

# Ekspresi Protein p53 Mutan pada Karsinoma Nasofaring

Delfitri Munir, Ramsi Lutan, Mangain Hasibuan, dan Fauziah Henny

Departemen Telinga Hidung Tenggorok, Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

**Abstrak:** Salah satu faktor penyebab karsinoma nasofaring adalah terjadinya inaktivasi dari gen supressor p53 yang menyebabkan terbentuknya protein p53 mutan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi protein p53 mutan pada karsinoma nasofaring. Penelitian dilakukan secara cross sectional study dan bersifat deskriptif analitik, di Departemen THT-KL FK-USU/SMF THT-KL RSUP H. Adam Malik Medan sejak Maret sampai Desember 2005. Sampel diambil secara non-probability consecutive sampling. Semua kasus suspek KNF dilakukan biopsi nasofaring, dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia untuk melihat granula coklat pada inti sel yang menandakan ekspresi protein p53 mutan. Disimpulkan bahwa ekspresi protein p53 mutan pada karsinoma nasofaring sebesar 76,5% dan terbanyak ditemukan pada jenis karsinoma tidak berdiferensiasi yaitu 50%. Pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis histopatologi, stadium tumor, umur, dan jenis kelamin dengan ekspresi protein p53 mutan.

**Kata kunci:** protein p53 mutan, imunohistokimia, karsinoma nasofaring

**Abstract:** One of the causal factors for nasopharyngeal carcinoma is inactivity of p53 tumor suppressor gene, that it produces protein p53 mutant. This study aims to know how the expression of protein p53 mutant at nasopharyngeal carcinoma. Study design is a descriptive analytic cross sectional study. The samples are consecutive sampling since March-December 2005 in the Otorhinolaryngology Department of Adam Malik Hospital, Tembakau Deli Hospital and dr Pirngadi Hospital Medan. All of the suspicious nasopharyngeal carcinoma were undergone nasopharyngoscopy biopsy, then we performed Immunostaining to analyze the presence of brown granular in nuclear that signs of expression of protein p53 mutant. The conclusions are the expression of protein p53 mutant in nasopharyngeal carcinoma was 76,5% and the most cases was found in undifferentiated carcinoma type was 50%. No significant correlations between histopathological type, tumor stadium, age and sex with the expression of protein p53 mutant.

**Keywords:** protein p53 mutant, immunostaining, nasopharyngeal carcinoma

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas daerah kepala dan leher yang paling banyak ditemukan. Di Indonesia, 60% tumor ganas kepala leher adalah KNF dan menduduki urutan kelima dari seluruh keganasan setelah tumor ganas mulut rahim, payudara, kelenjar getah bening, dan kulit.<sup>1</sup> Di Amerika dan Eropa, prevalensi KNF sangat sedikit yaitu 0,5 per 100.000 penduduk per tahun dan hanya 1–2% dari seluruh tumor ganas kepala dan leher. Sebaliknya China Selatan dan Hongkong memiliki prevalensi KNF yang tinggi yaitu 50 per 100.000 penduduk per tahun.<sup>2</sup>

Kesulitan diagnosa dini pada KNF sampai saat ini masih tetap merupakan masalah besar. Hal ini disebabkan oleh karena gejala penyakit yang tidak khas dan letak tumor yang tersembunyi sehingga sulit diperiksa. Di samping itu pemeriksaan serologi dan histopatologi yang belum memadai seperti pewarnaan imunohistokimia serta hampir seluruh penderita datang pada stadium lanjut. Pada penelitian Soetjipto (1993), hanya 0,9–2,9% penderita yang datang pada stadium dini. Keadaan inilah yang menyebabkan penatalaksanaan KNF belum memberikan hasil yang memuaskan.<sup>3</sup>

Gen supressor tumor p53 bermutasi pada 50% tumor-tumor manusia di berbagai organ tubuh, dan dianggap sebagai gen yang paling sering bermutasi pada tumor ganas manusia.<sup>4</sup> Pada tumor ganas kepala leher dijumpai mutasi gen supressor p53 sebanyak 60% dan dapat ditemukan pada lesi pre malignant. Overekspresi protein p53 mutan mempunyai hubungan erat dengan meningkatnya insiden tumor primer dan dapat dijadikan *marker* untuk stadium molekuler dari tumor ganas kepala leher. Overekspresi protein p53 mutan dapat memprediksi kekambuhan tumor dan respons tumor terhadap neoadjuvant kemoterapi pada tumor ganas kepala leher.<sup>5</sup>

Berdasarkan penelitian Effert dkk. (1992) dijumpai bahwa KNF yang terjadi oleh karena proliferasi klon p53 sel epitel diawali dengan infeksi Epstein-Barr Virus dan dapat menyebabkan mutasi p53 sehingga menghilangkan fungsi p53 *wild supressor* yang kemudian berlanjut pada proses keganasan pada nasofaring.<sup>6</sup>

Penyebab KNF masih belum diketahui dengan pasti tetapi diduga oleh karena faktor kelainan genetik dan faktor lingkungan. Faktor kelainan genetik seperti adanya genotype HLA-A2 dan HLA Bsin2 pada penduduk China Selatan, adanya beberapa kromosom yang abnormal dan adanya gen supressor tumor yang inaktif. Faktor lingkungan dapat berupa infeksi Epstein-Barr Virus, radiasi, ikan asin yang mengandung nitrosamin, makanan yang diawetkan dan kontak dengan zat-zat karsinogen.<sup>7</sup>

Dengan perkembangan teknik biologi molekuler akhir-akhir ini maka dapat menjelaskan bahwa salah satu penyebab terjadinya proses keganasan adalah kegagalan atau inaktivasi dari gen supressor tumor p53. Gen supressor tumor p53 adalah gen resesif pada kromosom 17 lengan pendek p53 yang bekerja pada *alel type wild* dan berfungsi menghambat pertumbuhan dan diferensiasi sel sehingga mencegah timbulnya transformasi sel yang mengarah kepada keganasan. Jika terjadi kerusakan atau mutasi dari gen supressor tumor p53 yang disebabkan oleh faktor-faktor genetik dan lingkungan maka terbentuklah *protein p53 mutan* yang tidak stabil dan tidak menghambat fase G1 ke S sehingga kerusakan-kerusakan sel tidak dapat diperbaiki. Akibatnya sel yang rusak terus

berdiferensiasi dan menyebabkan timbulnya proses keganasan pada sel epitel yang melapisi nasofaring.<sup>4,8,9</sup>

Berdasarkan keinginan untuk memahami peran gen supressor tumor p53 inaktif sebagai salah satu faktor penyebab KNF melalui pemeriksaan immunohistokimia, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana ekspresi protein p53 mutan pada KNF.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dirancang *secara cross sectional study* yang bersifat deskriptif analitik. Pengumpulan dan pengambilan data dilakukan di Poliklinik THT-KL RSUP H. Adam Malik Medan/FK-USU, RS Tembakau Deli dan RSUD dr. Pirngadi Medan. Pemeriksaan immunohistokimia dilakukan di Departemen Patologi Anatomi FK-USU.

Seluruh penderita yang dicurigai menderita KNF berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan THT yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam penelitian ini. Kriteria inklusi adalah penderita KNF yang diagnosanya ditegakkan berdasarkan hasil biopsi histopatologi, baik laki-laki maupun perempuan pada semua kelompok umur. Kriteria eksklusi adalah penderita KNF yang sudah pernah mendapat pengobatan dengan radiasi atau kemoterapi.

Semua penderita yang memiliki gejala dan tanda yang sesuai untuk KNF dilakukan pemeriksaan aspirasi biopsi jarum halus pada penderita dengan pembesaran kelenjar getah bening untuk membuktikan adanya suatu metastase karsinoma. Selanjutnya dilakukan biopsi terhadap jaringan di nasofaring melalui kavum nasi dengan menggunakan *Blakesley nasal forceps* lurus, dengan tuntunan *Rigid nasal endoskopi* 4 mm dengan sudut 0° atau 30°. Pada sampel yang hasil pemeriksaan biopsinya menunjukkan keganasan, dibuat blok parafin dan selanjutnya dilakukan pewarnaan secara immunohistokimia untuk melihat ekspresi protein p53 mutan.

Pemeriksaan immunohistokimia p53 menggunakan teknik *Biotin-Streptavidine Amplified* (B-SA) dengan antibodi primer tipe *monoclonal* yang berasal dari *mouse* igG<sub>1</sub> (Ab No. 240M). Karakteristik immunohistokimia yang digunakan adalah terdapatnya granul halus berwarna coklat pada inti sel yang

menunjukkan adanya p53 bentuk *mutant* dalam jaringan tersebut.

Semua data yang terkumpul dalam status penelitian disajikan secara deskriptif dan disusun dalam bentuk tabel. Data yang diperoleh, diolah dan dianalisis dengan menggunakan komputer program SPSS 10,0 for windows. Untuk menentukan hubungan kebermaknaan dilakukan uji *chi-square test* dan *fisher's exact test*.

## HASIL

Pada penelitian yang dilakukan sejak bulan Maret sampai Desember 2005 terkumpul sampel sebesar 34 seperti pada Tabel 1.

Dari Tabel 1 diketahui bahwa penderita KNF terbanyak baik laki-laki maupun

perempuan dijumpai pada kelompok umur 41–50 tahun yaitu 15 sampel (44,1%) dengan usia termuda 18 tahun dan tertua 74 tahun. Umur rata-rata dijumpai pada  $45,47 \pm 12,25$ , sedangkan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2,4:1.

Dari Tabel 2 dijumpai jenis histopatologi terbanyak pada penderita KNF adalah karsinoma tidak berdiferensiasi yaitu 16 sampel (47,1%).

Dari Tabel 3 terlihat bahwa semua pasien datang pada stadium lanjut (100%) dan tidak dijumpai stadium dini.

Dari Tabel 4 dapat dilihat bahwa hasil ekspresi protein p53 mutan yang positif pada penderita KNF adalah 26 sampel (76,5%).

**Tabel 1.**  
Distribusi penderita KNF berdasarkan umur dan jenis kelamin (n=34)

Umur (Th)	Laki-Laki		Perempuan		Total	
	n	%	N	%	n	%
11–20	1	4,2	-	-	1	2,9
21–30	3	12,5	2	20	5	14,7
31–40	3	12,5	-	-	3	8,8
41–50	11	45,8	4	40	15	44,1
51–60	5	20,8	3	30	8	23,5
61–70	-	-	1	10	1	2,9
71–80	1	4,2	-	-	1	2,9
<b>Total</b>	24	100,0	10	100,0	34	100,0

Mean = 45,47

SD = 12,25

**Tabel 2.**  
Distribusi penderita KNF berdasarkan jenis histopatologi (n=34)

Jenis Histopatologi	n	%
Karsinoma tidak berdiferensiasi	16	47,1
Karsinoma sel skuamosa tanpa keratinisasi	14	41,2
Karsinoma sel skuamosa keratinisasi	4	11,6
<b>Total</b>	34	100,0

**Tabel 3.**  
Distribusi penderita KNF berdasarkan stadium (n=34)

Stadium	N	%
- III	17	50,0
- IV	17	50,0
<b>Total</b>	34	100,0

**Tabel 4.**  
Distribusi penderita KNF berdasarkan hasil p53 mutan (n=34)

Hasil p53 Mutan	n	%
p53 mutan (+)	26	76,5
p53 mutan (-)	8	23,5
<b>Total</b>	34	100,0

**Tabel 5.**  
Hubungan jenis hispatologi dengan ekspresi protein p53 mutan

Jenis Hispatologi	p53 (+)		P53 (-)		Total		x <sup>2</sup>	p
	N	%	n	%	n	%		
- Karsinoma tidak berdiferensiasi	13	50,0	3	37,5	16	47,1	1,795	0,408
- Karsinoma sel skuamosa tanpa keratinisasi	11	42,3	3	37,5	14	41,2		
- Karsinoma sel skuamosa	2	7,7	2	25,0	4	11,8		
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>		

**Tabel 6.**  
Hubungan stadium dengan ekspresi protein p53 mutan

Stadium	p53 (+)		p53 (-)		Total		p*
	n	%	n	%	N	%	
- III	13	50,0	4	50,0	17	50,0	1,000
- IV	13	50,0	4	50,0	17	50,0	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

\* Fisher's Exact Test

**Tabel 7.**  
Hubungan jenis kelamin dengan ekspresi protein p53 mutan

Jenis Kelamin	P53 (+)		p53 (-)		Total		p*
	N	%	n	%	n	%	
- Laki-laki	18	69,2	6	75,0	24	70,6	1,000
- Perempuan	8	30,8	2	25,0	10	29,4	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

\* Fisher's Exact Test

Dari Tabel 5 terlihat bahwa karsinoma tidak berdiferensiasi merupakan jenis hispatologi yang paling sering dijumpai p53 mutan (+) sebanyak 13 sampel (50%). Dengan uji statistik *chi-square* diperoleh nilai  $p = 0,408$  atau  $p > 0,05$ , berarti pada penelitian ini tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis hispatologi dengan ekspresi protein p53 mutan.

Pada Tabel 6 dijumpai p53 mutan pada stadium III sebanyak 13 sampel (50%) dan pada stadium IV sebanyak 13 sampel (50%). Dengan uji statistik *fisher's exact test* diperoleh nilai  $p = 1,000$  atau  $p > 0,05$ , berarti pada penelitian ini tidak ada hubungan yang bermakna antara stadium tumor dengan ekspresi protein p53 mutan.

Dari Tabel 7 terlihat bahwa laki-laki lebih banyak menunjukkan ekspresi protein p53 mutan yaitu 18 sampel (69,2%), sedangkan perempuan 8 sampel (30,8%). Dengan uji statistik *fisher's exact test* diperoleh nilai  $p = 1,000$  atau  $p > 0,05$  berarti pada penelitian ini

tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan ekspresi protein p53 mutan.

## PEMBAHASAN

Penderita KNF yang paling banyak pada penelitian ini baik laki-laki maupun perempuan terdapat pada kelompok umur 41–50 tahun yaitu 44,1% dari 34 sampel KNF yang diteliti. Hal ini sesuai dengan penelitian Lutan (2003) di RSUP H. Adam Malik Medan yang juga mendapatkan insiden tertinggi pada kelompok umur 41–50 tahun yaitu 40% dari 130 kasus.<sup>10</sup>

Penelitian lain yang juga hampir sama mendapatkan kelompok umur 40–49 tahun yang terbanyak adalah Soetjipto (1989) di RSCM yaitu 26,71% dari 659 sampel, Muyassaroh (1999) di RSUP Dr. Kariadi Semarang 24,8% dari 141 sampel, dan Abdi (2005) di RSUP H. Adam Malik Medan juga mendapatkan insiden tertinggi pada kelompok umur 40–49 tahun yaitu: 35,1% dari

37 sampel.<sup>11,12,13</sup> Dari semua penelitian di atas menunjukkan bahwa penderita KNF banyak terjadi pada dekade IV-V. Hal ini diduga bahwa pada dekade tersebut terjadi penurunan respons imun tubuh terhadap virus Epstein-Barr atau antigen tumor sendiri.

Pada penelitian ini didapatkan jumlah penderita KNF laki-laki 70,6% dan perempuan 29,4% dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 2,4:1. Demikian juga pada beberapa penelitian lain mendapatkan laki-laki lebih banyak dari perempuan seperti penelitian Soetjipto (1989) di RSCM, Muyassaroh (1999) di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Khabir (2000) di Tunisia dan Abdi (2005) di RSUP H. Adam Malik Medan.<sup>11,12,13,14</sup> Dari semua penelitian yang ada menunjukkan bahwa laki-laki lebih sering menderita KNF dibanding wanita, hal ini diduga oleh karena laki-laki lebih sering terpapar dengan zat karsinogen di tempat mereka beraktivitas.

Jenis histopatologi penderita KNF yang paling banyak dijumpai adalah karsinoma tidak berdiferensiasi sebanyak 47,1%. Hal ini hampir sama dengan yang didapatkan oleh Muyassaroh (1999) di RSUP Dr. Kariadi Semarang yaitu: 53,8% dari 38 sampel dan Abdi (2005) di RSUP H. Adam Malik Medan mendapatkan 45,9% dari 37 sampel.<sup>12,13</sup>

Seluruh penderita KNF pada penelitian ini datang pada stadium lanjut yaitu stadium III dan IV masing-masing 50% dan tidak dijumpai pada stadium dini (stadium I dan II). Sama dengan beberapa penelitian lain yang juga menjumpai KNF 100% pada stadium lanjut seperti Muyassaroh (1999) di RSUP Dr. Kariadi Semarang dari 39 sampel dan Zachreini (1999) di RSUP H. Adam Malik Medan dari 30 sampel.<sup>12,15</sup> Pada penelitian ini menunjukkan bahwa penderita KNF selalu datang pada stadium lanjut. Hal ini disebabkan oleh karena tidak ada keluhan dan kesulitan menegakkan diagnosis dini baik dari gejala klinis yang tidak khas, letak tumor yang tersembunyi dan pemeriksaan serologi serta histopatologi yang belum memadai.

Pada penelitian ini dijumpai ekspresi protein p53 mutan pada penderita KNF sebesar 76,5%. Hampir sama dengan penelitian lain seperti Agaoglu (2004) di Turki yang mendapatkan ekspresi protein p53 mutan 85,5% dari 97 sampel, Khabir (2000)

di Tunisia 81% dari 69 sampel dan Mo (2004) di Guangdong 92,5% dari 80 sampel.<sup>14,16,17</sup> Dari hasil penelitian yang ada menunjukkan bahwa ekspresi protein p53 mutan pada KNF lebih besar dibanding pada tumor-tumor ganas lain di mana ekspresi protein p53 mutan hanya 50%.<sup>4</sup>

Ekspresi protein p53 mutan paling banyak terdapat pada jenis karsinoma tidak berdiferensiasi yaitu: 50% dari 26 sampel. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian seperti Khabir (2000) di Tunisia yang mendapatkan ekspresi protein p53 mutan paling banyak pada jenis karsinoma tidak berdiferensiasi yaitu: 75% dari 55 kasus dan Yang (2000) di Korea sebanyak 71,1% dari 38 sampel.<sup>14,18</sup> Dari analisa statistik tidak dijumpai hubungan bermakna antara jenis histopatologi dengan ekspresi protein p53 mutan ( $p > 0,05$ ). Hal ini diduga bahwa penyebab terjadinya overekspresi protein p53 mutan oleh karena gabungan faktor genetik, virus, dan lingkungan.

Ekspresi protein p53 mutan paling banyak pada stadium III dan IV masing-masing 50% dari 26 kasus. Hal ini sesuai dengan penelitian Khabir (2000) di Tunisia mendapatkan ekspresi protein p53 mutan stadium III adalah 75% dan stadium IV sebanyak 100%. Demikian juga halnya dengan penelitian Cheng (2001) yang juga mendapatkan ekspresi protein p53 mutan pada stadium III adalah 92,9% dan stadium IV sebesar 100%.<sup>14,19</sup> Berdasarkan analisis statistik tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara stadium dengan ekspresi protein p53 mutan ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini dijumpai ekspresi protein p53 mutan pada laki-laki 69,2% dan pada perempuan 30,8% dari 26 sampel. Hal ini hampir sama dengan penelitian Khabir (2000) di Tunisia yang mendapatkan ekspresi protein p53 mutan pada laki-laki 70% dan perempuan 30% dari 69 kasus.<sup>14</sup> Berdasarkan analisis statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan ekspresi protein p53 mutan ( $p > 0,05$ ). Hal ini di duga bahwa karakteristik kelamin penderita tidak mempengaruhi proses terjadinya keganasan.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekspresi protein p53

mutan dijumpai 76,5% dari 34 kasus, dengan jenis histopatologi terbanyak adalah karsinoma tidak berdiferensiasi 50% dan seluruh penderita KNF datang pada stadium lanjut (III–IV). Ekspresi protein p53 mutan paling banyak di jumpai pada kelompok umur 41–50 tahun yaitu 46,3% dan lebih banyak di jumpai pada laki-laki yaitu: 69,2%. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis histopatologi, stadium, umur, dan jenis kelamin dengan ekspresi protein p53 mutan ( $p > 0,05$ ).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Roezin A, Syafril A. Karsinoma Nasofaring. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, ed. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok, Kepala Leher. Edisi Ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FK-UI; 2001. p. 146–50.
- Cottrill CP, Nutting CM. Tumors at The Nasopharynx. In: Principles and Practice of Head and Neck Oncology. London: Martin Dunitz; 2003. p. 193–214.
- Soetjipto D. Karsinoma Nasofaring Mungkinkah Melakukan Diagnosis Dini? Dalam: Kumpulan Naskah Ilmiah PIT Perhati Bukit Tinggi 30 Oktober, 1993. p. 284–96.
- Gangopadhyay SB. The Tumour Suppressor Gene p53. In: Peters G, Vousden KH, ed. Oncogenes and Tumour Suppressors. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 261–91.
- Irish IC. Molecular Biology. In: Principles and Practice at Head and Neck Oncology. London: Martin Dunitz; 2003. p. 18–29.
- Effert P. Alterations of The p53 Gene in Nasopharyngeal Carcinoma. *J. Virol* 1992; 66(6): 3768–75.
- Huang DP and Lo KW. Aetiological Factors and Pathogenesis. In: Hasselt CA and Gibb AG. Nasopharyngeal Carcinoma, 2<sup>nd</sup> edition. Hongkong; The Chinese University Press; 1999. p. 31–50.
- Sukardja IDG. Gen. Dalam: Onkologi Klinik. Edisi Ke-2. Surabaya: Airlangga University Press; 2000. p. 35–44.
- Rotter V. Expression of The Wild Type p53 Tumor Suppressor Gene in Normal Cells an Its Deregulation in Cancer Cells. In: Cancer Research and Therapy. Department of Molecular Cell Biology. Weizmann; 2000. p. 176–7.
- Lutan R. Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring. Dalam: Perhati–KL. Buku Abstrak Kongres Nasional XIII. Bali. 14–16 Oktober. 2003. p. 16.
- Soetjipto D. Karsinoma Nasofaring. Dalam: Tumor Telinga Hidung Tenggorok. Diagnosis dan Penatalaksanaan. Balai Penerbit FK-UI. Jakarta; 1989. p. 71–84.
- Muyassaroh. Kelainan Neurologik pada KNF di SMF Kesehatan THT RSUP Dr. Kariadi Semarang Tahun 1996–1998. Dalam: Perhati. Kumpulan Naskah Ilmiah Kongres Nasional XII Semarang: 1999. p. 132–9.
- Abdi C. Hubungan Kelainan Neurologi dan Kerusakan Dasar Tengkorak pada Penderita Karsinoma Nasofaring (Tesis). Medan: FK-USU; 2005.
- Khabir A. Contrasted Frequencies of p53 Accumulation in The Two Age Groups of North African Nasopharyngeal Carcinomas. In: Clinical Cancer Research. 2000; 6: p. 3932–36.
- Zachreini I. Hubungan Virus Epstein Barr dengan Karsinoma Nasofaring Secara Immunohistokimia (Tesis). Medan: FK-USU; 1999.
- Agaoglu FY. p53 Overexpression in Nasopharyngeal Carcinoma. *J. Vivo*. 2004; 18(5): p. 555–60.
- Mo HY. Expression of p53 and PCNA in Nasopharyngeal Carcinoma and Their Relation with Clinical Stage, VCA/IgA, EA/IgA, Radiation Sensibility, and Prognosis. *J. Aizheng*. 2004; (11): p. 1551–4.
- Yang HJ. Association of p53 and BCL-2 expression with Epstein-Barr Virus Infection in The Cancers of Head and Neck. *J. Wiley Interscience*. 2000; p. 1002–89.
- Cheng Q. Bcl-2, p53 expression and Epstein-Barr Virus Infection in Primary Nasopharyngeal. *J Lin Chuang*. 2001; 15(10). p. 455–7.