

**HUBUNGAN ANTARA PERUBAHAN EKSPRESI *B CELL SPECIFIC
MOLONEY MURINE LEUKEMIA VIRUS INTEGRATION SITE 1*
DENGAN WAKTU REKURENSI PASCA KEMORADIOTERAPI
PADA PASIEN KARSINOMA NASOFARING YANG REKUREN**



**PENELITIAN KARYA AKHIR
UNTUK MEMPEROLEH IJAZAH KEAHLIAN
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER**

Oleh :
Eunike Lay, dr.
NIM : 011618056302

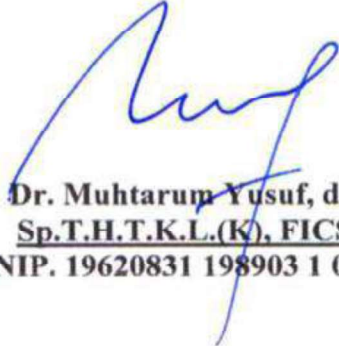
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

Disajikan pada tanggal :

25 Agustus 2022

Pembimbing I



Dr. Muhtarum Yusuf, dr.,
Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS
NIP. 19620831 198903 1 010

Pembimbing II



Dr. Dwi Reno Pawarti, dr.,
Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS
NIP. 19590916 1198703 2 005

Pembimbing III



Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, Sp.PA(K)
NIP. 19640314 199002 1 001

Koordinator Program Studi
Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo



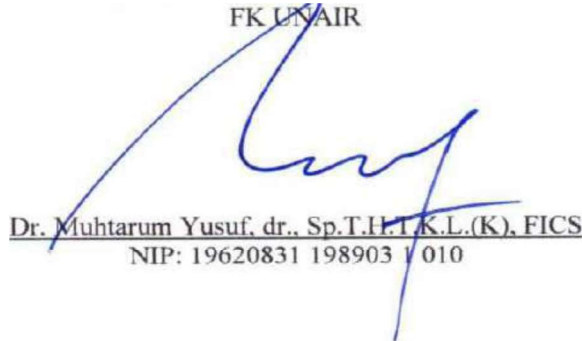
Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19690711 199907 1 001

Koordinator Penelitian dan Pengabdian
Kepada Masyarakat
Departemen / KSM Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo



Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, FISC
NIP. 19640724 198910 2 001

Ketua
Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR



Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP: 19620831 198903 1 010

Karya akhir diuji pada ujian akhir (Tertutup)

Tanggal: 25 Agustus 2022

Penguji Karya Akhir:

1. Prof. Sri Herawati J., dr., Sp.T.H.T.K.L(K)
2. Haris M.Ekorini, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)
3. Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
4. Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
5. Rizka F. Perdana, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda-tangan dibawah ini,

Nama : Eunike Lay

NIM : 011618056302

Program Studi : Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala
dan Leher

Jenis Karya : Karya Akhir

Judul Penelitian : Hubungan Antara Perubahan Ekspresi *B Cell Specific
Moloney Murine Leukimia Virus Integration Site 1* Dengan
Waktu Rekurensi Pasca Kemoradioterapi Pada Pasien
Karsinoma Nasofaring Yang Rekuren

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila kemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi, autoplagiasi, atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi. Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Surabaya, 15 Agustus 2022

Yang Membuat Pernyataan,



Eunike Lay

NIM: 011618056302

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan berkat rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menjalani pendidikan sampai selesai karya akhir yang berjudul “**Hubungan Antara Perubahan Ekspresi *B Cell Specific Moloney Murine Leukimia Virus Integration Site 1* Dengan Waktu Rekurensi Pasca Kemoradioterapi Pada Pasien Karsinoma Nasofaring Yang Rekuren**”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher dari Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga -RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Karya akhir ini telah selesai dan berakhir pula masa pendidikan dokter spesialis, maka perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode sebelumnya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
2. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K), Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan H. Harsono, dr., Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberi izin kepada penulis untuk bekerja

di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, khususnya di Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.

3. Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K), Ketua Komkordik RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
4. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS sebagai Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher serta menjadi panutan saya selama masa pendidikan.
5. Dwi Reno Pawarti, dr, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS sebagai Ketua Kelompok staf Medik Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher, memberikan dukungan penuh, serta arahan selama masa pendidikan.
6. Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher, memberi dukungan penuh, serta arahan selama masa pendidikan.

7. Diar Mia Ardani, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher serta memberi nasihat selama menjalani masa pendidikan.
8. Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, FISCM, Koordinator Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing saya dalam penulisan karya akhir ini.
9. Bakti Surarso, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, sebagai dosen wali yang telah memberikan nasihat, bimbingan, dan semangat untuk terus berkarya menjadi lebih baik selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
10. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, sebagai pembimbing pertama yang dengan senang hati, penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan arahan, nasihat, bimbingan, dorongan, dan dukungan selama pendidikan spesialis sampai penulisan karya akhir ini terselesaikan.

11. Dwi Reno Pawarti, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, sebagai pembimbing kedua yang dengan kebaikan hati dan penuh kesabaran memberikan arahan, nasihat, bimbingan, dan dorongan selama pendidikan spesialis sampai penulisan karya akhir ini terselesaikan.
12. Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, Sp.PA(K), sebagai konsultan Patologi Anatomi yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam pengumpulan, pengolahan dan pengamatan pemeriksaan imunohistokimia pada penelitian ini hingga dapat diselesaikan.
13. Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S., sebagai pembimbing statistik sekaligus dosen Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan petunjuk, saran, dan masukan pada pengolahan data statistik pada penelitian ini.
14. Seluruh Guru besar dan staf Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia memberikan nasihat, semangat, teguran, inspirasi, dorongan, dan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
15. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta para alumni yang telah bekerja sama dengan baik selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis dan melakukan penelitian.
16. Seluruh karyawan dan paramedis Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuan pada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.

17. Rasa hormat, penghargaan, dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada kedua orangtua saya tercinta Ir. Abner Lay, MS dan Ritha E. Pandean yang telah membesarkan, mendidik, melimpahkan kasih sayang, doa, dukungan moril dan materiil yang tak pernah putus dengan sepenuh hati.
18. Suami Andrew R.C. Runtu, dr., Sp.Rad dan anakku tercinta Aiyanna Eleanor Runtu dengan tulus mendukung, mendoakan dan menjadi penyemangat buat penulis selama menempuh pendidikan sehingga bisa menyelesaikannya.
19. Adik dr. Manya Lay, BMLS, M.D., yang telah memberikan dorongan, semangat, dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis.
20. Sahabat seperjuangan saya Elsa Rosalina, dr., Sp.T.H.T.K.L, Ary P. Wibowo, dr., Sp.T.H.T.K.L, dan Evan Anindito, dr. Terima kasih atas dukungan, semangat, dan bantuannya selama menjalani PPDS. Persaudaraan, kebersamaan, suka dan duka bersama tidak akan terlupakan. Semoga tali persaudaraan ini tidak akan pernah putus sampai kapanpun.
21. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan dokter spesialis maupun dalam pelaksanaan penelitian serta penulisan karya akhir ini.

Akhirnya penulis menyadari karya tulis ini masih jauh dari sempurna sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang bermanfaat untuk penelitian ini. Tidak lupa pada kesempatan ini penulis menyampaikan permintaan maaf setulus hati kepada semua guru, teman sejawat, paramedis, dan karyawan di lingkungan Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas semua kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan dokter spesialis.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan berkat dan rahmatNya dan memberikan kesehatan kepada kita semua.

Surabaya, 15 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

**HUBUNGAN ANTARA PERUBAHAN EKSPRESI *B CELL SPECIFIC
MOLONEY MURINE LEUKEMIA VIRUS INTEGRATION SITE 1*
DENGAN WAKTU REKURENSI PASCA KEMORADIOTERAPI PADA
PASIENT KARSINOMA NASOFARING YANG REKUREN**

Eunike Lay

Rekurensi masih sering ditemukan pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) meskipun sudah mendapat terapi yang lengkap. Karsinoma nasofaring termasuk jenis kanker yang radiosensitif dan dengan kemajuan teknologi kemoradiasi dapat meningkatkan kontrol tumor dan *survival*. Terapi konvensional KNF menunjukkan hasil yang berbeda, masih ada sebagian tidak respon serta adanya kekambuhan sehingga perlu dikembangkan terapi alternatif yaitu terapi target. Penting untuk mencari biomarker molekuler baru, yang dapat memberikan prognosis yang lebih akurat dan mengembangkan intervensi terapeutik untuk pasien KNF. Biomarker molekuler spesifik diperlukan untuk memberikan tambahan informasi prognosis rekurensi pada KNF. *B Cell Specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site 1 (BMI-1)* adalah protein onkogen jenis *Polycomb group* (PcG) yang meregulasi p16 dan p19 yang merupakan gen inhibitor siklus sel. Peningkatan ekspresi BMI-1 pada tumor dikaitkan dengan prognosis buruk yang mendorong proliferasi *cancer stem cells* (CSC) lebih cepat yang mengarah ke metastasis tumor dan rekurensi. Perubahan ekspresi BMI-1 pada KNF yang rekuren sampai saat ini masih belum dapat dijelaskan

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi pasca kemoradioterapi pada pasien KNF yang rekuren. Penelitian dilakukan di Bagian Patologi Anatomi (PA) Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo dan Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya mulai bulan Maret sampai Juli 2022. Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian jenis kohor satu kelompok yang bersifat retrospektif. Sampel diambil secara *random sampling*. Sampel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan penilaian ekspresi BMI-1 berdasarkan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal *BMI-1* GTX60516 (*GeneTex, Inc*). Penilaian ekspresi BMI-1 dilakukan oleh dokter spesialis Patologi Anatomi konsultan dengan menggunakan data ordinal.

Total sampel yang diperoleh sebanyak 21 pasien dengan kelompok usia terbanyak adalah >40-50 tahun. Jenis kelamin terbanyak laki-laki, dengan rasio laki-laki dan perempuan 2 : 1. Jenis histopatologi KNF seluruhnya adalah WHO tipe III yaitu tipe *Nonkeratinizing undifferentiated*. Stadium IVA merupakan stadium yang terbanyak diikuti stadium III. Jumlah pemberian kemoterapi pada pasien KNF dalam penelitian ini bervariasi, terbanyak pada 4-6 kali pemberian. Jumlah pemberian radioterapi pada pasien KNF terbanyak yaitu ≥ 35 kali. Jenis pemberian kemoradioterapi terbanyak adalah neo adjuvan. Waktu terjadinya

rekurensi pasca kemoradioterapi terbanyak ditemukan pada rentang waktu 3-6 bulan, diikuti rentang waktu >15-36 bulan dan >6-15 bulan.

Hasil ekspresi BMI-1 pra kemoradioterapi terbanyak pada kelompok nilai 51-80 % sebagai kategori nilai ekspresi kuat yaitu sebanyak 9 pasien (42,9 %) dan diikuti nilai ekspresi sedang pada kelompok 30-50% sebanyak 6 pasien (28,6 %) dan paling sedikit pada kategori nilai ekspresi lemah pada kelompok 1 - 30% sebanyak 2 pasien (9,5 %). Ekspresi BMI-1 pasca kemoradioterapi terbanyak pada kelompok nilai 51-80% kategori nilai ekspresi kuat yaitu sebanyak 11 pasien (52,4 %) dan diikuti nilai ekspresi sedang pada kelompok 30 - 50% sebanyak 4 pasien (19,0 %) dan paling sedikit pada kategori nilai ekspresi lemah pada kelompok 1 - 30% sebanyak 1 pasien (4,8 %). Perubahan ekspresi BMI-1 pasien KNF pra kemoradioterapi dengan pasca kemoradioterapi yang mengalami kenaikan ekspresi yaitu sebanyak 12 pasien (57,1 %), perubahan ekspresi BMI-1 yang mengalami penurunan yaitu sebanyak 8 pasien (38,1 %) dan yang tidak mengalami perubahan nilai ekspresi BMI-1 antara pra kemoradioterapi dengan pasca kemoradioterapi atau tetap yaitu terdapat 1 pasien (4,8 %). Hasil analisis statistik menggunakan uji korelasi *Spearman* didapatkan $p = 0,753$.

Kesimpulan penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi pasca kemoradioterapi pada pasien karsinoma nasofaring yang rekuren.

SUMMARY

CORRELATION CHANGES BETWEEN *B CELL-SPECIFIC MOLONEY MURINE LEUKEMIA VIRUS INTEGRATION SITE 1* EXPRESSION CHANGES AND POST-CHEMORADIOOTHERAPY RECURRENCE IN RECENT NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Eunike Lay

Recurrence is still found in nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients, even though they already have received complete therapy. Nasopharyngeal carcinoma is a type of radiosensitive cancer and advances in chemoradiation technology, which is could improve a tumor control and survival percentage. Conventional treatment for NPC shows different results which is still found some unresponsive and recurrences. So, it is necessary to develop alternative therapies namely targeted therapy. It is crucial to search for new molecular biomarkers to provide a more accurate prognosis and develop therapeutic interventions for NPC patients. Specific molecular biomarkers are needed to provide additional information on the prognosis of recurrence in NPC. The B Cell Specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site 1 (BMI-1) is a Polycomb group (PcG) protein oncogene that regulates p16 and p19, which are cell cycle inhibitor genes. However, elevated expression of BMI-1 in tumors is associated with a poorer prognosis that promotes more rapid proliferation of cancer stem cells (CSCs). It is leading to tumor metastasis and recurrence. Changes in BMI-1 expression in recurrent NPC have not yet been elucidated.

Additionally, this study is aim to explain the correlation between BMI-1 expression and recurrence time post-chemoradiotherapy in recurrent nasopharyngeal carcinoma patients. The research was conducted at the Anatomical Pathology (AP) Department of the Central Laboratory Installation of Dr. Soetomo General Hospital and the Laboratory of the Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya. The research data were taken from March to July 2022. The research design used a retrospective one-group cohort study. The samples were taken by random sampling which met the inclusion and exclusion criteria. The samples assessed for BMI-1 expression based on immunohistochemical (IHC) staining by using the monoclonal antibody BMI-1 GTX60516 (GeneTex, Inc). Assessment of BMI-1 expression was carried out by a consultant Anatomic Pathology specialist by using ordinal data.

The total sample obtained was 21 patients with the most age group was >40-50 years. Meanwhile, it was obtained most of the gender was male than female (ratio of 2:1). The histopathological types of NPC were WHO type III, namely the Nonkeratinizing Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma type. Stage IVA is the most common stage, followed by stage III. The amount of chemotherapy given to NPC patients in this study varied, mostly 4-6 times. The highest number of radiotherapy in NPC patients was more than 35 times. The most common type of chemoradiotherapy was neoadjuvant chemotherapy. The time for recurrence after chemoradiotherapy was found in the span of 3-6 month, followed by >15-36 months and >6-15 months.

Moreover, it was obtained the highest BMI-1 expression results in pre-chemoradiotherapy was a strong expression values categories. Then, it obtained in the 51-80% group as a strong expression values by 9 patients (42,9 %) and followed by moderate expression values in the 30-50 % group by 6 patients (28,6 %) and the least in the weak expression values in the 1 - 30% by 2 patients (9,5 %). The highest BMI-1 expression after chemoradiotherapy was in the 51-80% group of strong expression values by 11 patients (52,4 %) and followed by moderate expression values in the 30-50% group by 4 patients (19,0 %) and the least was in the weak expression value in group 1 - 30% by 1 patient (4,8 %). Changes in BMI-1 expression of pre-chemoradiotherapy and post-chemoradiotherapy of NPC patients experienced an increase in expression by 12 patients (57,1 %), changes in BMI-1 expression which decreased by 8 patients (38,1 %) and those who did not experience changes in BMI-1 expression values between pre-chemoradiotherapy and post-chemoradiotherapy was (one) 1 patient (4,8 %). The results of statistical analysis by using the Spearman correlation test obtained $p = 0.753$.

The conclusion of this study there was no correlation between changes in BMI-1 expression and recurrence time post-chemoradiotherapy in NPC patients who experience recurrence.

ABSTRAK

**HUBUNGAN ANTARA PERUBAHAN EKSPRESI *B CELL SPECIFIC
MOLONEY MURINE LEUKEMIA VIRUS INTEGRATION SITE 1*
DENGAN WAKTU REKURENSI PASCA KEMORADIOTERAPI PADA
PASIENT KARSINOMA NASOFARING YANG REKUREN**

Eunike Lay

Latar belakang: Rekurensi sering ditemukan pada pasien karsinoma nasofaring (KNF) meskipun sudah mendapat terapi lengkap. Karsinoma nasofaring termasuk jenis kanker yang radiosensitif dan dengan kemajuan teknologi kemoradiasi dapat meningkatkan kontrol tumor dan *survival*. Terapi konvensional menunjukkan hasil yang berbeda, masih ada sebagian tidak respon serta adanya rekurensi. Penting untuk mencari biomarker molekuler baru, yang dapat memberikan prognosis yang lebih akurat dan mengembangkan intervensi terapeutik untuk pasien KNF. Biomarker molekuler spesifik diperlukan untuk memberikan tambahan informasi prognosis rekurensi pada KNF. *B Cell Specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site 1 (BMI-1)* adalah protein onkogen jenis *Polycomb group* (PcG) yang meregulasi p16 dan p19 yang merupakan gen inhibitor siklus sel. Peningkatan ekspresi BMI-1 pada tumor dikaitkan dengan prognosis buruk yang mendorong proliferasi *cancer stem cells* (CSC) lebih cepat, yang mengarah ke metastasis dan rekurensi. Perubahan ekspresi BMI-1 pada KNF yang rekuren sampai saat ini masih belum dapat dijelaskan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi pada pasien KNF yang rekuren.

Metode: Rancangan penelitian ini adalah penelitian jenis kohor satu kelompok yang bersifat retrospektif. Sampel diambil secara *random sampling*, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan penilaian ekspresi BMI-1 berdasarkan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal *BMI-1 GTX60516 (GeneTex, Inc)*. Penilaian ekspresi BMI-1 dilakukan oleh dokter spesialis Patologi Anatomi konsultan menggunakan data ordinal. Uji korelasi *Spearman* untuk mengetahui hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi pada pasien KNF pra dan pasca kemoradioterapi yang mengalami rekurensi dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: Perubahan ekspresi BMI-1 pasien KNF pra kemoradioterapi dengan pasca kemoradioterapi yang mengalami kenaikan ekspresi sebanyak 12 pasien (57,1 %), ekspresi BMI-1 yang turun sebanyak 8 pasien (38,1 %) dan nilai ekspresi BMI-1 tetap yaitu sebanyak 1 pasien (4,8 %). Hasil analisis statistik menggunakan uji korelasi *Spearman* didapatkan $p = 0,753$.

Kesimpulan: Tidak ada hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi pasca kemoradioterapi pada pasien KNF yang rekuren.

Kata kunci : Karsinoma nasofaring, pasca kemoradioterapi, rekuren, waktu rekuren, ekspresi BMI-1

ABSTRACT

CORRELATION CHANGES BETWEEN *B CELL-SPECIFIC MOLONEY MURINE LEUKEMIA VIRUS INTEGRATION SITE 1* EXPRESSION CHANGES AND POST-CHEMORADIO THERAPY RECURRENCE IN RECENT NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Eunike Lay

Background : Recurrence is still found in nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients, even though they already have received complete therapy. Nasopharyngeal carcinoma is a type of radiosensitive cancer and advances in chemoradiation technology, which is could improve a tumor control and survival percentage. Conventional treatment for NPC shows different results which is still found some unresponsive and recurrences. So, it is necessary to develop alternative therapies namely targeted therapy. It is crucial to search for new molecular biomarkers to provide a more accurate prognosis and develop therapeutic interventions for NPC patients. Specific molecular biomarkers are needed to provide additional information on the prognosis of recurrence in NPC. The B Cell Specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site 1 (BMI-1) is a Polycomb group (PcG) protein oncogene that regulates p16 and p19, which are cell cycle inhibitor genes. However, elevated expression of BMI-1 in tumors is associated with a poorer prognosis that promotes more rapid proliferation of cancer stem cells (CSCs). It is leading to tumor metastasis and recurrence. Changes in BMI-1 expression in recurrent NPC have not yet been elucidated.

Objective : To explain the correlation between BMI-1 expression and recurrence time after chemoradiotherapy in recurrent nasopharyngeal carcinoma patients.

Methods : The research design used a retrospective one-group cohort study. The samples were taken by random sampling which met the inclusion and exclusion criteria. The samples assessed for BMI-1 expression based on immunohistochemical (IHC) staining by using the monoclonal antibody BMI-1 GTX60516 (GeneTex, Inc). Assessment of BMI-1 expression was carried out by a consultant Anatomic Pathology specialist by using ordinal data. Spearman correlation test to determine the correlation between changes in BMI-1 expression with recurrence time in pre- and post-chemoradiotherapy NPC patients who experienced recurrence with a significance level of $p < 0.05$.

Results : Changes in BMI-1 expression of pre-chemoradiotherapy and post-chemoradiotherapy of NPC patients experienced an increase in expression by 12 patients (57,1 %), changes in BMI-1 expression which decreased by 8 patients (38,1 %) and those who did not experience changes in BMI-1 expression values between pre-chemoradiotherapy and post-chemoradiotherapy was (one) 1 patient (4,8 %). The results of statistical analysis by using the Spearman correlation test obtained $p = 0.753$.

Conclusion : There was no correlation between changes in BMI-1 expression and recurrence time post-chemoradiotherapy in NPC patients who experience recurrence.

Keywords : nasopharyngeal carcinoma, post chemotherapy, recurrence, recurrence time, BMI-1 expression

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Karsinoma Nasofaring	6
2.1.1 Epidemiologi	7
2.1.2 Etiologi	8
2.1.3 Diagnosis	10
2.1.4 Gambaran histopatologi karsinoma nasofaring	12
2.1.5 Stadium klinik	13
2.1.6 Terapi	14
2.1.7 Evaluasi KNF pasca kemoradioterapi	19
2.1.8 Faktor prognosis KNF rekuren.	21
2.1.9 Waktu rekurensi	22
2.2 Sel Punca Normal	23
2.3 Sel Punca Kanker	23
2.4 Sel Punca Karsinoma Nasofaring	24
2.5 Respons Karsinoma Nasofaring Terhadap Kemoradioterapi	26
2.5.1 Stadium tumor.....	26
2.5.2 Jenis histopatologi	27
2.5.3 Respon imun	27
2.6 Resistensi CSC Terhadap Kemoradioterapi	28
2.6.1 Pebaikan DNA yang efisien	29
2.6.2 <i>Microenvironment</i>	29
2.6.3 Kinetik siklus sel lambat	30
2.6.4 Resisten terhadap apoptosis	30

2.7	<i>B Cell-specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site (BMI-1)</i>	33
2.7.1	Identifikasi ekspresi BMI-1	35
2.7.2	Mekanisme kerja BMI-1	37
2.7.3	BMI-1 dalam pengobatan kanker	40
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	43
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	44
3.3	Hipotesis Penelitian	45
BAB 4	METODE PENELITIAN	
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	46
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	46
4.2.1	Tempat penelitian	46
4.2.2	Waktu penelitian	47
4.3	Bahan Penelitian	47
4.3.1	Populasi	47
4.3.2	Sampel	47
4.3.3	Besar sampel	48
4.3.4	Teknik pengambilan sampel	48
4.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	48
4.4.1	Variabel penelitian	48
4.4.2	Definisi operasional	48
4.5	Alat dan Bahan Penelitian	50
4.6	Prosedur Penelitian	50
4.6.1	Persiapan	50
4.6.2	Pelaksanaan	50
4.7	Kerangka Operasional Penelitian	51
4.8	Pengolahan dan Analisis Data	52
BAB 5.	HASIL PENELITIAN	
5.1	Data Dasar	54
5.2	Distribusi Waktu Rekurensi	57
5.3	Distribusi Ekspresi BMI-1	57
5.4	Distribusi Perubahan Ekspresi BMI-1	60
5.5	Hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi	60
BAB 6.	PEMBAHASAN	
6.1	Data Dasar	63
6.2	Waktu Rekurensi	67
6.3	Ekspresi BMI-1	67
6.4	Distribusi perubahan Ekspresi BMI-1	68
6.5	Hubungan Antara Perubahan Ekspresi BMI-1 Dengan Waktu Rekurensi	70
6.6	Keterbatasan Penelitian	74
BAB 7.	KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Kesimpulan	75
7.2	Saran	75
	DAFTAR PUSTAKA	76
	LAMPIRAN	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Faktor Etiologi Karsinoma Nasofaring	8
Gambar 2.2	Berbagai kerja kemoterapi dalam siklus sel	18
Gambar 2.3	Faktor prognosis untuk KNF rekuren	21
Gambar 2.4	Mekanisme CSC resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi	29
Gambar 2.5	Ekspresi berlebihan BMI-1 pada KNF.....	36
Gambar 2.6	Skor pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi BMI-1	36
Gambar 2.7	Peranan <i>BMI-1</i> dalam regulasi sel punca melalui aktivasi beberapa jalur	37
Gambar 2.8	Representasi skematis dari konsekuensi disregulasi <i>BMI-1</i> untuk aktivasi siklus sel dan tumorigenesis.....	38
Gambar 2.9	Peran <i>BMI-1</i> dalam rekurensi dan kemoresistensi	39
Gambar 2.10	Terapi kanker masa depan yang diharapkan lebih efektif	40
Gambar 2.11	Peran BMI-1 dalam mendorong <i>self renewal</i> sel punca kanker	41
Gambar 2.12	Mekanisme perkembangan tumor yang dimediasi BMI-1	42
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	43
Gambar 4.1	Skema Rancangan Penelitian	46
Gambar 4.2	Kerangka Operasional Penelitian	51
Gambar 5.1	Ekspresi BMI-1 kuat.	59
Gambar 5.2	Ekspresi BMI-1 sedang	59
Gambar 5.3	Ekspresi BMI-1 rendah	59

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi KNF berdasarkan WHO 1978	12
Tabel 2.2	Klasifikasi Sistem Kelompok Stadium Berdasarkan Kriteria Edisi 8 UICC/AJCC	13
Tabel 2.3	Kelompok Stadium KNF Berdasarkan Kriteria Edisi 8 UICC/ AJCC	14
Tabel 2.4	Rekomendasi Pemeriksaan <i>Follow Up</i> Pasca Terapi	20
Tabel 5.1	Distribusi usia pasien	54
Tabel 5.2	Distribusi jenis kelamin	54
Tabel 5.3	Distribusi tipe histopatologis berdasarkan klasifikasi WHO	55
Tabel 5.4	Distribusi stadium KNF sebelum pemberian kemoradioterapi ...	55
Tabel 5.5	Distribusi cara pemberian kemoterapi	56
Tabel 5.6	Distribusi jumlah pemberian kemoterapi	56
Tabel 5.7	Distribusi jumlah pemberian raditerapi	56
Tabel 5.8	Distribusi waktu rekurensi	57
Tabel 5.9	Distribusi hasil ekspresi BMI-1	58
Tabel 5.10	Distribusi perubahan ekspresi BMI-1	60
Tabel 5.11	Hubungan antara perubahan ekspresi BMI-1 dengan waktu rekurensi	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik	81
Lampiran 2. Lembar Pengumpul Data	82
Lampiran 3. Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia untuk Menilai Ekspresi BMI-1	84
Lampiran 4. Reagen Imunohistokimia Antibody BMI-1 (<i>Data Sheet</i>)	85
Lampiran 5. Pengecatan Imunohistokimia	87
Lampiran 6. Tabulasi Data	88
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik Hubungan antara Ekspresi BMI-1 Dengan Waktu Rekurensi Pasca Kemoradioterapi Pada Pasien Karsinoma Nasofaring yang rekuren.....	89

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BMI-1	<i>B cell-specific molony murine leukemia virus integration site 1</i>
CD44	<i>Cluster of differentiation 44</i>
CPK-K2	<i>Cystein Protein Kinase-K2</i>
CSCs	<i>Cancer stem cells</i>
CTL	<i>Cytotoxic T-lymphocyte</i>
CT Scan	<i>Computerized Tomographic Scanning</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleat acid</i>
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
ECOG	<i>The Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EED	<i>Embryonic Ectoderm Development</i>
EMR	<i>Electronic Medical Record</i>
EMT	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
GATA3	<i>GATA Binding Protein 3</i>
GSH	<i>Growth Stimulating Hormone</i>
HDAC	<i>Histone deacetylase</i>
HIF-1	<i>Hypoxia inducible factor-1</i>
HLA TCR	<i>Human leucocyte antigen</i>
HNSCC	<i>Head and neck squamous cell carcinomas</i>
Hsp 70	<i>Heat shock protein 70</i>
IKK	<i>Inhibitory NF-κB kinase</i>
IUAC	<i>International Union Againt Cancer</i>
KNF	<i>Karsinoma nasofaring</i>
MDM2	<i>Mouse double minute 2 homolog</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic acid</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NF-kB	<i>Nuclear Factor kappa B</i>
NK	<i>Natural killer cell</i>
NSCLC	<i>Non small cell lung cancer</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PA	<i>Patologi Anatomik</i>
PET-CT	<i>Positron Emission Tomography - Computed Tomography</i>
PcG	<i>Polycomb group</i>
PKC	<i>Protein Kinase-C</i>
PRC1	<i>Polycomb Repressive Complex 1</i>
PRC2	<i>Polycomb Repressive Complex 2</i>
Rb	<i>Retinoblastoma</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RRC	<i>Republik Rakyat China</i>
RSCM	<i>Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
SALL4	<i>Spalt Like Transcription Factor 4</i>
SCC	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
Shh	<i>Sonic hedgehog signaling</i>

TCR	<i>T cell receptor</i>
THT-KL	Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
URJ	Unit Rawat Jalan
WHO	<i>World Health Organization</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>