

Laporan Penelitian**Pengaruh kemoterapi *neoadjuvant* terhadap LMP1 dan rasio CD4⁺/CD8⁺ pada karsinoma nasofaring tak-berdiferensiasi**

*Sunardo Budi Santoso, *Muhardjo, *Made Setiamika, *Imam Prabowo
**Dyah Ratna Budiani

*Bagian Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher
**Bagian Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret - Rumah Sakit Dr. Moewardi
Surakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Infeksi Epstein-Barr virus (EBV) pada karsinoma nasofaring (KNF) jenis tak-berdiferensiasi akan mengekspresikan protein antigen antara lain LMP1 dan memicu hadirnya sel-sel imunokompeten (CD4⁺ dan CD8⁺). Rasio CD4⁺/CD8⁺ menggambarkan potensi eliminasi patogen intrasel dan sel tumor. Kemoterapi *neoadjuvant* akan menghambat pertumbuhan sel tumor dan juga menghambat pembentukan sel-sel sistem imun tubuh sehingga berefek pada penurunan imunitas seluler. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh kemoterapi *neoadjuvant* terhadap ekspresi LMP1, sistem imun dan hubungan antara ekspresi LMP1 dengan rasio CD4⁺/CD8⁺. **Metode:** Desain penelitian *one group before and after intervention*, menggunakan 10 sampel biopsi KNF tak-berdiferensiasi, sebelum dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant* dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Antibodi yang digunakan ialah antibodi *mouse antihuman* LMP1, *monoclonal mouse antihuman* CD4⁺ dan *antihuman* CD8⁺. Data penelitian dianalisis dengan *Wilcoxon Signed Ranks test*, *Regresi Linier* dan *Spearman's* dengan program statistik *SPSS for Windows*. **Hasil:** Setelah kemoterapi *neoadjuvant* terjadi penurunan signifikan secara statistik baik ekspresi LMP1 (p=0,007); CD4⁺ (p=0,041), maupun CD8⁺ (p=0,005). Rasio CD4⁺/CD8⁺ meningkat tidak signifikan secara statistik (p=0,646). Hubungan antara ekspresi LMP1 dengan rasio CD4⁺/CD8⁺ sangat lemah (r = 0,17) dan tidak signifikan secara statistik (p=0,646). **Kesimpulan:** Kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF jenis tak-berdiferensiasi menyebabkan penurunan ekspresi LMP1 dan status imunologi (CD4⁺, CD8⁺) serta peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺. Hubungan antara ekspresi LMP1 dengan rasio CD4⁺/CD8⁺ sangat lemah dan tidak signifikan.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, ekspresi LMP1, CD4⁺, CD8⁺, rasio CD4⁺/CD8⁺, kemoterapi *neoadjuvant*.

ABSTRACT

Background: Epstein-Barr virus (EBV) infection in undifferentiated type nasopharyngeal carcinoma (NPC) will express antigenic proteins such as LMP1 and triggering a cascade of immunocompetent cells (CD4⁺ and CD8⁺). The ratio of CD4⁺/CD8⁺ illustrates the potential elimination of intracellular pathogens and tumor cells. Neoadjuvant chemotherapy will suppress the growth of tumor cells and immune system cells that leads to cellular immune decline. **Objective:** To know the influence of neoadjuvant chemotherapy on the expression of LMP1, the immune system and the relationship between the expression of LMP1 with the ratio of CD4⁺/CD8⁺. **Method:** The design was one group before and after intervention, with 10 samples of undifferentiated NPC, biopsied before and after neoadjuvant chemotherapy, and got immunohistochemical examination. We used mouse antihuman LMP1, mouse monoclonal antihuman CD4⁺ and antihuman CD8⁺ antibodies. Data were analyzed with the Wilcoxon Signed Ranks test, and Spearman's Linear Regression. **Result:** After neoadjuvant chemotherapy, we

found statistically significant decline in LMP1 expression ($p = 0.007$), CD4⁺ ($p = 0.041$) and CD8⁺ ($p = 0.005$). The ratio of CD4⁺/CD8⁺ increase was not statistically significant ($p = 0.646$). The relationship between the expression of LMP1 with the ratio of CD4⁺/CD8⁺ was very weak ($r = 0.17$) and no statistically significant ($p = 0.646$). **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy in undifferentiated type NPC causes a decrease in the expression of LMP1 and immunological status (CD4⁺, CD8⁺) and increase in the ratio of CD4⁺/CD8⁺. The relationship between the expression of LMP1 with the ratio of CD4⁺/CD8⁺ was very weak and not significant.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, expression of LMP1, CD4⁺, CD8⁺, ratio of CD4⁺/CD8⁺, neoadjuvant chemotherapy.

Alamat korespondensi : Sunardo Budi Santoso, email : nardo_tht@yahoo.com

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) dewasa ini merupakan tumor ganas kepala dan leher yang terbanyak ditemukan di Indonesia. Angkanya diperkirakan mencapai 60% tumor ganas kepala dan leher. Prevalensi KNF 6/100.000 penduduk pertahun.^{1,2} Roezin dan Adham³ menyatakan bahwa KNF berada di peringkat ke lima dari semua keganasan pada tubuh manusia, setelah tumor ganas servik uteri, tumor payudara, tumor kelenjar getah bening dan tumor kulit.

Karsinoma nasofaring ditandai oleh adanya ekspresi protein onkogen di antaranya *latent membrane protein 1* (LMP1) dan adanya *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) termasuk diantaranya adalah *cytotoxic T lymphocyte* (CTL). Harijadi⁴ dalam penelitian mendapatkan hasil bahwa banyaknya CTL yang aktif akan mengekspresikan *gransim B* dan merupakan petanda kuat prognosis buruk penderita KNF. Rasio *cluster of differentiation 4⁺/cluster of differentiation 8⁺* (CD4⁺/CD8⁺) akan menggambarkan potensi eliminasi patogen intrasel dan sel tumor.

Penatalaksanaan KNF sementara ini dengan menggunakan kemoterapi dan/atau radioterapi. Terapi radioterapi menurut Vijayakumar et al,⁵ mempunyai sifat mematikan sel dengan cara merusak *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang akibatnya bisa mendestruksi sel tumor, memiliki kemampuan untuk mempercepat proses apoptosis dari sel tumor dan ionisasi yang ditimbulkan oleh radioterapi dapat mematikan sel tumor, akan tetapi pemberian radioterapi bersifat lokal dan regional

juga dapat mengakibatkan defek imun secara general. Kemoterapi *neoadjuvant* dimaksudkan untuk mengurangi besarnya tumor sebelum radioterapi.

Penulis bertujuan untuk melakukan penelitian terhadap gambaran ekspresi LMP1 yang merupakan produk onkogen virus EBV dan status imunologi (CD4⁺, CD8⁺ dan rasio CD4⁺/CD8⁺) dan mengkaji hubungan antara ekspresi LMP1 dengan Rasio CD4⁺/CD8⁺ akibat pengaruh kemoterapi *neoadjuvant* pada karsinoma nasofaring jenis tak-berdiferensiasi.

METODE

Penelitian ini merupakan *one group before and after intervention* menggunakan satu kelompok tanpa kontrol, yang merupakan penelitian eksperimental semu atau kuasi. Sampel penelitian adalah penderita dengan hasil biopsi KNF tak-berdiferensiasi (WHO III) yang belum pernah mendapat terapi radioterapi maupun kemoterapi. Kriteria inklusi adalah penderita berusia 15–70 tahun, memenuhi persyaratan dan bersedia diberikan program pengobatan kemoterapi *neoadjuvant* Cisplatin dengan dosis 50–100 mg/BSI dan 5-Fluorourasil dengan dosis 500–1000 mg/BSI dan diikuti radiasi Cobalt 60 dengan dosis 66-70 Gy yang diberikan dengan dosis fraksi selama 33 kali, status kebugaran memenuhi kriteria skala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 2 atau dengan skala Karnovsky ≥ 70%, dan bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan setelah mendapat penjelasan (*informed consent*).

Jaringan hasil biopsi dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi yang digunakan adalah *mouse-anti* LMP-1, *mouse monoclonal antihuman antibody* CD4⁺, dan *mouse monoclonal antihuman antibody* CD8⁺ dengan pengenceran 1:100. Sistem deteksi enzimatik ABC (*Avidin Biotin Complex*) menggunakan enzim peroksidase dan DAB (*Diamino Benzidin*) sebagai substrat enzim. Nilai positif ditunjukkan dengan warna coklat keemasan hingga tua.

Masing-masing sampel diamati dengan mikroskop cahaya dan dievaluasi pada 9 lapang pandang dengan sebaran yang merata, kemudian dibuat reratanya.

Data penelitian dianalisis dengan *Wilcoxon Signed Ranks test*, *Regresi Linier* dan *Spearman's*

dengan program SPSS 15.0 for *Windows*.

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 10 penderita KNF tak-berdiferensiasi yang datang berobat ke RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Didapatkan rerata umur adalah 52,6 tahun dengan standar deviasi 13,327 tahun (rentang umur 32–70 tahun). Kelompok usia terbanyak 50–70 tahun (60%) dan total sampel di atas dekade 4 sebesar 80%, penderita laki-laki 9 orang (90%) dan perempuan 1 orang (10%). Sebagian besar penderita memiliki ukuran tumor primer T3 dan T4 (70%) dan stadium lanjut (III dan IV) yaitu sebesar 8 pasien (80%) dengan ukuran kelenjar getah bening (N) yaitu N2 dan N3 sebesar 60% (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik data primer penelitian

| Variabel | Jumlah | Sebelum terapi (n) | Sesudah terapi (n) |
|----------------------------------|--------|-----------------------|-----------------------|
| Kelompok umur (th) | | | |
| 30-40 | 2 | | |
| 41-50 | 1 | | |
| 51-60 | 4 | | |
| 61-70 | 3 | | |
| Rerata 52,6;SD 13,33 | | | |
| Jenis kelamin | | | |
| Laki-laki | 9 | | |
| Perempuan | 1 | | |
| Ukuran tumor primer (T) | | | |
| T0 | | 0 | 3 |
| T1 | | 1 | 1 |
| T2 | | 2 | 1 |
| T3 | | 3 | 2 |
| T4 | | 4 | 3 |
| Ukuran kelenjar getah bening (N) | | | |
| N0 | | 1 | 7 |
| N1 | | 3 | 1 |
| N2 | | 4 | 2 |
| N3 | | 2 | 0 |

Dari 20 sampel penelitian (masing-masing 10 jaringan biopsi sebelum dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant*) yang dilakukan teknik pewarnaan imunohistokimia didapatkan nilai rerata ekspresi LMP1 sebelum pengobatan adalah $1,79 \pm 0,68$ (rentang nilai 0,67–2,78) dan sesudah pengobatan adalah $0,41 \pm 0,39$ (rentang nilai 0,00–1,00).

Didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ekspresi LMP1 sebelum dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF tak-berdiferensiasi ($p = 0,007$).

Nilai rerata ekspresi CD4⁺ sebelum pengobatan adalah $2,06 \pm 1,31$ (rentang nilai 0,33–4,00) dan sesudah pengobatan adalah $0,88 \pm 0,74$ (rentang

nilai 0,00 – 2,22). Didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ekspresi CD4⁺ sebelum dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant* pada karsinoma nasofaring jenis tak-berdiferensiasi ($p = 0,041$).

Nilai rerata ekspresi CD8⁺ sebelum pengobatan adalah $1,96 \pm 0,92$ (rentang nilai 1,00–3,67) dan sesudah pengobatan adalah $0,23 \pm 0,26$ (rentang nilai 0,00 – 0,67). Didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ekspresi CD8⁺ sebelum

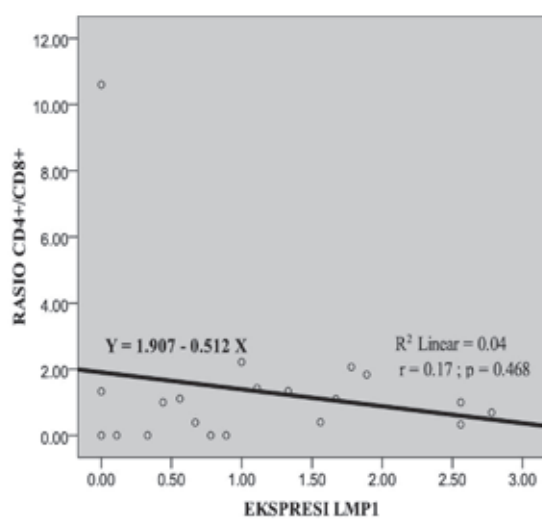
dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF tak-berdiferensiasi ($p = 0,005$).

Rerata rasio CD4⁺/CD8⁺ sebelum pengobatan adalah $1,06 \pm 0,61$ (rentang nilai rasio 0,33–2,07) dan sesudah pengobatan adalah $1,62 \pm 3,25$ (rentang nilai rasio 0,00–10,60) (table 2). Tidak ada perbedaan secara statistik rasio CD4⁺/CD8⁺ pada sebelum dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant* ($p=0,646$).

Tabel 2. Hasil analisis statistik *Wilcoxon Signed Ranks test* tingkat ekspresi LMP1, CD4⁺, CD8⁺, Rasio CD4⁺/CD8⁺ sebelum dan sesudah kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF tak-berdiferensiasi.

| Variabel | Sebelum terapi | | | Sesudah terapi | | | Z | P |
|--|----------------|------|------|----------------|------|------|-------|-------|
| | n | mean | SD | n | mean | SD | | |
| LMP1 | 10 | 1,79 | 0,68 | 10 | 0,41 | 0,39 | -2,70 | 0,007 |
| CD4 ⁺ | 10 | 2,06 | 1,31 | 10 | 0,88 | 0,71 | -2,04 | 0,041 |
| CD8 ⁺ | 10 | 1,96 | 0,92 | 10 | 0,23 | 0,26 | -2,80 | 0,005 |
| Rasio CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 10 | 1,06 | 0,61 | 10 | 1,62 | 3,25 | -0,46 | 0,646 |

Gambar 1 menunjukkan korelasi sangat lemah antara ekspresi LMP1 dengan rasio CD4⁺/CD8⁺ dan tidak signifikan ($r=0,17$; $p=0,468$). Rasio CD4⁺/CD8⁺ akan mengalami penurunan dengan bertambahnya ekspresi LMP1. Penurunan rasio ini hanya mampu dijelaskan sebesar 4%, selebihnya sebesar 96 % penurunan rasio CD4⁺/CD8⁺ akibat faktor lain.



Gambar 1. Korelasi antara ekspresi LMP1 dan Rasio CD4⁺/CD8⁺ pada KNF tak-berdiferensiasi ($r = 0,17$; $p=0,468$).

DISKUSI

Pada penelitian ini ekspresi LMP1 sesudah kemoterapi *neoadjuvant* diikuti radioterapi mengalami penurunan secara signifikan ($p=0,001$). Ekspresi LMP1 hanya terjadi pada 7 sampel (70 %), yang menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian oleh Khabir et al.⁶ Ekspresi LMP1 positif merupakan produk onkogen virus potensial yang mempunyai beberapa fungsi dan peran biologi penting karsinogenesis dan regulasi sitokin pada KNF yang ditandai adanya sel-sel inflamasi mononuklear. Transkripsi gen LMP1 membentuk *messenger ribonucleic acid* (mRNA) yang merupakan transkripsi genom virus paling dominan pada sel limfosit B dan ditransformasikan oleh EBV.⁷⁻¹² LMP1 dapat menginduksi *cyclin D2* dan menghambat efek *tumour growth factor* (TGF)-1 pada sel limfosit B, mengakibatkan proliferasi sel yang tidak terkontrol. LMP1 menginduksi sintesis DNA pada proses proliferasi sel, sehingga sel tidak terkontrol.¹²

Pada penelitian ini terjadi penurunan ekspresi CD4⁺ setelah 2 bulan kemoterapi *neoadjuvant*.

Faktor yang berpengaruh antara lain adalah efek immunosupresif radioterapi belum sepenuhnya hilang walaupun dalam beberapa kajian disebutkan bahwa efek ini terjadi 4–6 minggu setelah radioterapi. Menurut Maity et al,¹³ penurunan limfosit ini dapat mencapai 50–60% dibanding sebelum terapi dan sel-sel ini akan kembali normal pada 13 minggu setelah terapi. Selain itu, radioterapi menyebabkan penurunan imunitas seluler pada penderita KNF karena: (1) besarnya volume darah yang terpapar radiasi, (2) kelenjar timus masih tetap menerima radiasi sekalipun radiasi yang dipakai hanya 390 rads dan (3) malnutrisi serta menurunnya berat badan karena mukositis.^{14,15}

Pada kasus KNF ekspresi CD4⁺ lebih tinggi dari orang normal dan tidak tergantung pada jenis histopatologi dan stadium KNF. Hal ini menunjukkan bahwa pada keganasan, CD4⁺ juga berperan pada progresifitas KNF.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi CD8⁺ sesudah 2 bulan kemoterapi *neoadjuvant* diikuti radioterapi menurun secara signifikan ($p=0,001$). Hal ini disebabkan bahwa pengobatan radioterapi mempunyai efek immunosupresif, sebab radiasi pengion menyebabkan sindrom hemopoitik yang ditandai penurunan jumlah dan kualitas sel darah tepi terutama limfosit.¹⁵

Sel T CD8⁺ memainkan peran utama dalam mekanisme sistem imun terhadap sel tumor dan infeksi endogen termasuk infeksi EBV. Protein virus endogen dihasilkan oleh *proteosome lumen endoplasmic reticulum* oleh *Transported Assosiated with Antigen processing* (TAP) 1,2 melalui jalur *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Molekul MHC akan mengekspresikan beberapa peptide terhadap sel T CD8⁺ yang akan diaktifkan oleh EBV. Sel T CD8⁺ memainkan peran utama dalam mengeliminasi sel yang terinfeksi virus dan sel tumor melalui jalur eksositosis granul (*granule – exocytosis pathway*). Perforin merupakan protein yang disimpan bersama sama dengan *granzyme* (serine protease) pada granul dari sel T CD8⁺

dan sel *natural killer* (NK). Eksositosis granul terjadi saat sel T CD8⁺ dan sel NK mengalami kontak dengan sel target. Dengan adanya produk granul ini maka terjadi aktivasi jalur apoptosis dan eliminasi dari sel target.¹⁶

Peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺ setelah terapi tidak signifikan ($p>0,05$). Angka rasio yang lebih dari 1 menunjukkan bahwa sekumpulan sel T CD4⁺ lebih tinggi bila dibandingkan sel T CD8⁺ dan mengindikasikan adanya penurunan fungsi dari infiltrasi subset sel T.¹⁷ Pada penelitian ini hanya 6 (60%) sampel yang rasio CD4⁺/CD8⁺ yang dapat dianalisis nilai, karena tidak semua sampel dapat mengekspresikan CD4⁺ dengan baik.

Hubungan antara ekspresi LMP-1 dan rasio CD4⁺/CD8⁺ sangat lemah dan tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$). Hal ini juga diperkuat dengan hasil analisis $R^2 = 0,04$ yang mengindikasikan bahwa hanya sebesar 4% seluruh hasil rasio dapat diterangkan dengan model ini, dan sisanya sebesar 96 % rasio CD4⁺/CD8⁺ akibat faktor lain yang tidak diperhitungkan dalam model ini. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan yang didapatkan pada penelitian oleh Sofia M dkk,¹⁸ yang menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara LMP1 dan ekspresi CD4⁺ dan hubungan yang signifikan terdapat hanya antara ekspresi LMP-1 dengan ekspresi CD8⁺.

Pada penelitian ini ekspresi LMP1 tidak terbukti dapat menyebabkan perubahan rasio ekspresi CD4⁺/CD8⁺ pada KNF tak-berdiferensiasi, sehingga pertumbuhan tumor semakin progresif. Gondowiarjo¹⁹ menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi LMP-1 dengan CD8⁺/CD4⁺ pada peningkatan proliferasi sel, meskipun ekspresi LMP-1 ini meningkatkan pertumbuhan sel tumor.

Dalam penelitian ini penulis menyadari ada beberapa kelemahan, selain tentunya ada beberapa kelebihan. Kelebihan penelitian ini adalah secara metodologi mudah diterapkan, murah dalam pembiayaan dan cocok untuk penelitian dengan sampel angka *dropout* tinggi.

Beberapa kelemahan yang terjadi dalam penelitian ini antara lain adalah subjek penelitian tidak dilakukan randomisasi, yang berakibat pengendalian terhadap faktor-faktor perancu kurang kuat sehingga sering timbul bias dalam analisis data.

Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat penurunan ekspresi LMP1 dan penurunan sistem imun yang ditandai penurunan ekspresi CD4⁺ dan CD8⁺ serta peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺ yang tidak signifikan akibat kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF tak-berdiferensiasi yang mendapatkan terapi radiasi. Hasil penelitian ini menyarankan upaya pemberian asupan dan/atau pengobatan yang dapat mencegah terjadinya penurunan sistem imun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tan IB. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in Indonesia; Looking into the mirror, Makalah Nasional Kongres PERHATI-KL XV Makasar. 2010
2. Soetjipto, D. Karsinoma nasofaring: Mungkinkah melakukan diagnosis dini? Kumpulan naskah ilmiah PIT PERHATI Bukit Tinggi. 1993.h. 284-297.
3. Roezin A, Adham M. Karsinoma nasofaring. Dalam: Buku Ajar THT FKUI. Edisi ke- 6. Jakarta, 2007. h. 182-7
4. Harijadi. High number of granzyme B expressing CTLs predict worst prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients. Berkala Ilmu Kedokteran 2008; 40(1):1-10
5. Vijayakumar S, Hellman S. Advances in radiation oncology. Lancet 1997;349 (suppl II): 1-3
6. Khabir A, Karray H, Rodriques S, Daoud J, Rose M, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein 1 abundance correlates with patient age but not with metastatic behavior. In : North African nasopharyngeal carcinoma. Virology J 2005; 2:39
7. Zheng H, Li L, Hu D. Role of Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1. In: The carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma. Cell Mol Immunol Cina 2007; 4(3):185-92.
8. Weinberg RA. Cytoplasmic-signaling circuitry programs many of the traits of cancer. The biology of cancer. Garland Science. Taylor and Francis Group, 2007.
9. Raab Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. In: Robertson EE. Editor Epstein-Barr virus. Calster Academic Press 2005; 7:71-92.
10. Kentjono WA. Peran imunologi pada kanker nasofaring dan aplikasinya. Majalah Kedokteran Tropis Indonesia 2003; 14(1):12-3
11. Murono S, Inove H, Tanabe T, Joeb I. Induction of cyclooxygenase 2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in: Nasopharyngeal carcinoma cell. Microbiology 2001; 98(12):6905-10
12. Miller, WE, Earp, HS, Traub, NR. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces expression of the epidermal growth factor. J Virology 1995; 69(7):4390-8.
13. Maity A, McKenna G, Muschel RJ. The molecular basis for cell cycle delays following ionizing radiation: a review. Radiother Oncol 1994; 31(1):1-13
14. Wolf GT, Schmaltz S, Hudson J, Robson H. Alterations in T-lymphocyte subpopulations in patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngo l Head Neck Surg 1987; 113(11) 1200-6
15. Rabben M, Walach N, Galili U, Schlesinger M. The effect radiation therapy on lymphocyte subpopulation in cancer patients. Cancer 1976; 37(3):1417-21
16. Elmore. Apoptosis: A review of programmed cell death. toxicology pathology. [cited 2007]. Available from : <http://tpx.sagepub.com/content/35/4/495>
17. Budiani DR, Sofia M, Soesaty M, Sosroseno W. CD4, CD8 and MHC I expression in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: an immunohistochemical study. Eur J Gen Med 2010; 7(3):277-81
18. Sofia M, Murtono C, Soeripto. The relation between latent membrane protein 1 expressions in NPC tumor with survival. ORLI 2009; 39(2):108-115.
19. Gondowiarjo S. Faktor predisposisi respon radioterapi pada karsinoma nasofaring. Disertasi Program Doktor. Jakarta: Pascasarjana Universitas Indonesia; 1998.