data dilakukan dengan bantuan software statistik dan Microsoft Excel 2019. Korelasi antara ekspresi LMP-1 dan ekspresi p53 mutan diuji menggunakan uji Korelasi Pearson. P-value <0,05 dianggap signifikan secara statistik.

## HASIL

Karakteristik usia, jenis kelamin, keterlibatan kelenjar getah bening dan metastasis serta hubungannya dengan LMP-1 dan p53 mutan pada pasien KNF dapat dilihat pada tabel 1.

Karakteristik distribusi usia pasien KNF pada penelitian ini diperoleh hasil, 27 (67,5%) pasien KNF berusia > 46 tahun, sedangkan 13 (32,5%) pasien KNF berusia ≤ 46 tahun. Berdasarkan data tersebut disimpulkan bahwa penderita KNF terbanyak berada pada kelompok umur > 46 tahun.

Karakteristik distribusi jenis kelamin pasien KNF pada penelitian ini diperoleh hasil, 27 (67,5%) laki-laki, sedangkan 13 (32,5%) perempuan. Berdasarkan data tersebut, disimpulkan bahwa sebagian besar pasien KNF adalah laki-laki. Karakteristik distribusi keterlibatan kelenjar getah bening (N) pada pasien KNF pada penelitian ini diperoleh hasil 2 (5%) pasien KNF termasuk kategori N0, 8 (20%) pasien KNF termasuk kategori N1, 29 (72, 5%) pasien KNF termasuk dalam kategori N2 dan 1 (2,5%) pasien termasuk dalam kategori N3. Berdasarkan data tersebut, disimpulkan bahwa sebagian besar pasien KNF termasuk dalam kategori N2.

Karakteristik sebaran metastasis pada pasien KNF pada penelitian ini diperoleh hasil, 37 (92,5%) pasien KNF tidak mengalami metastasis, sedangkan 3 (7,5%) pasien KNF lainnya mengalami metastasis. Berdasarkan data tersebut, disimpulkan bahwa sebagian besar pasien KNF tidak memiliki metastasis.

Tingkat ekspresi LMP-1 pada pasien KNF dalam penelitian ini diperoleh hasil, 2 (5%) pasien KNF memiliki tingkat ekspresi LMP-1 yang positif sedang, sedangkan 38 (95%) pasien KNF memiliki tingkat ekspresi LMP-1 positif kuat.

Tabel 1. Karakteristik usia, jenis kelamin, keterlibatan kelenjar getah bening dan metastasis serta hubungannya dengan LMP-1 dan p53 mutan pada pasien KNF.

Parameter klinik	Jumlah (%)	LMP-1		P (Sig.(2-tailed))	Mutant p53			P Sig.(2-tailed)
		(+) sedang (%)	(+) kuat (%)		(+) lemah (%)	(+) sedang (%)	(+) kuat (%)	
<b>Usia</b>								
>46 thn	27(67.5%)	2(5%)	25(62,5%)	.327	0	1(2.5%)	26(65%)	.329
≤46 thn	13(32.5%)	0	13(32.5%)		1(2.5%)	0	12(30%)	
<b>Jenis kelamin</b>								
Laki-laki	27(67.5%)	1(2,5%)	26(65%)	.599	1(2.5%)	0	26(65%)	.981
Perempuan	13(32.5%)	1(2,5%)	12(30%)		0	1(2.5%)	12(30%)	
<b>KGB</b>								
N0	2(5%)	0	2(5%)	.512	0	1(2.5%)	1(2.5%)	.013*
N1	8(20%)	0	8(20%)		1(2.5%)	0	7(17,5%)	
N2	29(72.5%)	2(5%)	27(67,5%)		0	0	29(72.5%)	
N3	1(2.5%)	0	1(2.5%)		0	0	1(2.5%)	
<b>Metastasis</b>								
Ada	1(2,5%)	2(5%)		.019*	0	0	3(7.5%)	.705
Tidak ada	0	37(92.5%)			1(2,5%)	1(2,5%)	35(87,5%)	

Tingkat ekspresi *mutant* p53 pada pasien KNF dalam penelitian ini diperoleh hasil, 1 (2,5%) pasien KNF memiliki tingkat ekspresi *mutant* p53 positif lemah, 1 (2,5%) pasien KNF memiliki tingkat ekspresi *mutant* p53 positif sedang dan 38 (95%) pasien KNF memiliki tingkat ekspresi *mutant* p53 positif kuat. Berdasarkan hasil penelitian ini, disimpulkan bahwa sebagian besar pasien KNF memiliki tingkat ekspresi *mutant* p53 positif kuat.

Hasil korelasi antara ekspresi LMP-1 dan *mutant* p53 dengan keterlibatan kelenjar getah bening (N) dan metastasis (M), pada penelitian ini diperoleh hasil :

Berdasarkan nilai signifikansi Sig. (2 tailed) antara ekspresi LMP-1 dan keterlibatan kelenjar getah bening (N) adalah 0,512 ( $> 0,05$ ), nilai r hitung adalah  $-0,107 < r$  tabel 0,312, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi LMP-1 dan keterlibatan kelenjar getah bening (N).

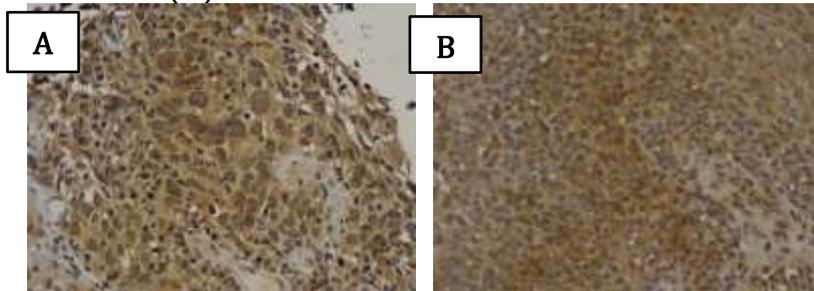
Berdasarkan nilai signifikansi Sig. (2 tailed) antara ekspresi LMP-1 dan

metastasis (M) adalah 0,019 ( $< 0,05$ ), nilai r hitung adalah  $-0,370 > r$  tabel 0,312. Karena nilai r hitung dalam analisis ini adalah negatif, artinya korelasi antara ekspresi LMP-1 dan metastasis (M) adalah negatif, maka dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi ekspresi LMP-1, semakin rendah kejadian metastasis (M) pada pasien KNF.

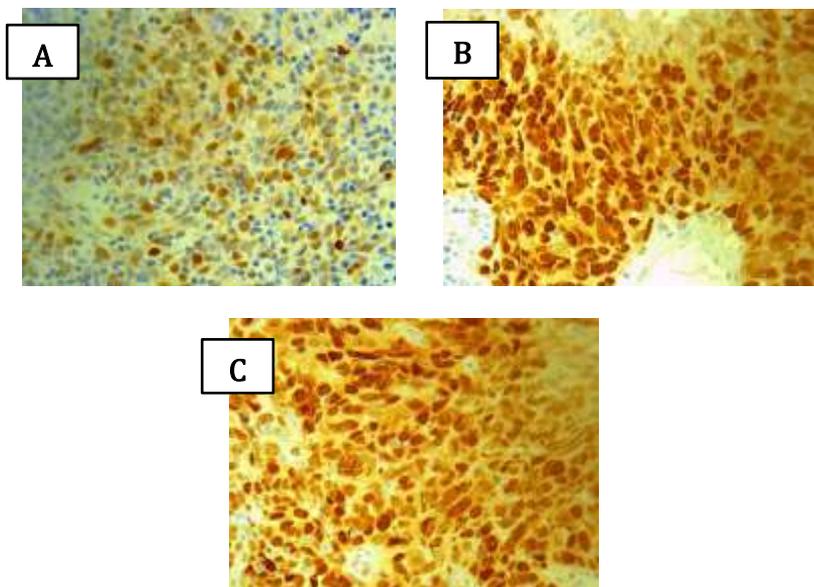
Berdasarkan nilai signifikansi Sig. (2 tailed) antara ekspresi *mutant* p53 dan keterlibatan kelenjar getah bening (N) adalah 0,013 ( $< 0,05$ ), nilai r hitung  $0,389 > r$  tabel 0,312. Karena nilai r hitung dalam analisis ini positif, artinya korelasi antara ekspresi p53 mutan dan keterlibatan kelenjar getah bening (N) positif, dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi ekspresi *mutant* p53, semakin banyak keterlibatan kelenjar getah bening (N) pada pasien KNF.

Berdasarkan nilai signifikansi Sig. (2 tailed) antara ekspresi *mutant* p53 dan metastasis (M) adalah 0,705 ( $> 0,05$ ), nilai r hitung  $0,062 < r$  tabel

0,312, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi *mutant* p53 dengan metastasis (M).



Gambar 1. Ekspresi LMP-1 : Positif sedang (A), Positif kuat (B). Hasil tingkat ekspresi LMP-1 pada jaringan nasofaring dari pasien KNF ditunjukkan pada Gambar 1. Gambar (A) menunjukkan ekspresi LMP-1 positif sedang, sedangkan Gambar (B) menunjukkan ekspresi LMP-1 positif kuat.



Gambar 2. Ekspresi *mutant* p53 : positif lemah (A), positif sedang (B), positif kuat (C). Hasil tingkat ekspresi *mutant* p53 pada jaringan nasofaring dari pasien KNF ditunjukkan pada Gambar 2. Gambar (A) menunjukkan ekspresi *mutant* p53 positif lemah. Gambar (B) menunjukkan ekspresi p53 mutan positif sedang dan gambar (C) menunjukkan ekspresi *mutant* p53 positif kuat.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini angka kejadian terbanyak berada pada kelompok umur > 46 tahun, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dawolo, et al. yang menyatakan bahwa sebagian besar penderita kanker nasofaring berada pada kelompok usia 46-55 tahun, (30,91%) (Dawolo, A. P., Utama, D. S., & Kasim, 2019). Hal senada juga dijelaskan oleh Petersson B, et al. bahwa di daerah

dengan risiko tinggi kanker nasofaring, insidennya meningkat setelah usia 30 tahun, dan mencapai puncaknya pada usia 40-60 tahun (Petersson et al., 2017). Studi lain oleh Chang et al. juga menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian kami dari 323 pasien baru yang dirawat antara tahun 1998 dan 2004 di National University Hospital di Singapura, 36% hingga 40% didiagnosis pada usia 41 hingga 50 tahun. Dalam

literatur, puncak insiden keseluruhan pada usia 50 sampai 60 tahun. Di daerah berisiko tinggi seperti Hong Kong, kejadian KNF pada setiap jenis kelamin meningkat tajam dari usia 20 tahun ke atas dan juga memuncak antara 40 dan 60 tahun, setelah usia 60 tahun, insiden mulai menurun. Sementara penelitian lain oleh Tsao et al. juga menjelaskan bahwa kejadian kanker nasofaring paling sering terjadi pada usia 45 hingga 54 tahun (Sai Wah Tsao, Yim Ling Yip, Chi ManTsang, Pei Shin Pang, Victoria Ming Yi Lau, Guitao Zhang, 2014).

Hasil penelitian ini sebagian besar adalah laki-laki, sesuai dengan *International Agency for Research on Cancer (IARC)* menyatakan bahwa laki-laki lebih mungkin mengalami KNF, yaitu 72,73%. Hal ini juga dinyatakan dalam sebuah penelitian yang menjelaskan bahwa laki-laki memiliki risiko lebih tinggi terkena KNF dibandingkan perempuan, yaitu sekitar 2 -3 kali lebih tinggi. GLOBOCAN juga menyatakan bahwa pria memiliki risiko 1,38 kali lebih tinggi terkena kanker nasofaring dibandingkan wanita (*International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 2020) Xie et al. juga menyimpulkan bahwa tingkat kejadian KNF di seluruh populasi adalah dominasi laki-laki. Pada sebagian besar populasi, rasio kejadian KNF pria dan wanita adalah sekitar 2-3:1 (Xie, Yu, Tse, Mang, & Yue, 2013). Sulaksana et al. ditemukan bahwa jumlah responden laki-laki lebih banyak dibandingkan responden perempuan dengan perbandingan 2,5:1. Hasil ini konsisten dengan banyak penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa KNF lebih sering terjadi pada pria daripada wanita, dengan rasio 2-3:1 (Sulaksana & Kadriyan, 2019).

Hasil penelitian ini sebagian besar termasuk dalam kategori N2, berbeda dengan penelitian Utama, et al. yang menyimpulkan bahwa berdasarkan gambaran metastasis kelenjar getah bening leher, hasil terbanyak adalah kelenjar getah bening pada kelompok N3 sebanyak 7 pasien (58,3%). Selanjutnya kelenjar getah bening N1 terbanyak adalah 3 pasien (25%), N0 dan N2 sebanyak 1 pasien (8,33%) (Utama,

2019). Licitra et al. menjelaskan bahwa kelenjar getah bening leher yang tidak nyeri dan tumbuh lambat seringkali membuat pasien mengabaikan keluhan dari leher. Oleh karena itu, pasien datang saat pasien sudah dalam stadium lanjut (Licitra, Felip, Chan, & Gre, 2010).

Hasil penelitian ini sebagian besar tidak memiliki metastasis, berbeda dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Zheng et al. yang menjelaskan bahwa insiden metastasis jauh lebih tinggi pada KNF lokal lanjut dan tempat yang paling umum adalah tulang, paru-paru, dan hati (Y. Zeng, Chen, Xiang, Liu, & Liu, 2019). Menurut Brennan, KNF biasanya berasal dari dinding lateral nasofaring, yang meliputi fossa Rosenmuller, mereka dapat meluas ke dalam atau keluar dari nasofaring ke dinding lateral lainnya dan/atau posterosuperior ke dasar tengkorak atau langit-langit mulut, rongga hidung, atau orofaring, kemudian biasanya bermetastasis ke kelenjar getah bening leher. Metastasis jauh dapat terjadi pada tulang, paru-paru, mediastinum, dan, lebih jarang, hati (Chen et al., 2019). Studi lain oleh Bensouda et al. menyimpulkan bahwa pada diagnosis awal, metastasis ditemukan hanya pada 5 sampai 7% pasien. Ini terutama metastasis metachronous ditemukan dalam perjalanan evolusi, biasanya dalam 3 tahun pengobatan. Tingkat keseluruhan metastasis adalah 25-30%. Prognosis tergantung pada lokasi: keterlibatan hati dan/atau medula memiliki prognosis yang buruk, sedangkan metastasis tulang yang terisolasi dapat dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lama (Bensouda et al., 2011).

Hasil ekspresi LMP-1 ini dapat menggambarkan bahwa infeksi EBV memang merupakan faktor risiko terbesar pada kasus KNF ini, sama seperti daerah endemis lainnya. Khabir et al. Ditemukan bahwa LMP-1 sering terdeteksi pada biopsi KNF tetapi dengan variasi yang luas di antara tumor. Berdasarkan laporan terbanyak dari berbagai belahan dunia, sekitar 50%-60% biopsi KNF, LMP-1 dapat divisualisasikan pada sebagian besar sel

tumor menggunakan teknik imunohistokimia. LMP-1 yang sangat diekspresikan dalam spesimen KNF diduga berperan tidak hanya dalam onkogenesis tetapi juga dalam mempertahankan sifat laten virus (Salano, Mwakigonja, Abdulshakoor, Kahinga, & Richard, 2021). Gulo et al. menjelaskan bahwa protein membran laten yang dikodekan EBV LMP-1 adalah protein membran integral dengan potensi onkogenik, dikodekan oleh gen BNLF-1 (juga dikenal sebagai gen LMP-1) dari EBV, dapat mengubah sel hewan pengerat dan mengubah fenotipe keduanya limfoid dan sel epitel. LMP-1 diekspresikan di sebagian besar KNF dan diduga kuat memiliki peran penting dalam patogenesis dan perkembangan KNF dan ekspresinya dikaitkan dengan prognosis yang buruk (Hau et al., 2020).

Penelitian pada 60 kasus KNF, menemukan adanya ekspresi berlebih dari protein *mutant* p53 pada 73% kasus. Ini menunjukkan bahwa protein *mutant* p53 terkait erat dengan tumorigenesis KNF. Sebagian besar KNF menunjukkan ekspresi berlebih p53 mutan dan sebagian besar *mutant* p53 ini adalah *mutant* p53 wild type yang mungkin merupakan respons terhadap infeksi EBV. Ekspresi berlebihan *mutant* p53 di KNF tidak disebabkan oleh protein *mutant* p53 (Park, Lee, Cho, & Woo, 2019). Hasil penelitian ini terbanyak memiliki tingkat ekspresi LMP-1 positif kuat, sejalan dengan hasil penelitian Agaoglu et al. yang menjelaskan bahwa ekspresi berlebihan *mutant* p53 yang ditentukan oleh imunohistokimia adalah tinggi. Tingkat imunoreaktivitas keseluruhan 95% dengan imunoreaktivitas yang kuat (>10%) pada 65% pasien telah dilaporkan pada pasien di Cina. Di antara total 97 sampel, pewarnaan positif untuk protein p53 mutan diamati pada 83 (85,5%) sampel sementara tidak ada pewarnaan yang ditemukan pada 14 (14,5%) kasus. Imunoreaktivitas diamati pada 62 (81,5%) spesimen biopsi nasofaring primer (Agaoglu et al., 2004).

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara ekspresi LMP-1 dan keterlibatan kelenjar getah bening

getah bening (N), hal ini sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Adam et al. yang mendapatkan hasil tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi LMP-1 dengan kelenjar getah bening (N) dengan p-value = 0,553 (Adham, Kurniawan, Muhtadi, Roezin, Hermani, Gondhowiardjo, Bing Tan, et al., 2012). Dalam studi lain oleh Poida et al. di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, 28 pasien (82,4%) memiliki diameter kelenjar getah bening kurang dari 6 cm, sedangkan 6 pasien (17,6%) memiliki hasil yang berbeda. Pasien KNF dengan pembesaran kelenjar getah bening tunggal diperoleh sebanyak 25 orang (73,5%) sedangkan yang mengalami pembesaran kelenjar getah bening multipel sebanyak 9 orang (26,5%) (P. Poida B. Gurning, M. Nadjib D. Lubis, 2015).

Hasil penelitian ini menunjukkan semakin tinggi ekspresi LMP-1, semakin rendah kejadian metastasis (M) pada pasien KNF, sesuai dengan penelitian yang menyimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara ekspresi LMP-1 dengan metastasis (M) dengan p-value = 0,04 (Kholifaturrohmy, Kadriyan, & Yudhanto, 2018). Nakanishi et al. menjelaskan bahwa gejala klinis KNF yang paling umum adalah adanya metastasis kelenjar getah bening serviks yang direpresentasikan sebagai massa leher. Bukti pertama untuk relevansi LMP-1 mengenai sifat metastasis KNF adalah bahwa LMP-1 menginduksi matrix metalloproteinase (MMP)-9. Sementara beberapa penelitian telah mengidentifikasi korelasi positif antara ekspresi LMP-1 dan status metastasis KNF, penelitian lain gagal mengidentifikasi hubungan tersebut. Terjadinya hasil yang bertentangan ini mungkin karena ukuran sampel dan metode yang digunakan untuk mengevaluasi LMP-1. Lebih lanjut, LMP-1 terbukti menurunkan regulasi adhesi sel-sel dan meningkatkan motilitas sel melalui aktivasi-1 dan c-Met dan ekspresi ezrin. LMP-1 juga telah terbukti menginduksi ekspresi Mucin-1 (MUC-1), yang memainkan peran penting dalam invasi tumor dan metastasis dengan

melawan adhesi sel. Nakanishi et al., 2017).

Hasil penelitian ini menunjukkan semakin tinggi ekspresi *mutant* p53, semakin banyak keterlibatan kelenjar getah bening (N) pada pasien KNF, sejalan dengan penelitian lain oleh Zhang et al. menjelaskan bahwa tingkat ekspresi *mutant* p53 secara signifikan lebih tinggi pada pasien KNF dengan metastasis kelenjar getah bening dibandingkan mereka tanpa metastasis kelenjar getah bening dengan nilai  $P=0,001$  (Li, Yin, Zhang, Liu, & Chen, 2017). Studi lain oleh Chow et al. menjelaskan bahwa pasien dengan ekspresi *mutant* p53 tinggi memiliki jumlah kelenjar getah bening yang jauh lebih tinggi (P. Zhang et al., 2015). Studi lain oleh Aswarin et al. diperoleh hasil yang berbeda yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi *mutant* p53 dari metastasis kelenjar getah bening di KNF dengan hasil uji Mann-Whitney U adalah  $p=0,706$ , sehingga tidak ada hubungan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) antara ekspresi positif protein *mutant* p53 pada KNF dengan kelenjar getah bening yaitu N0, N1, N2, dan N3. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara ekspresi protein p53 mutan regional dan kelenjar getah bening pada KNF. Menurut penelitian, peran terbesar ekspresi protein *mutant* p53 telah dimulai sejak awal perkembangan tumor, sebelum terjadinya penyebaran ke kelenjar getah bening dan metastasis. Protein yang berperan dalam kontrol siklus sel adalah gen supresor dan onkogen tumor. Peran protein *mutant* p53 dalam regulasi siklus sel adalah untuk menghambat pembelahan sel, dimana protein *mutant* p53 akan memicu proses transkripsi p21 (Aswarin, Yusuf, & Wiyadi, 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara ekspresi *mutant* p53 dengan metastasis (M), berbeda dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Sawali et al. yang menyatakan bahwa KNF memiliki risiko metastasis jauh yang lebih tinggi dibandingkan tumor ganas kepala dan leher lainnya. Bersama dengan keterlibatan kelenjar getah bening,

tingkat proliferasi yang tinggi dapat menjelaskan kecenderungannya untuk berkembang menjadi metastasis. Insiden metastasis terisolasi tinggi, secara global sebesar 18%, dan risiko meningkat dengan stadium penyakit (47% untuk stadium IVB), menunjukkan bahwa pengobatan lokoregional saja untuk stadium lanjut penyakit secara lokal tidak memadai. Paru-paru adalah tempat metastasis yang paling umum, diikuti oleh tulang dan hati (Sawali, Mohamad Yunus, Cheng Ai, & Sab. ir Husin Athar, 2010).

## KESIMPULAN

Tingkat ekspresi LMP-1 sebagian besar positif kuat (95%) pada pasien KNF. Tingkat ekspresi *mutant* p53 juga sebagian besar positif kuat (95%) pada pasien KNF. Ekspresi LMP-1 dan *mutant* p53 tidak berkorelasi dengan usia dan jenis kelamin pada pasien KNF. Tidak ada korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan keterlibatan kelenjar getah bening (N) pada pasien KNF, sebaliknya ekspresi *mutant* p53, berkorelasi dengan keterlibatan kelenjar getah bening (N) sebesar 0.013 ( $<0.05$ ) pada pasien KNF. Terdapat korelasi antara ekspresi LMP-1 dengan metastasis jauh (M) sebesar 0.019 ( $<0.05$ ) pada pasien KNF, sebaliknya ekspresi *mutant* p53 tidak berkorelasi dengan metastasis jauh (M) pada pasien KNF.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adham, M., Kurniawan, A. N., Muhtadi, A. I., Roezin, A., Hermani, B., Gondhowiardjo, S., ... Middeldorp, J. M. (2012). Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese Journal of Cancer*, 31(4), 185–196. <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10328>
- Adham, M., Kurniawan, A. N., Muhtadi, A. I., Roezin, A., Hermani, B., Gondhowiardjo, S., ... Middeldorp, J. M. (2012). Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese Journal of Cancer*, 31(4), 185–196.

- <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10328>
- Agaoglu, F. Y., Dizdar, Y., Dogan, O., Alatli, C., Ayan, I., Savci, N., ... Altun, M. (2004). P53 Overexpression in Nasopharyngeal Carcinoma. *In Vivo*, 18(5), 555–560.
- Aswarin, R., Yusuf, M., & Wiyadi, M. S. (2018). Association of Protein Expression *mutant* p53 s with Regional Lymph Gland Status on type III Carcinoma Nasofaring Patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 70(3), 405–409. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1401-9>
- Bensouda, Y., Kaikani, W., Ahbeddou, N., Rahhali, R., Jabri, M., Mrabti, H., ... Errihani, H. (2011). Treatment for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.10.003>
- Chatterjee, K., Das, P., Chattopadhyay, N. R., Mal, S., & Choudhuri, T. (2019). The interplay between Epstein-Bar virus (EBV) with the p53 and its homologs during EBV associated malignancies. *Heliyon*, 5(11), e02624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02624>
- Chen, Y. P., Chan, A. T., Le, Q.-T., Prof Blanchard, P., Prof Ying Sun, Y., & Prof Jun Ma. (2019). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 394(10192), 64–80.
- Dawolo, A. P., Utama, D. S., & Kasim, B. I. (2019). Profil Klinis Karsinoma Nasofaring Di Departemen Thtkl Rsup Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2014-2015. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 49(1), 1–9.
- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, S. P. (2017). IARC Publications Website - WHO Classification of Head and Neck Tumours. Retrieved from <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017%0Ahttp://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours>
- Elemam Ibrahim Bakhit Yousif, Yousif, M., Mohammed, Y., & Elaziz, S. A. (2015). Immunohistochemical Expression of Latent Membrane Protein- 1 (Lmp-1) Among Sudanese Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Research - GRANTHAALAYAH*, 3(9), 101–107. <https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v3.i9.2015.2950>
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, B. F. . (2020). International Agency for Research on Cancer 2020. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.*, 419, 1–2. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
- Hau, P. M., Lung, H. L., Wu, M., Tsang, C. M., Wong, K. L., Mak, N. K., & Lo, K. W. (2020). Targeting Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 10(May), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00600>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2020). Indonesia - Global Cancer Observatory. *Globocan*, 858, 1–2.
- Kholifaturrohmy, M. R., Kadriyan, H., & Yudhanto, D. (2018). KORELASI ANTARA EKSPRESI BCL-2 DAN LMP-1 PADA PASIEN KARSINOMA NASOFARING WHO TIPE III. *Jurnal Kedokteran*, 6(3).
- Lee, A. W. M., Ma, B. B. Y., Ng, W. T., & Chan, A. T. C. (2015). Management of Nasopharyngeal Carcinoma : Current Practice and Future Management of Nasopharyngeal Carcinoma : Current Practice and Future Perspective, (July 2019). <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9347>
- Li, Z., Yin, S., Zhang, L., Liu, W., & Chen,

- B. (2017). Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8(10), 16445–16455. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14860>
- Licitra, L., Felip, E., Chan, A. T. C., & Gre, V. (2010). clinical practice guidelines Nasopharyngeal cancer: EHNS – ESMO – ESTRO Clinical clinical practice guidelines, 21(Supplement 5), 187–189. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq186>
- Mantovani, F., Collavin, L., & Del Sal, G. (2019). *Mutant p53 as a guardian of the cancer cell*. *Cell Death and Differentiation*, 26(2), 199–212. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0246-9>
- Nakanishi, Y., Wakisaka, N., Kondo, S., Endo, K., Sugimoto, H., Hatano, M., ... Yoshizaki, T. (2017). Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(3), 435–447. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9693-x>
- Nawandar DM, Makoto Ohashi, Reza Djavadian, Elizabeth Barlow, A., Kathleen Makielski, Ahmed Ali, Denis Lee, Paul F. Lambert, Eric Johannsen, C., & Shannon C. Kenney, C. (2017). Differentiation-Dependent LMP1 Expression Is Required for Efficient Lytic Epstein-Barr Virus Reactivation in Epithelial Cells. *Journal of Virology*, 91(8), 1–18.
- P. Poida B. Gurning, M. Nadjib D. Lubis, D. (2015). Ekspresi LMP1 pada Sel Tumor Sediaan Sitologi Biopsi Aspirasi Kelenjar Getah Bening Leher pada Metastasis Karsinoma Nasofaring, 24(2), 39–46.
- Park, Y.-Y., Lee, E.-J., Cho, J.-G., & Woo, J.-S. (2019). P53 Overexpression and Epstein-Barr Virus Infection in Nasopharyngeal Carcinoma. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Search*, 62(3), 197–200.
- Petersson, B., Bell, D., El-Mofty, S., Gillison, M., JS, L., Nadal, A., ... Wening, B. (2017). Nasopharyngeal carcinoma. In *WHO Classification of head and neck tumor* (pp. 65–70).
- Poh, Y. ., Gan, S. Y., & Tan, E. . (2012). Effects of IL-6, IL-10 and TGF- $\beta$  on the Expression of Survivin and Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma TW01 Cells, 34(2): 85-9.
- Rivlin, N., Brosh, R., Oren, M., & Rotter, V. (2011). Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis, 2(4), 466–474. <https://doi.org/10.1177/1947601911408889>
- Sai Wah Tsao, Yim Ling Yip, Chi ManTsang, Pei Shin Pang, Victoria Ming Yi Lau, Guitao Zhang, K. W. Lo. (2014). Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*, 50(5), 330–338.
- Salano, V. E., Mwakigonja, A. R., Abdulshakoor, A., Kahinga, A. A., & Richard, E. M. (2021). Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein-1 Expression in Nasopharyngeal Carcinoma. *JCO Global Oncology*, (7), 1406–1412. <https://doi.org/10.1200/go.21.00120>
- Sawali, H., Mohamad Yunus, R., Cheng Ai, O., & Sabir Husin Athar, P. P. (2010). Cutaneous metastases from nasopharyngeal carcinoma: a rare manifestation. *Philippine Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 25(2), 32–35. <https://doi.org/10.3860/pjohns.v25i2.1638>
- Singh, P. (2012). Sample Size for Experimental Studies. *Journal of Clinical and Preventive Cardiology*, (2), 88–93.
- Sulaksana, M. A., & Kadriyan, H. (2019). Characteristics and Risk Factors of Patients With Nasopharyngeal Carcinoma in West Nusa Tenggara Hospital. *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (Ijnpc)*, 1(03), 83–85. <https://doi.org/10.32734/ijnpc.v1i03.2058>
- Tabuchi, K., Nakayama, M., Nishimura, B., Hayashi, K., & Hara, A. (2011).

- Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/638058>
- Tabyaoui, I., Serhier, Z., Sahraoui, S., Sayd, S., Cadi, R., Om, B., ... Zamiati, S. (2013). Immunohistochemical expression of latent membrane protein 1 ( LMP1 ) and p53 in nasopharyngeal carcinoma: Moroccan experience, 1(October 2019). <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i3.27>
- Tejosukmono, A., & Suharto, A. (2012). Hubungan Ekspresi p53 dengan Prognosis Hasil Terapi Radiasi pada Karsinoma Nasofaring Relation p53 Expression and Prognosis of Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma, 12(3), 133-137.
- Utama, D. satria. (2019). THE CHARACTERISTICS OF ADOLESCENTS NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS IN MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG JANUARY 2013-DECEMBER 2017, 01(01), 2017-2019. <https://doi.org/10.32734/ijnpc.v1i1.955>
- Wahyono, D. J., Widikusumo, A., Sulisty, H., Biologi, F., Soedirman, U. J., Radioterapi, B. P., ... Tenggara, A. (2019). Ekspresi Relatif mRNA LMP1 Epstein-Barr Virus dari Jaringan Tumor Terfiksasi Formalin dalam Blok Parafin sebagai Biomarker Progresivitas Tumor pada Karsinoma Nasofaring Tidak Berdiferensiasi Populasi Indonesia mempunyai keragaman etnik tinggi dengan jumla. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia, 8(1), 43-50.
- Xie, S. H., Yu, I. T. S., Tse, L. A., Mang, O. W. K., & Yue, L. (2013). Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983-2008: Suggestion of a potential protective role of oestrogen. European Journal of Cancer, 49(1), 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.004>
- Xu, T., Yuan, Y., & Xiao, D. J. (2017). The clinical relationship between the slug-mediated Puma/p53 signaling pathway and radiotherapy resistance in nasopharyngeal carcinoma. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 21(5), 953-958.
- Xu, Tao, Tang, J., Gu, M., Liu, L., Wei, W., & Yang, H. (2013). Recurrent nasopharyngeal carcinoma: A clinical dilemma and challenge. Current Oncology, 20(5). <https://doi.org/10.3747/co.20.1456>
- Zeng, M.-S., & Zeng, Y.-X. (2010). Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-92810-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-92810-2_2)
- Zeng, Y., Chen, H., Xiang, Z., Liu, F., & Liu, L. (2019). Case Report Nasopharyngeal carcinoma with metastasis to the central nervous system: a report of two patients and review of the literature, 12(11), 4142-4149.
- Zhang, L., Chen, Q. Y., Liu, H., Tang, L. Q., & Mai, H. Q. (2013). Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. Drug Design, Development and Therapy, 7, 37-52. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S30753>
- Zhang, P., Wu, S. K. E., Wang, Y., Fan, Z. I. X., Li, C. H. U. R., Feng, M. E. I., ... Lang, J. I. N. Y. I. (2015). p53 , MDM2 , eIF4E and EGFR expression in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis: A retrospective study, 113-118. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2631>