

Laporan Penelitian**Korelasi *LMP-1* dengan *E-cadherin* dan *MMP-9* pada mekanisme metastasis penderita KNF WHO tipe 3****Adrian Benediktus, Soehartono, Hendradi Surjotomo**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD dr.Saiful Anwar
Malang**ABSTRAK**

Latar belakang: Karsinoma nasofaring (KNF) adalah karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel nasofaring. Salah satu etiologi KNF adalah infeksi *Epstein-Barr virus* (EBV). Pada biopsi jaringan KNF sering ditemukan genom EBV. *Latent membran protein-1* (LMP-1) merupakan antigen dari EBV diekspresikan pada 65% KNF. Efek LMP-1 pada *signaling* salah satunya adalah memodulasi *E-cadherin* dan *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9) yang berperan pada proses metastasis. Metastasis adalah suatu proses yang kompleks dimana sel-sel kanker meninggalkan lokasi primer dan bermigrasi ke jaringan lain dalam tubuh. *E-cadherin* berfungsi sebagai mediator utama yang berperan terhadap adhesi sel-sel pada jaringan epitel, sedangkan MMP-9 menyebabkan rusaknya integritas dari matriks ekstraseluler yang merupakan *barrier*, sehingga memungkinkan sel tumor menginvasi jaringan sekitarnya. **Tujuan:** Untuk mengetahui korelasi ekspresi LMP-1 dengan ekspresi *E-cadherin* dan *MMP-9* pada penderita KNF WHO tipe 3. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang yang melibatkan 11 penderita KNF WHO tipe 3. Pemeriksaan ekspresi LMP-1, MMP-9, dan *E-cadherin* menggunakan metode pewarnaan imunohistokimia, dan hasilnya dihitung dengan menggunakan *software ImmunoRatio*. **Hasil:** Analisis statistik ekspresi LMP-1 dan *E-cadherin* menunjukkan korelasi negatif yang signifikan ($p=0,000$) dengan koefisien korelasi $r= -0,940$ (terdapat korelasi yang sangat kuat). Analisis korelasi ekspresi LMP-1 dan MMP-9 menunjukkan korelasi positif yang signifikan ($p=0,000$) dengan koefisien korelasi $r=0,881$ (terdapat korelasi yang sangat kuat). **Kesimpulan:** Semakin tinggi ekspresi LMP-1, maka ekspresi *E-cadherin* pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 semakin menurun. Semakin tinggi ekspresi LMP-1 maka ekspresi MMP-9 pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 semakin meningkat.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, Epstein-Barr Virus, *Latent Membran Protein-1*, *E-cadherin*, *Matrix Metalloproteinase-9*

ABSTRACT

Background: *Nasopharyngeal carcinoma (NPC)* is a squamous cell carcinoma derived from nasopharynx epithel cells. *Epstein-Barr virus (EBV)* is one of the risk factor of NPC. EBV can often be found in NPC tissue biopsy. *Latent membran protein 1 (LMP-1)* is an antigen from

EBV which is expressed in 65% of NPC. The effect of LMP-1 includes modifying E-cadherin and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) which important in metastasis. Metastasis is a complex series of steps in which cancer cells leave the original tumor site and migrate to other tissues. E-cadherin is a main mediator in adhesion between cells. Decreased of E-cadherin makes tumor cells tend to migrate to other tissues of the body. MMP-9 involved in degradation of collagen IV in basement membranes and extracellular matrix facilitating invasion, metastasis, growth, and angiogenesis. **Purpose:** To determine the correlation between LMP-1 with E-cadherin and MMP-9 in WHO type 3 nasopharyngeal carcinoma. **Method:** Observational analytic study with cross sectional design involving 11 NPC patients. The expression of LMP-1, E-cadherin, and MMP-9 using immunohistochemistry staining, and the results were calculated with ImmunoRatio software. **Result:** Statistical analysis showed significant negative correlation between LMP-1 dan E-cadherin ($p=0.000$) with $r= -0.940$ (very strong correlation). Statistical analysis showed significant positive correlation between LMP-1 dan MMP-9 ($p=0.000$) with $r= 0.881$ (very strong correlation). **Conclusion:** There was a significant negative correlation between LMP-1 dan E-cadherin in tissue from type 3 NPC patient. There was a significant positive correlation between LMP-1 dan MMP- 9 in tissue from type 3 NPC patient.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, Epstein-Barr Virus, Latent Membran Protein-1, E-cadherin, Matrix Metalloproteinase-9

Alamat korespondensi: Adrian Benediktus. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Email: benediktus.adrian@gmail.com

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel nasofaring. Neoplasma ini dapat timbul dimana saja di daerah nasofaring, namun lebih sering timbul di dinding lateral, yakni di fossa Rosenmuller, suatu resesus yang terletak di medial tuba Eustachius.¹

KNF merupakan keganasan yang relatif jarang terjadi di antara keganasan lainnya dengan angka kejadian kurang dari 1:100.000, atau angka kejadian KNF 0,7% dari seluruh keganasan. KNF dapat terjadi pada semua usia, namun sangat jarang dijumpai penderita di bawah usia 20 tahun, dan usia terbanyak antara 45-54 tahun. Laki-laki lebih banyak daripada wanita dengan perbandingan antara 2-3:1. Prevalensi KNF tinggi di Alaska dan Cina bagian selatan, terutama di provinsi Guangdong.^{1,2}

Salah satu etiologi KNF adalah infeksi *Epstein-Barr virus* (EBV). Pada biopsi jaringan KNF sering ditemukan genom EBV. Hal ini mengindikasikan bahwa EBV mempunyai peran onkogenik pada KNF. Pasien dengan KNF juga mempunyai titer antibodi EBV yang lebih tinggi daripada kontrol orang sehat, terutama antibodi IgA terhadap *viral capsid antigen* (VCA) dan *early antigen* (EA).^{1,3} *Latent membran protein-1* (LMP-1) merupakan antigen dari EBV diekspresikan pada 65% kasus KNF. Efek LMP-1 pada *signaling* salah satunya adalah memodulasi E-cadherin dan MMP-9 yang berperan pada proses invasi dan metastasis.⁴

Metastasis adalah suatu proses yang kompleks dimana sel-sel kanker meninggalkan lokasi primer dan bermigrasi ke

jaringan lain dalam tubuh melalui pembuluh darah atau sistem limfatik. Dalam proses metastasis, ekspresi *E-cadherin*, dan *Matrix Metalloproteinase-9* (*MMP-9*) memegang peranan utama. *E-cadherin* berfungsi sebagai mediator utama yang berperan terhadap adhesi sel-sel pada jaringan epitel. Berkurangnya *E-cadherin* dapat membuat tumor epitel menjadi bersifat invasif dan bermetastasis, sedangkan *MMP-9* menyebabkan rusaknya integritas dari matriks ekstraseluler yang merupakan *barrier*, sehingga memungkinkan sel tumor menginvasi ke jaringan sekitarnya.^{5,6}

Kontribusi *LMP-1*, *MMP-9*, *E-cadherin* pada setiap langkah perkembangan metastasis pada tingkat molekuler masih harus diteliti lebih lanjut. Pentingnya penelitian aktivitas *LMP-1*, *MMP-9*, *E-cadherin* juga mempunyai nilai prognostik.^{7,8} Peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut korelasi *LMP-1* dengan *E-cadherin* dan *MMP-9* terhadap mekanisme metastasis pada penderita KNF WHO tipe 3.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mempelajari lebih lanjut mengenai korelasi antara *LMP-1* dengan *E-cadherin* dan *MMP-9*. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu dasar terapi inhibitor *LMP-1* dan *MMP-9* pada KNF WHO tipe 3.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk menelaah korelasi ekspresi *LMP-1* dengan ekspresi *E-cadherin* dan *MMP-9* pada mekanisme metastasis penderita KNF WHO Tipe 3. Penelitian dilakukan setelah didapatkan *ethical clearance*. Berdasarkan perhitungan didapatkan besar subjek penelitian minimal sebanyak 11 orang pasien KNF WHO tipe 3 dengan *LMP-1* positif.

Kriteria inklusi kelompok kasus adalah penderita KNF WHO tipe 3 baru dengan kriteria *LMP-1* positif yang belum mendapat radioterapi maupun kemoterapi, yang

datang berobat di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok (THT) Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Saiful Anwar, Malang. Pasien akan dieksklusikan bila didapatkan penyakit keganasan lain selain KNF.

Subjek yang bersedia mengikuti penelitian dilakukan pemeriksaan ekspresi *LMP-1*, *MMP-9*, dan *E-cadherin* menggunakan metode pewarnaan imunohistokimia (IHK) dan hasilnya dihitung dengan menggunakan *software ImmunoRatio*. Untuk *staging* KNF, digunakan pemeriksaan foto Rontgen toraks, *CT-scan*, dan USG abdomen.

Semua data yang diperoleh akan diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 23.0.0. Normalitas variabel dicek dengan tes Kolmogorov Smirnov. Korelasi ekspresi *LMP-1* dengan ekspresi *E-cadherin* dan ekspresi *MMP-9* di jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 menggunakan uji Pearson, bila distribusi tidak normal menggunakan uji Spearman.

HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan September 2017 hingga Maret 2018 didapatkan jumlah sampel 11 orang penderita KNF yang memenuhi kriteria penelitian dan menyetujui untuk ikut dalam penelitian.

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, kelompok usia, dan keluhan telinga tercantum dalam tabel 1.

Karakteristik klinis subjek penelitian meliputi keluhan, riwayat kanker pada keluarga, riwayat kebiasaan, pemeriksaan fisik, stadium tercantum dalam tabel 2.

Pada pemeriksaan IHK, Ekspresi *LMP-1*, *MMP-9*, dan *E-cadherin* berupa pulasan coklat yang didapatkan terutama pada membran sel dan sitoplasma. Ekspresi *LMP-1*, *MMP-9*, dan *E-cadherin* dinilai secara kuantitatif dengan menggunakan *software ImmunoRatio*. Uji normalitas ekspresi *LMP-1*, *MMP-9*, dan *E-cadherin* pada KNF WHO tipe 3 semuanya berdistribusi normal.

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan status sosio-ekonomi

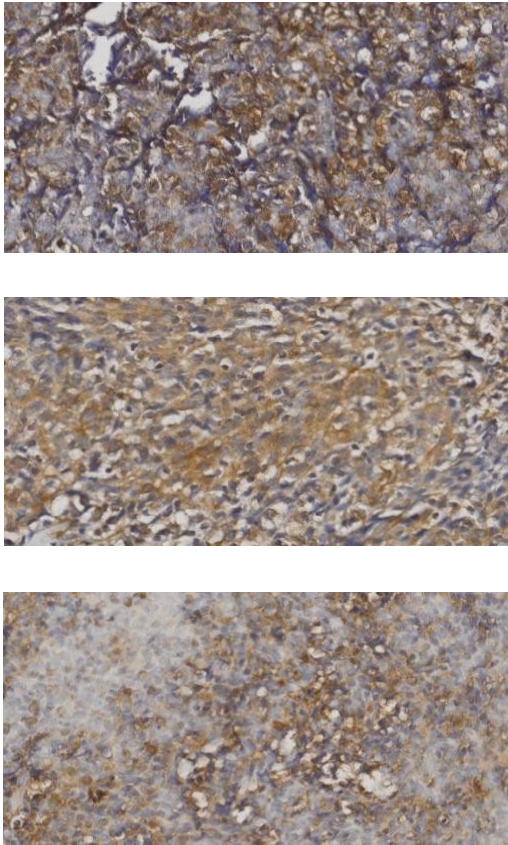
Karakteristik Umum	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	7	63,63
Perempuan	4	36,36
Kelompok usia		
Dewasa akhir (36-45 tahun)	3	27,27
Lansia awal (46-55 tahun)	6	54,54
Lansia akhir (56-65 tahun)	2	18,20
Status sosio-ekonomi		
Pendidikan		
Rendah	7	63,63
Tinggi	4	36,36
Pekerjaan		
Tidak bekerja	2	18,20
Bekerja	9	81,81
Status ekonomi		
Rendah	8	72,72
Tinggi	3	27,27

Tabel 2. Karakteristik klinis subjek penelitian berdasarkan keluhan, riwayat kanker pada keluarga, riwayat kebiasaan, pemeriksaan fisik, stadium

Karakteristik klinis	n	%
Keluhan		
Benjolan di leher	8	72,72
Keluhan hidung: mimisan, hidung buntu	6	54,54
Keluhan telinga: grebek-grebek/ dengung	8	72,72
Pandangan ganda	3	27,27
Kesulitan menelan	2	18,20
Nyeri kepala	5	45,45
Riwayat kanker pada keluarga	2	18,20
Riwayat kebiasaan		
Konsumsi ikan asin	7	63,63
Merokok	7	63,63
Paparan industry: debu kayu, pestisida	5	45,45
Pemeriksaan fisik		
Kelainan di nasofaring: permukaan nasofaring tidak rata, massa di	11	100,0
Benjolan di leher	8	72,72
Retraksi pada gendang telinga	8	72,72
Paresis saraf kranial	5	45,45
Stadium		
I	0	0,00
II	3	27,27
III	3	27,27
IV A	1	9,09
IV B	1	9,09
IV C	3	27,27

Pada uji linearitas, ekspresi *LMP-1*, dan *E-cadherin* didapatkan hasil $R^2=0,883$. Artinya hubungan antara ekspresi *LMP-1* dan *E-cadherin* sebesar 88%, 12% karena pengaruh faktor lain. Analisis korelasi

ekspresi *LMP-1* dan *E-cadherin* pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 dilakukan dengan menggunakan uji korelasi Pearson. Hasil uji tersebut menunjukkan koefisien korelasi $r= -0,940$.

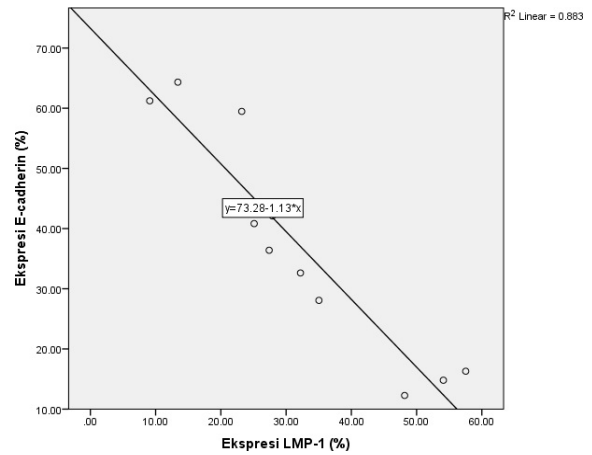


Gambar 1. (A) Ekspresi LMP-1 di membran sel dan sitoplasma (terpulas coklat) sebanyak 60.40% dinilai dengan software ImmunoRatio; ekspresi E- cadherin (B) di membran sel, sitoplasma, dan celah antar sel (terpulas coklat) sebanyak 66.00%, dan ekspresi MMP-9 (C) di membran sel dan sitoplasma (terpulas coklat) sebanyak 67%

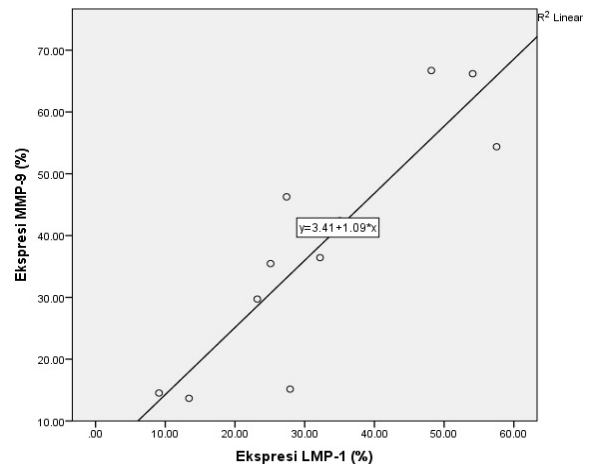
Artinya terdapat korelasi yang sangat kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi negatif. Korelasi ini secara statistik signifikan ($p=0,000$).

Korelasi ekspresi LMP-1 dan *E-cadherin* pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 dapat dilihat di gambar 2.

Pada uji linieritas ekspresi LMP-1 dan MMP-9 didapatkan hasil $R^2=0,775$. Artinya hubungan antara ekspresi LMP-1 dan MMP-9 sebesar 77%, 23% karena pengaruh faktor lain. Analisis korelasi ekspresi LMP-1 dan MMP-9 pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 dilakukan dengan



Gambar 2. Diagram korelasi ekspresi LMP-1 dan E- cadherin pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3



Gambar 3. Diagram korelasi ekspresi LMP-1 dan MMP-9 pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3

menggunakan uji korelasi Pearson. Hasil uji tersebut menunjukkan koefisien korelasi $r=0,881$. Artinya terdapat korelasi yang sangat kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi positif. Korelasi ini secara statistik signifikan ($p=0,000$).

Korelasi ekspresi LMP-1 dan MMP-9 pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3 dapat dilihat di gambar 3.

DISKUSI

Menurut penelitian Sarac,⁹ LMP-1 dikatakan positif jika didapatkan pulasan

cokelat yang dapat dideteksi, berapapun nilainya. Pada penelitian kami, didapatkan pulasan coklat yang tidak homogen di sitoplasma, membran sel, dan celah antar sel. Jaringan nasofaring yang normal mengekspresikan *E-cadherin* dengan intensitas yang kuat dan penyebaran yang homogen pada membran sel dan celah interseluler.¹⁰

MMP-9 merupakan suatu enzim gelatinase yang disintesis dan disekresi baik oleh sel-sel metastasis dan sel inang. MMP-9 menyebabkan rusaknya integritas dari matriks ekstraseluler yang merupakan *barrier*, sehingga memungkinkan sel tumor menginvasi jaringan sekitarnya. Hal ini memicu angiogenesis, sehingga tumor mengalami intravasasi di pembuluh darah sekitar, ekstrasvasi, dan akhirnya bermetastasis ke organ jauh.^{6,8,11} Pulasan coklat MMP-9 biasanya terlokalisasi pada sel tumor, dapat terlihat di sitoplasma, membran sel tumor, dan sel interstisial. Pulasan coklat juga biasanya didapatkan pada *round cell* pada stroma yang terdapat disekitar *cancer nest*.¹² Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu Z,¹³ didapatkan jaringan nasofaring pada pasien KNF mengekspresikan MMP-9 dengan kadar yang lebih tinggi dibandingkan jaringan nasofaring pada orang normal dengan rerata peningkatan sebanyak 3,4 kali lipat.

Pada penelitian kami, didapatkan korelasi negatif yang signifikan ($p=0,000$) antara ekspresi LMP-1 dengan *E-cadherin* pada jaringan nasofaring pasien KNF WHO tipe 3. Hasil uji menunjukkan koefisien korelasi $r=-0,940$ yang berarti korelasi sangat kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi negatif. Artinya, semakin tinggi ekspresi LMP-1 pada jaringan nasofaring pasien KNF WHO tipe 3, maka ekspresi *E-cadherin* akan menurun. Hasil pada penelitian kami ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.*¹⁴ dimana didapatkan ekspresi dari LMP-1 pada 22 spesimen hasil biopsi tumor dari pasien KNF yang bermetastasis lebih tinggi secara

signifikan (86,36%) dibandingkan pada tumor nasofaring yang tidak bermetastasis (68,18%). Ekspresi *E-cadherin* secara signifikan lebih rendah pada 22 spesimen hasil biopsi tumor dari pasien KNF yang bermetastasis ($50,11\pm 22,53\%$) dibandingkan dengan tumor yang tidak bermetastasis ($71,52\pm 24,34\%$). Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa LMP-1 mempunyai kemampuan untuk meregulasi negatif ekspresi *E-cadherin*.

Berkurangnya jumlah *E-cadherin* disebabkan oleh abnormalitas metilasi gen *E-cadherin*. Metilasi gen *E-cadherin* ini merupakan akibat dari peningkatan aktivasi JNK oleh LMP-1 yang selanjutnya menyebabkan peningkatan fosforilasi p53. Hal ini menyebabkan p53 menjadi terhambat dan terjadi aktivasi DNA metiltransferase yang menyebabkan metilasi gen *E-cadherin*.¹⁵ Aktivasi DNA metiltransferase juga mengganggu jalur sinyal *wingless* (WNT). Jalur sinyal WNT penting untuk perkembangan sel normal dan sinyal WNT terganggu pada kanker. Protein WNT berikatan dengan reseptor milik famili *frizzled* (Fz). Pada jalur kanonik, jalur WNT mengaktifkan kaskade yang akhirnya menghambat GSK3B. Hal ini mengakibatkan stabilisasi terganggu dan terjadi translokasi β -*cathenin* dari sitoplasma ke dalam inti sel. Inti β -*cathenin* kemudian berinteraksi dengan beberapa jenis faktor transkripsi menyebabkan diferensiasi dan proliferasi sel. β -*cathenin* dalam sitoplasma juga mempunyai peran pada sel normal dengan mengikat domain *E-cadherin* intraselular untuk mempertahankan adhesi sel. Sinyal WNT yang abnormal memengaruhi proses pembentukan kanker seperti kanker kepala leher, kanker paru, kanker kolon, melanoma, dan leukemia. Sinyal WNT yang memanjang mengaktifasi AKT (salah satu jalur molekuler yang dipengaruhi oleh LMP-1 yang memicu proliferasi sel-sel tumor), kemudian keduanya mengganggu fosforilasi GSK3B. Terganggunya fosforilasi GSK3B menyebabkan akumulasi β -*cathenin* intranukleus yang berkontribusi terhadap

perkembangan KNF dalam beberapa cara, salah satunya yaitu pengurangan ekspresi *E-cadherin*.¹⁶ Banyak studi menunjukkan bahwa ekspresi *E-cadherin* berkurang atau hilang pada bermacam-macam karsinoma seperti karsinoma esofagus, gaster, kolorektal, paru, pankreas, serviks, dan payudara. Ekspresi *E-cadherin* juga sering berkurang pada karsinoma *undifferentiated* dan berpotensi tinggi untuk invasi dan metastasis.^{17,18}

Pada penelitian kami ini, didapatkan korelasi positif yang signifikan ($p=0,000$) antara ekspresi *LMP-1* dengan *MMP-9* pada jaringan nasofaring pasien KNF WHO tipe 3. Hasil uji menunjukkan koefisien korelasi $r=0,881$ yang menunjukkan korelasi yang sangat kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi positif. Artinya, semakin tinggi ekspresi *LMP-1* pada jaringan nasofaring pasien KNF WHO tipe 3, maka ekspresi *MMP-9* juga meningkat.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Horikawa,¹² meneliti spesimen biopsi nasofaring dari 38 pasien KNF, didapatkan rerata *LMP-1* adalah $32,0\% \pm 35,6\%$. Sedangkan rerata *MMP-9* $34,0\% \pm 31,8\%$. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan hubungan linear dari keduanya dan disimpulkan *LMP-1* dan *MMP-9* berkorelasi positif. *LMP-1* ditemukan pada 100% kasus karsinoma nasofaring prainvasif dimana terdapat kemungkinan *MMP-9* juga terinduksi pada awal proses tumorigenesis dan menyebabkan penyebaran ke kelenjar limfe regional menjadi lebih cepat terjadi. Pada penelitian tersebut tidak didapatkan asosiasi *LMP-1* dan *MMP-9* dengan jenis kelamin, umur, maupun klasifikasi T atau stadium klinis.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Takeshita,¹⁹ didapatkan bahwa ekspresi *MMP-9* diinduksi oleh onkoprotein *LMP-1*. Dalam penelitian tersebut ditunjukkan bahwa *MMP-9* diinduksi oleh *LMP-1* melalui *CTAR-1* dan *CTAR-2*. Hal tersebut berkontribusi terhadap

peningkatan aktifitas enzimatis *MMP-9* melalui faktor transkripsi *AP-1* dan *NF-kB*. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa sehubungan dengan aktivitas *LMP-1* yang memicu aktivasi dari *MMP-9*, maka tumor yang mengekspresikan *LMP-1* berpotensi untuk bermetastasis lebih cepat.

MMP-9 merupakan suatu enzim gelatinase yang disintesis dan disekresi baik oleh sel-sel metastasis dan sel inang. *LMP-1* mengaktifkan sejumlah jalur. *LMP-1* memicu *AP-1*. *AP-1* aktif meningkatkan regulasi ekspresi *MMP-9* dan memediasi invasi dan metastasis sel KNF. *LMP-1* juga meningkatkan transkripsi dan ekspresi *MMP-9* melalui *NF-kB*. *MMP-9* merusak integritas dari matriks ekstraseluler, membran basal yang memungkinkan sel tumor menginvasi jaringan sekitarnya dan memicu proses angiogenesis.²⁰

Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi ekspresi *LMP-1* maka ekspresi *MMP-9* semakin meningkat di jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3. Semakin tinggi ekspresi *LMP-1*, maka ekspresi *E-cadherin* semakin menurun di jaringan nasofaring penderita KNF WHO tipe 3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wei WI, Chua DT. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. Bailey's Head and Neck Surgery- Otolaryngology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1875–97.
2. Guo X, Johnson RC, Deng H, Liao J, Guan L., Nelson GW, et al. Evaluation of Nonviral Risk Factors for Nasopharyngeal Carcinoma in a High-Risk Population of Southern China. Int. J. Cancer. 2009; 124: 2942–7.
3. Ngo J. Nasal Septal Hematoma Drainage. Medscape; 2016 [updated. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/149280-overview>.

4. Shair KHY, Schnegg CI, Raab-Traub N. Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein-1 Effects on Plakoglobin, Cell Growth and Migration. *Cancer research*. 2008; 68(17):6997–7005. Available from: PMC.
5. Rakash S, Rana F, Rafiq S, Masood A, Amin S. Role of proteases in cancer: A review. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*. 2013; 7(4):90–101.
6. Gong Y, Chippada-Venkata UD, Oh WK. Roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(3):1298–327.
7. Zheng H, Li L, Hu D, Deng X, Cao Y. Role of Epstein-Barr Virus Encoded Latent Membrane Protein 1 in the Carcinogenesis of NPC. *The Chinese Society of Immunology*. 2007; 4(3):186–96.
8. Kim K, Kim J-w. Tumor Metastasis: Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9). *Biowave*. 2007; 9.
9. Sarac S, Akyol MU, Kanbur B, Poyraz A, Akyol G, Yilmaz T, et al. Bcl-2 and LMP1 expression in nasopharyngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 2001; 22(6):377–82.
10. Zheng Z, Pan J, Chu B, Wong YC, Cheung AL, Tsao SW. Downregulation and abnormal expression of E-cadherin and beta-catenin in nasopharyngeal carcinoma: close association with advanced disease stage and lymph node metastasis. *Hum Pathol*. 1999; 30(4):458–66.
11. Canel M, Serrels A, Frame MC, Brunton VG. E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis. *J Cell Sci*. 2013; 126(Pt 2):393–401.
12. Horikawa T, Yoshizaki T, Sheen TS, Lee SY, Furukawa M. Association of latent membrane protein 1 and matrix metalloproteinase 9 with metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2000; 89(4):715–23.
13. Liu Z, Li L, Yang Z, Luo W, Li X, Yang H, et al. Increased expression of MMP9 is correlated with poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2010; 10:270. Available from: PMC.
14. Lin S-x, Zong Y-s, Chu B, Zhong B-l, Li Z, Liang Y-j, et al. Relationship between the expressions of LMP1 and E-cadherin/ β -catenin in nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2002; 14(3):202–5.
15. Chou J, Lin YC, Kim J, You L, Xu Z, He B, et al. Nasopharyngeal carcinoma-review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck*. 2008; 30(7):946–63.
16. Niswana, FA. Hubungan Antara Ekspresi β -catenin dengan Mekanisme Metastasis yang Berkontribusi pada Resistensi Kemoterapi Neoadjuvan Penderita Karsinoma Nasofaring WHO tipe 3 LMP-1 positif. *ORLI*. 2015; 43(2):101–9.
17. Ivanov D, Philippova M, Tkachuk V. Structure and functions of classical cadherins. *Biochemistry (Moscow)*. 2001; 66(10):1174–86.
18. Pećina-Šlaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer cell international*. 2003; 3(1):17.
19. Takeshita H, Yoshizaki T, Miller WE, Sato H, Furukawa M, Pagano JS, et al. Matrix Metalloproteinase 9 Expression Is Induced by Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 C-Terminal Activation Regions 1 and 2. *Journal of Virology*. 1999; 73(7):5548–55. Available from: PMC.
20. Georgescu EF, Mogoanta SS, Costache A, Parvanescu V, Totolici BD, Patrascu S, et al. The assessment of matrix metalloproteinase-9 expression and angiogenesis in colorectal cancer. *Rom J Morphol*