



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Kadar Plasma Epstein-Barr Virus DNA sebagai Parameter Prognosis pada Kanker Nasofaring Tidak Berkeratin

Sinta Prastiana Dewi\*, Handoko\*, Marlinda Adham Yudharto\*\*, Soehartati A. Gondhowiardjo\*

\*Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

\*\*Departemen Medik Telinga, Hidung, Tenggorok, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

### Informasi Artikel:

Diterima: Januari 2020

Disetujui: Maret 2020

### Alamat Korespondensi:

dr. Sinta Prastiana Dewi

### E-mail:

sintasinta@gmail.com

### Abstrak/Abstract

Kanker Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang sering ditemukan di Asia. Puncak insidensi KNF berada pada usia dewasa muda dan pada pasien usia 55 – 59 tahun. Radioterapi merupakan terapi standar untuk KNF stadium awal, sedangkan pada stadium lokal lanjut diberikan kemoradiasi. KNF telah terbukti memiliki keterkaitan dengan Epstein-Barr Virus (EBV). Dengan berkembangnya biologi molekular, konsentrasi DNA tumor dalam plasma dan serum pada pasien KNF dapat diukur secara kuantitatif dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Plasma EBV DNA berguna dalam hal diagnosis, pemantauan respon terapi, dan prediktor prognosis pada pasien KNF. Penulisan tinjauan pustaka ini ditujukan untuk menambah pengetahuan mengenai manfaat pemeriksaan kadar plasma EBV DNA pada pasien KNF.

**Kata kunci:** Epstein-Barr Virus, DNA EBV, kanker nasofaring

Nasopharyngeal cancer (NPC) is a malignancy that commonly found in Asia. The peak incidence of nasopharyngeal cancer is found in young adults and in patients aged 55 - 59 years. Radiotherapy is a standard therapy for early-stage nasopharyngeal cancer, whereas in advanced local stages chemoradiation is given. NPC has been shown to have an association with EBV. With the development of molecular biology, the concentration of tumor DNA in plasma and serum in nasopharyngeal cancer patients can be measured quantitatively by polymerase chain reaction (PCR). Plasma EBV DNA is useful for diagnosis, monitoring therapeutic response, and prognosis predictor in nasopharyngeal cancer patients. Hopefully, this literature review is beneficial to increase our knowledge about the benefits of examining plasma EBV DNA levels in NPC patients.

**Keywords:** Epstein-Barr Virus, DNA EBV, nasopharyngeal cancer

Hak Cipta ©2020 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

### Pendahuluan

KNF merupakan salah satu keganasan yang sering ditemukan di Asia dengan insidensi kasus sebesar 109.221 pasien pada tahun 2018. Di Indonesia, insidensi pada tahun 2018 adalah sebesar 17.992 kasus dengan urutan 6 terbanyak diantara keganasan lainnya.<sup>4</sup> Jumlah insidensi KNF di Indonesia pada tahun 2018 didominasi oleh pria dibanding wanita dengan jumlah 13.966 kasus dan menduduki urutan keempat insidensi kanker pada pria.<sup>4</sup> Puncak insidensi KNF berada pada

usia dewasa muda dan pada pasien usia 55 – 59 tahun.<sup>2</sup> Seiring kemajuan biologi molekular, saat ini diketahui bahwa EBV terkait dengan kejadian KNF, terutama pada tipe tidak berkeratin (tipe II dan III), dengan mengabaikan etnik maupun geografis. Deteksi dari EBV DNA tumor dapat menunjukkan ekspansi dari infeksi EBV sebelumnya yang mengakibatkan transformasi pada sel.<sup>5</sup> Kadar konsentrasi DNA tumor dalam plasma dan serum pada pasien KNF dapat diukur

secara kuantitatif dengan *polymerase chain reaction* (PCR).<sup>3</sup> Secara klinis, EBV dapat digunakan sebagai penanda tumor pada karisnoma nasofaring untuk keperluan skrining, potensi perencanaan terapi, parameter prognosis, dan observasi pasca terapi.<sup>6</sup>

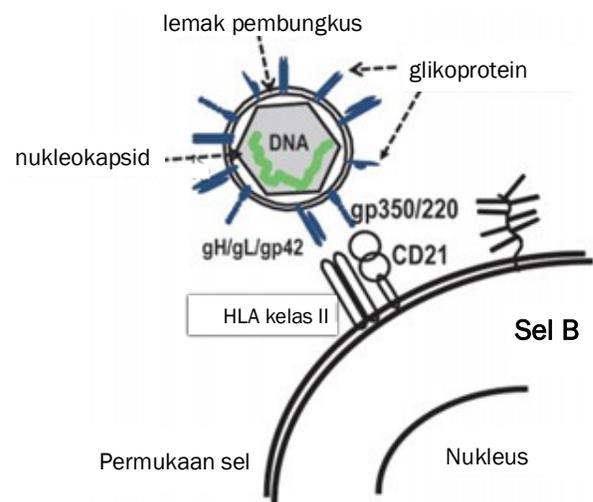
Menurut *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pada tahun 2019, terapi definitif pada KNF adalah radioterapi, baik tanpa disertai radiosensitizer pada stadium awal (T1N0M0) maupun dengan radiosensitizer pada stadium lokal lanjut.<sup>7</sup> Teknik radioterapi pada KNF telah berevolusi dari teknik 2 dimensi (2D) menjadi 3D *conformal* radioterapi dan *intensity-modulated radiotherapy* (IMRT).<sup>8</sup> Pemeriksaan kadar plasma EBV DNA pre dan pasca radiasi dapat digunakan untuk perencanaan terapi paska kemoradiasi, evaluasi hasil terapi, dan pemantauan kekambuhan.<sup>3,9</sup> Tinjauan pustaka ini ditujukan untuk menambah pengetahuan mengenai manfaat pemeriksaan kadar plasma EBV DNA pada pasien KNF.

### Epstein-Barr Virus (EBV)

EBV pertama kali ditemukan 55 tahun lalu pada kultur jaringan limfoma Burkitt dengan mikroskop elektron yang dilakukan oleh Epstein, Achong, dan Barr. Empat tahun kemudian, pada tahun 1968, EBV ditemukan sebagai agen etiologik dari infeksi mononukleosis heterofil positif. EBV merupakan golongan virus DNA yang menginvasi sel inang dengan cara mengintegrasikan genom virus EBV kedalam sel inang dalam bentuk plasmid yang mana sebagian genom EBV tersebut merupakan onkogen virus yang akan diekspresikan bersama dengan DNA sel inang. Onkogen virus bekerja sebagai faktor transkripsi sehingga akhirnya mengacaukan proliferasi dan pertumbuhan sel inang; hal inilah yang menjadi awal terjadinya transformasi sel menjadi ganas. DNA EBV pertama kali ditemukan pada jaringan KNF pada tahun 1970.<sup>10,11</sup>

EBV merupakan salah satu virus yang berhasil menginfeksi lebih dari 90% manusia dan bertahan pada sel inang seumur hidupnya. EBV terkait dengan virus yang terdapat pada primata non manusia, termasuk virus serupa EBV pada simpanse dan monyet. EBV merupakan golongan dari virus herpes. Genom viralnya dilapisi nukleokapsid yang dikelilingi dengan pembungkus virus. Sebelum virus ini memasuki sel B, glikoprotein pembungkus utama virus, gp350, berikatan pada reseptor virus, molekul CD21, pada permukaan sel B. Faktor lain selain CD21 juga berperan penting untuk terjadinya infeksi dengan molekul *major-histocompatibility-complex* (MHC) *class II* berperan sebagai kofaktor pada infeksi sel B.<sup>10</sup>

Genom EBV terdiri dari molekul DNA linier yang mengkode setidaknya 100 protein virus, dan 11 diantaranya diekspresikan pada sel B yang sudah mengalami transformasi EBV. Selama proses replikasi, protein-protein ini sangat penting untuk mengatur ekspresi gen virus, replikasi DNA virus, pembentukan komponen struktur virion, dan mengatur respon imun sel inang. Infeksi *in vitro* sel epitel oleh EBV mengaktifkan replikasi, produksi virus baru, dan infeksi litik dari sel inang. Sedangkan, pada infeksi *in vitro* sel B oleh EBV menghasilkan infeksi laten, dengan sel yang bersifat abadi. Setelah menginfeksi sel B, genom EBV linear berubah menjadi sirkular, membentuk episom, dan genomnya bersifat laten pada sel B. Replikasi virus teraktivasi secara spontan hanya



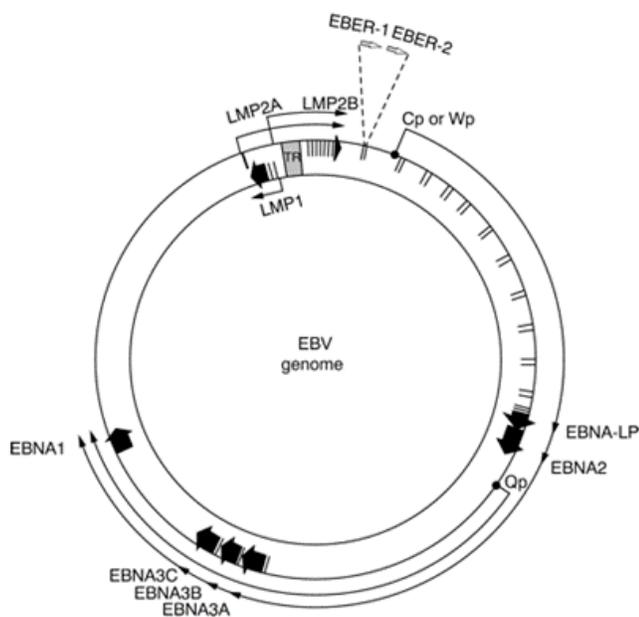
**Gambar 1.** Perlekatan EBV pada sel B melalui glikoprotein virus dan reseptor selular.  
Sumber: rujukan no.12

pada sejumlah kecil sel B yang terinfeksi laten.<sup>10,11</sup> EBV telah terbukti terkait dengan KNF, khususnya tipe tidak berkeratin. Lesi pra malignan pada epitel nasofaring dengan peningkatan kadar EBV, menunjukkan bahwa infeksi EBV dapat mempengaruhi tumorigenesis stadium awal pada KNF. Deteksi dari bentuk tunggal DNA EBV pada tumor menunjukkan bahwa virus tersebut bertransformasi layaknya sel inang. Potensial tumorigenik EBV terjadi diakibatkan gen laten: protein membrane laten (LMP1, LMP2A, dan LMP2B) dan *EBV-determined nuclear antigens* (EBNA1 dan EBNA2), yang dominan muncul pada KNF. LMP1 merupakan onkogen utama, dengan regio aktivasi terminal-C protein mengaktifasi berbagai jalur pensinyalan, termasuk protein kinase yang mengaktifasi mitogen, fosfoinositol-3-kinase, *nucleolar factor*  $\kappa$ -B, dan *epidermal growth factor receptor* (EGFR). LMP1 muncul pada 80 - 90% tumor dan dibutuhkan untuk menjaga virus EBV tetap abadi atau bertahan hidup

dalam sel inang pada fase infeksi laten.<sup>5</sup>

### Patogenesis Nasofaring Terkait EBV

EBV dapat menginfeksi beberapa jenis sel seperti sel B, sel T, dan sel epitel. Infeksi EBV terjadi akibat kontak oral melalui saliva. Selanjutnya akan terjadi replikasi EBV di sel epitel kelenjar parotis dan juga saluran nafas bagian atas. Virus dapat dilepaskan secara intermiten oleh individu yang telah terinfeksi EBV kepada individu lain dengan cara yang serupa. EBV dapat menetap dalam sel epitel lalu menginfeksi limfosit B yang bersirkulasi dan juga yang baru terbentuk. Limfosit B umumnya merupakan tempat terjadinya infeksi laten dan juga sebagai sumber penyebaran ke sel epitel bagian distal misalnya nasofaring. Infeksi primer EBV biasanya bersifat asimtomatik dan bertahan seumur hidup pada tubuh inang. Apabila EBV menimbulkan sindrom gejala klinis maka disebut infeksi mononukleosis.



**Gambar 2.** EBV DNA episom

Sumber: rujukan no. 15

Gejala yang ditimbulkannya adalah faringitis, limfadenopati, dan demam.<sup>11,13,14</sup>

EBV merupakan sebuah limfokriptovirus yang dapat menginfeksi dalam bentuk laten maupun litik. Infeksi laten merupakan bentuk khas dari virus herpes. Pada saat terjadi infeksi laten, DNA EBV berbentuk sebagai episom dengan ekspresi gen yang terbatas. Infeksi laten terjadi pada sel B memori, menyebabkan virus mampu menghindari respon imun inang dan tetap bertahan pada tubuh manusia. Selama infeksi laten, gen EBV direplikasi hanya sebanyak satu kali dalam setiap siklus sel dengan bantuan DNA polimerase. Setiap episom

menghasilkan 50 *copy* DNA dalam 1-2 minggu pasca infeksi. Protein yang dihasilkan saat replikasi adalah EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C, LP, 3 protein membran, dan 2 *Epstein Barr Encoded mRNA* (EBER). Pada KNF, protein yang berperan adalah EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B, dan EBER. Apabila infeksi laten melalui reaktivasi litik, gen EBV teramplifikasi hingga menghasilkan jumlah besar gen virus yang bersifat infeksius yang siap untuk ditransmisi.<sup>11,13,14,16,17</sup>

Infeksi litik merupakan program infeksi EBV pada epitel faring normal yang didominasi oleh epitel skuamosa berlapis yang berdiferensiasi, berbeda dengan infeksi laten yang merupakan bentuk infeksi yang dominan pada sel epitel kanker (nasofaring dan lambung). Pada keganasan terkait infeksi EBV, sel yang mengalami infeksi laten mengode protein dan *non-coding* RNA. Oleh karena itu, terjadinya infeksi laten EBV dapat menggambarkan tahapan penting pada patogenesis kanker terkait EBV. Sedangkan, sel yang mengalami infeksi litik dapat meningkatkan pengenalan dan respon imunitas dengan cara produksi berbagai faktor sitokin yang dapat menstimulasi pengenalan oleh sel presentasi antigen yang akhirnya akan menstimulasi respon imun. Di sisi lain, dengan menginduksi reaktivasi litik pada tumor dengan positif EBV merupakan cara yang selektif untuk membunuh sel ganas yang terinfeksi EBV.<sup>16,17,19,20</sup>

EBV diketahui mampu untuk menghindari sistem imun sel inang untuk melancarkan proses onkogenesis. EBV hanya mengekspresikan sedikit gennya saat awal infeksi litik untuk menghindari deteksi dari sistem imun inang. EBV menggunakan efek imunomodulator untuk menyembunyikan efek anti-EBV terhadap interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) pada sel B. EBV juga dapat mempengaruhi produksi sitokin antivirus seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. Sitokin EBV juga dapat meniru karakteristik IL-10 sehingga virus dapat menghindari sistem imun inang. Pada pasien *immunocompromised* atau infeksi kronis, infeksi EBV dapat terjadi dengan lebih mudah.<sup>14</sup>

Aktivitas gen EBV laten multipel terekspresi pada sel epitel pra malignan sehingga menyebabkan transformasi pra malignansi menjadi sel kanker. Infeksi EBV laten merupakan fase dominan pada KNF tidak berdiferensiasi. Sifat tidak berdiferensiasi dari KNF memfasilitasi lingkungan selular yang cocok untuk infeksi laten EBV. Infiltrasi masif dari limfosit dan stroma yang meradang merupakan histopatologi yang seringkali ditemukan pada KNF tidak berdiferensiasi. Stroma yang meradang dan lingkungan yang kaya akan sitokin penting untuk pertumbuhan sel KNF yang ter-

infeksi EBV.<sup>13</sup>

Infeksi EBV litik bersifat penting dalam hal produksi partikel virus, transmisi virus antar sel dan antar inang. Pada studi *in vitro*, stimulasi reseptor sel B, hipoksia, dan *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) dapat menginduksi terjadinya replikasi litik. Ikatan CD21 dan gp350 pada limfosit B akan diikuti dengan masuknya EBV secara sempurna ke dalam sel inang dalam waktu 1-2 jam. Setelahnya, DNA EBV akan membentuk episom. Reaktivasi litik ditandai dengan adanya gen EBV yaitu *viral immediate-early* (IE) *lytic genes*, BZLF1, dan BRLF1. Gen-gen tersebut mengode faktor transkripsi, Z dan R secara berturut-turut. Protein Z dan R mengaktifasi promotor untuk mengamplifikasi efek yang menginduksi terjadinya litik. Selama infeksi litik, episom EBV bereplikasi untuk mendapatkan sejumlah 85 genom linear dalam virus yang terinfeksi. Saat menginfeksi sel inang yang baru, genom EBV ikut dalam sirkulasi untuk membentuk episom, dengan demikian fase laten tetap terjaga.<sup>11,13,17</sup>

Pada KNF, EBV menginfeksi sel B dan sel epitel. Selama siklus infeksi, virus berpindah-pindah antara sel B dan sel epitel sehingga dapat terjadi transmisi virus pada manusia. EBV menginfeksi dan mengubah limfosit B menjadi sel limfoblastoid proliferasif yang imortal. Pada individu yang sehat, sel B yang terinfeksi EBV proliferasinya akan menurun dan dikenali menjadi infeksi seumur hidup oleh sel B memori. Sedangkan, infeksi EBV pada sel epitel tidak menyebabkan proliferasi dan sifat imortal. Sel epitel faring manusia diyakini menjadi pusat dari infeksi litik EBV.<sup>13</sup>

Kemampuan EBV untuk menyebabkan proliferasi dan imortalitas sel B merupakan hal terpenting pada patogenesis tumor limfoid terkait EBV. EBV dapat mengekspresikan beberapa protein yaitu *latent membrane protein 1* (LMP1), LMP2A, LMP2B, *EBV-induced nuclear antigen 1* (EBNA1), *EBV-encoded small RNAs* (EBERs), dan Bam H1 A *rightward transcript* (BART) microRNA (miRNAs) yang memiliki fungsi secara umum untuk memblokir apoptosis, menyebabkan instabilitas genom, dan menginduksi proliferasi dan migrasi sel yang tidak terkontrol. Ekspresi gen EBV litik dapat dideteksi dengan adanya LMP1. Infeksi EBV tampaknya memperlambat kecepatan proliferasi pada sel epitel nasofaring yang bersifat *telomerase-immortalized*. Ekspresi berlebihan dari *cyclin D1* atau *p16-resistant-Cdk4 mutant* dapat mencegah terkendalinya pertumbuhan sel epitel dan membuat sel tersebut abadi sehingga terjadi infeksi EBV yang menetap. Pemeriksaan ekspresi gen virus pada sel epitel nasofaring abadi dengan infeksi EBV yang

menetap menunjukkan bahwa terdapat infeksi EBV laten tipe II dengan ekspresi gen litik yang disupresi.<sup>13,14</sup>

### DNA EBV sebagai faktor prognostik

Saat ini, biomarker seperti kadar plasma EBV DNA dapat digunakan untuk menentukan kelompok risiko pasien serta prognosis pasien.<sup>8</sup> Sebelumnya, sudah terdapat berbagai studi yang membahas mengenai kadar plasma EBV dan dikaitkan dengan berbagai aspek klinis KNF.

Lo et al sebelumnya telah meneliti bahwa analitik kuantitatif plasma DNA EBV dapat berguna secara klinis untuk skrining dan pemantauan kasus KNF. Pada studi tersebut didapatkan bahwa terdapat 96% (55 dari 57) pasien KNF yang terdeteksi DNA EBV plasma dengan median kadarnya sebesar 21.058 kopi/mL. Pada KNF stadium lanjut didapatkan kadar plasma DNA EBV lebih tinggi dibandingkan dengan stadium dini.<sup>18</sup> Pemeriksaan kadar plasma DNA EBV kuantitatif memiliki sensitivitas deteksi tumor sebesar 22 – 86% pada KNF stadium I, 48 – 95% pada stadium II, 74 -100% pada stadium III, dan 79-100% pada stadium IV.<sup>19</sup>

Pada studi yang dilakukan oleh Peng et al, didapatkan bahwa pasien dengan kadar DNA EBV plasma pra radiasi > 2.010 kopi/mL memiliki 3 years – *disease free survival* (DFS), *overall survival* (OS), *local-regional relapse-free survival* (LRRFS), dan *distant metastasis-free survival* (DMFS) yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien pra radiasi yang kadar DNA EBV plasma < 2.010 kopi/mL dengan perbandingan berturut-turut 78.1% vs 93.6% (p < 0.001), 92.3% vs 98.9% (p < 0.001), 90.9% vs 96.6% (p = 0.004), dan 85.5% vs 96.6% (p < 0.001). Berdasarkan data, DNA EBV plasma dapat menjadi faktor prognostik terapi.<sup>3</sup>

Serupa dengan studi yang dilakukan oleh Peng et al, Chen et al melakukan studi pada 127 pasien dengan KNF stadium lokal lanjut dan memiliki plasma DNA EBV positif sebelum radiasi, didapatkan median plasma DNA EBV sebesar 7.590 kopi/ mL pada stadium III, 11.400 kopi/mL pada stadium IVa, dan 63.400 kopi/mL pada stadium IVb. Dengan kata lain, semakin tinggi stadium semakin tinggi pula kadar plasma DNA EBV dan hal ini sesuai dengan studi-studi yang pernah dilakukan sebelumnya. Kadar plasma DNA EBV pada pasien dengan KNF stadium lokal lanjut secara positif signifikan berkaitan dengan volume kelenjar limfe servikal. Volume tumor dapat merupakan indikator objektif, semakin besar volume tumor, semakin buruk prognosis dan semakin rendah

*overall survival*.<sup>3,8</sup>

Hasil serupa dengan dua studi yang dibahas sebelumnya, pada studi oleh Chen et al juga didapatkan pasien KNF dengan kadar plasma DNA EBV  $\geq 4.000$  kopi/mL dibandingkan dengan  $< 4.000$  kopi/mL memiliki 3 year PFS 76% (KI 95% [68-84]) vs 93% (KI 95% [90-96],  $p < 0.001$ ), DMFS 83% (KI 95% [76-89]) vs 97% (KI 95% [94-99],  $p < 0.001$ ), dan OS 85% (KI 95% [78-92]) vs 98% (KI 95% [95-100],  $p < 0.001$ ).<sup>20</sup> Pada studi yang dilakukan oleh Lertbutsayanukul et al, mereka membandingkan kadar DNA EBV plasma pra radiasi IMRT, pada minggu ke 5 radiasi, dan 3 bulan pasca radiasi. Median kadar EBV DNA plasma pra-radiasi adalah sebesar 6.880 kopi/mL. Pada pertengahan radiasi, plasma DNA EBV masih terdeteksi pada 14.3% pasien dan pasca radiasi masih terdeteksi pada 6.7% kasus. Setelah median follow up selama 45.3 bulan, dibandingkan OS, PFS, DMFS antara pasien yang dengan plasma DNA EBV tidak terdeteksi dan masih terdeteksi pada pertengahan radiasi dengan hasil berturut-turut 86.0% vs. 66.7% ( $p = 0.043$ ), 81.5% vs. 52.5% ( $p = 0.006$ ), 86.1% vs. 76.6% ( $p = 0.150$ ). Namun, pada analitik multivariat, hanya pasien dengan kadar plasma DNA EBV yang masih terdeteksi pasca radiasi yang memiliki hubungan yang signifikan dengan *overall survival* yang lebih buruk (hazard ratio (HR) = 6.881, IK 95% (1.699-27.867)  $p = 0.007$ ), PFS (HR = 5.117, IK 95% 1.562 – 16.768,  $p = 0.007$ ), dan DMFS (HR = 129.071, IK 95% 19.031 – 875.364,  $p < 0.001$ ).<sup>21</sup>

Serupa dengan studi oleh Lertbutsayanukul et al, studi yang dilakukan oleh Wang et al juga membandingkan *overall survival* pada pasien dengan plasma DNA EBV yang masih terdeteksi pasca IMRT. Setelah follow up jangka panjang, angka kekambuhannya sebesar 64.8%, dengan median waktu 20 bulan, dan *overall survival* 5 tahun sebesar 49.6%. Sebanyak 32 dari 39 pasien (82.1%) dengan kadar DNA EBV plasma yang tinggi ( $\geq 100$  kopi/mL) mengalami kekambuhan tumor, sedangkan jumlah kekambuhannya sebanyak 57% (49/86) pasien dengan kadar DNA EBV plasma yang rendah ( $< 100$  kopi/mL) ( $p = 0.0065$ ). *Overall survival* 5 tahun sebesar 20.5% pada pasien dengan kadar DNA EBV plasma  $\geq 100$  kopi/mL dan 62.9% pada pasien dengan kadar  $< 100$  kopi/mL ( $p = 0.0001$ ). Dengan kata lain, dari studi ini memberikan informasi bahwa pasien kanker nasofaring dengan kadar DNA EBV plasma yang masih terdeteksi pasca radiasi memiliki nilai kegagalan dan kesintasan yang lebih buruk.<sup>9</sup>

Berbeda dengan hasil studi oleh Lertbutsayanukul et al, pada studi oleh Lee et al kadar DNA EBV plasma

pasca IMRT tidak dapat dijadikan prediktor klinis remisi lokal pasien KNF karena lokal kontrol pasca IMRT sangat baik. Delapan minggu pasca IMRT, pasien melakukan pemeriksaan darah untuk kadar DNA EBV plasma dan biopsi nasofaring serta dilakukan pengulangan tiap 2 minggu hingga 12 minggu pasca IMRT apabila masih ada residu tumor. Setelah median follow up 3.1 tahun, hanya didapatkan 0.4% (1 dari 260) pasien yang mengalami lokal persisten.<sup>1</sup>

Selain dengan deteksi kadar DNA EBV untuk dikaitkan dengan prognosis dan respon terapi KNF, pemeriksaan yang lebih spesifik terhadap protein yang diproduksi dari DNA EBV juga dapat dilakukan. Seperti studi yang pernah dilakukan oleh Argadikoesoema pada tahun 1998 mengenai ekspresi LMP1 sebagai faktor proliferasi tumor dengan hasil ekspresi LMP1 ter-ekspresi pada 35 dari 41 kasus (85.4%) dengan stadium T3-T4 namun hanya 14.6% kasus pada tumor berukuran kecil (T1-T2). Dari data tersebut tampak bahwa LMP1 berkaitan dengan proliferasi tumor. Namun pada penelitian tersebut tidak didapatkan keselarasan ekspresi LMP1 terhadap respon radiasi.<sup>11</sup>

Selain dengan pengambilan sampel darah, kadar DNA EBV juga dapat dinilai melalui sampel dari sikatan nasofaring. Pada penelitian oleh Adham et al pada tahun 2013, dikatakan bahwa pengambilan sikatan dari nasofaring disertai analisis kadar DNA EBV merupakan prosedur yang minimal invasif yang dapat digunakan untuk penegakan diagnosis maupun pemantauan pasien KNF.<sup>22</sup>

Selain itu, seperti yang telah diketahui bahwa KNF berkaitan erat dengan infeksi EBV termasuk respon radiasi.<sup>23</sup> Oleh karena EBV merupakan patogen asing / virus yang menginfeksi inangnya, maka akan terjadi efek stimulasi sistem imun pada infeksi tersebut. Walaupun KNF dapat menghasilkan berbagai molekul *immunecheckpoint* seperti PD-1 dan PD-L1 yang fungsinya menurunkan fungsi dari sistem imun, tetapi sebagian KNF masih ditemukan sebaran sistem imun yang banyak diantara sel-sel KNF.<sup>24</sup> Selain itu diketahui apabila sebaran sel imun banyak diantara sel KNF, maka semakin kecil pula ukuran tumor.<sup>25</sup> Hal ini menunjukkan peranan sistem imun sangat dominan pada perkembangan KNF yang berhubungan dengan EBV.

## Kesimpulan

EBV merupakan infeksi yang menginfeksi sebagian besar populasi di dunia dan menetap pada tubuh sel inang. Infeksi EBV pada KNF sangat kuat

menunjukkan bahwa perkembangan KNF berasal dari ekspansi klon sel tunggal yang terinfeksi EBV. Infeksi litik adalah program bawaan pada sel epitel normal yang terinfeksi EBV, sedangkan infeksi laten merupakan fase dominan dari infeksi EBV pada KNF. Pembentukan infeksi laten EBV pada epitel nasofaring pra-invasif dipercaya merupakan stadium dini pada patogenesis KNF. EBV dapat menjadi faktor risiko pada beberapa kanker salah satunya KNF dengan sub tipe tidak berkeratin tidak berdiferensiasi. Kadar DNA EBV plasma merupakan indikator yang dapat digunakan untuk menentukan prognosis pasien dan evaluasi respon terapi pada KNF.

### Daftar Pustaka

1. Lee VHF, Kwong DLW, Leung TW, Choi CW, Lam KO, Sze CK, et al. Post-radiation Plasma Epstein-Barr Virus DNA and Local Clinical Remission After Radical Intensity-modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Oncol*. 2016;28:42–9.
2. Studiengruppe JEDG. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents – Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klin Padiatr*. 2016;228(03):105–12.
3. Peng H, Guo R, Chen L, Zhang Y, Li W, Mao Y, et al. Prognostic Impact of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated using Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Sci Rep*. 2016;6:22000(October 2015):1–9.
4. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
5. Perez CA, Halperin EC, Wazer DE, Brady LW. Principles and Practice Radiation Oncology. Sixth edit. Philadelphia; 2013. 732 p.
6. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2016;387(10022):1012–24.
7. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Brizel DM, Burtness B, et al. Head and Neck Cancers. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. 2019;3.
8. Lee AWM, Zong JF, Pan JJ, Choi HCW, Sze HCK. Staging of Nasopharyngeal Carcinoma Based on the 8th Edition of the AJCC / UICC Staging System. *Nasopharyngeal Carcinoma: From Etiology to Clinical Practice*. Elsevier; 2019. 179–203 p.
9. Wang W, Lin T, Twu C, Tsou H, Lin P, Liu Y, et al. Long-term clinical outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with post-radiation persistently detectable plasma EBV DNA. *Oncotarget*. 2016;7(27).
10. Cohen JI. Epstein - Barr Virus Infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481–92.
11. Argadikoesoema SG. Faktor prediksi respons radiasi pada karsinoma nasofaring : tinjauan khusus pada aktivitas proliferasi dan ekspresi epstein barr virus-latent membrane protein 1. University of Indonesia; 1998.
12. Kimura H, Kawada J-I, Ito Y. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoid Malignancies: The Expanding Spectrum of Hematopoietic Neoplasm. *Nagoya J Med Sci*. 2013;75:169–79.
13. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein – Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci*. 2017;327(1732):20160270.
14. Dermime S. Role of Epstein – Barr Virus in the Pathogenesis of Head and Neck Cancers and Its Potential as an Immunotherapeutic Target. *Front Oncol*. 2018;8(July):1–14.
15. Young LS, Dawson CW, Eliopoulos AG. The expression and function of Epstein-Barr virus encoded latent genes. *Mol Pathol*. 2000 Oct 1;53(5):238 LP – 247.
16. Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Pathol Mol Pathol*. 2000;53(5):248–54.
17. Kenney SC, Mertz JE. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein–Barr virus. *Semin Cancer Biol*. 2014;1–9.
18. Lo YMD, Chan LYS, Lo K, Leung S, Zhang J, Chan ATC, et al. Advances in Brief Quantitative Analysis of Cell-free Epstein-Barr Virus DNA in Plasma of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma 1. *Cancer Res*. 1999;1188–91.
19. Yip TTC, Ngan RKC, Fong AHW, Law SCK. Application of circulating plasma / serum EBV DNA in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2014;50(6):527–38.
20. Chen W-H. Prognostic Value of Plasma Epstein – Barr Virus DNA for Local and Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Cisplatin-Based Concurrent. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):7–11.
21. Lertbutsayanukul C, Kannarunimit D, Prayongrat A, Chakkabat C, Kitpanit S, Hansasuta P. Prognostic value of plasma EBV DNA for nasopharyngeal cancer patients during treatment with intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy. *Radiol Oncol*. 2018;52(2):195–203.
22. Adham M, Greijer AE, Verkuijlen SAWM. Epstein-

Barr Virus DNA Load in Nasopharyngeal Brushings and Whole Blood in Nasopharyngeal Carcinoma Patients before and after Treatment. 2013; Gondhowiardjo S. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (EBV-LMP1) and tumor proliferation rate as predictive factors of nasopharyngeal cancer (NPC) radiation response. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2000 May;27 Suppl 2:323—331.

23. Gondhowiardjo SA, Adham M, Kodrat H, Tobing DL, Haryoga IM, Dwiyono AG, et al. Current Immune-Related Molecular Approach in Combating Nasopharyngeal Cancer. *World J Oncol*. 2019 Oct;10(4–5):157–61.
24. Gondhowiardjo SA, Handoko, Adham M, Rachmadi L, Kodrat H, Tobing DL, et al. Tumor microenvironment predicts local tumor extensiveness in PD-L1 positive nasopharyngeal cancer. *PLoS One*. 2020;15(3):1–10.