

## ***Association between Histopathological Grading and Clinical Staging in Nasopharyngeal Carcinoma***

***Sonya M Naomi\* , Yussy A Dewi\*\*, Hasrayati Agustina\*\*\****

*\*Faculty of Medicine Padjadjaran University*

*\*\* Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck*

*Faculty of Medicine Padjadjaran University - Dr. Hasan Sadikin General Hospital*

*\*\*\*Department of Anatomical Pathology*

*Faculty of Medicine Padjadjaran University - Dr. Hasan Sadikin General Hospital*

*Jl. Prof. Eyckman No. 38, Bandung, 40161*

*Email : sonya22sinaga@yahoo.com*

### ***Abstract***

*Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) is the most common cancer in head and neck. Grading of NPC is based on keratinization, growth, and cell junction, and it can be classified into well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated. On the other hand, the staging of NPC based on UICC/AJCC staging system is divided into Stage I-IVC. This classification is based on TNM that is related to the ability of cancer cells to invade normal cells. This study was conducted from May to June 2017 in Oncology Clinic of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Department and Pathology Anatomy Department of Hasan Sadikin General Hospital. This is an analytical correlative study with cross sectional design. The data is collected retrospectively from medical records of patients who are diagnosed as NPC with adequate grading and staging data. Incomplete medical records, multiple carcinoma, and recurrent carcinoma are excluded from this study. We find out that among 51 samples, predominant is Stage IVB NPC (37.3%) and undifferentiated grade NPC (76.5%). Statistical analysis shows that there is no significant association between grading and staging ( $r=0.275$ ;  $p=0.159$ ). This study concludes that there is no association between histopathological grading and clinical staging in nasopharyngeal carcinoma.*

***Keywords:*** *nasopharyngeal carcinoma, grading, staging*

## Hubungan Derajat Histopatologi dengan Stadium Klinis pada Karsinoma Nasofaring

*Sonya M Naomi\**, *Yussy A Dewi\*\**, *Hasrayati Agustina\*\*\**

\*Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

\*\*Departemen Telinga Hidung Tenggorokan-Kepala Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran - Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin

\*\*\*Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran - Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin

Jl. Prof. Eyckman No. 38, Bandung, 40161

Email : sonya22sinaga@yahoo.com

### Abstrak

Karsinoma nasofaring (KNF) menempati urutan pertama kanker leher dengan insidensi tertinggi di bagian kepala - leher. KNF mempunyai derajat histopatologi yang didasarkan pada keratinisasi, kecepatan pertumbuhan, dan hubungan antar sel. Derajat histopatologi KNF dapat dikelompokkan menjadi berdiferensiasi baik, sedang, buruk, serta tidak berdiferensiasi, sedangkan stadium klinisnya berdasarkan UICC/AJCC *staging system* of NPC dikelompokkan menjadi stadium I-IVC. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan antara derajat histopatologi dengan stadium klinis pada KNF. Penelitian dilakukan dari bulan Mei sampai Juni 2017 di Departemen Ilmu THT-KL dan Departemen Patologi Anatomi RSHS Bandung menggunakan studi desain analitik korelatif dengan metode potong lintang. Data diambil secara retrospektif dari rekam medis pasien yang didiagnosis KNF yang memiliki data derajat histopatologi dan stadium klinis. Rekam medis yang tidak lengkap, karsinoma multipel, dan karsinoma rekuren tidak diikutsertakan dalam penelitian. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 51 sampel dengan frekuensi stadium terbanyak adalah stadium IVB (37,3%) dan dengan derajat histopatologi terbanyak adalah tidak berdiferensiasi (76,5%). Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat histopatologi dengan stadium klinis ( $r=0,275$ ;  $p=0,159$ ). Kami menyimpulkan tidak terdapat hubungan antara derajat histopatologi dengan stadium klinis pada karsinoma nasofaring.

**Kata kunci:** karsinoma nasofaring, derajat histopatologi, stadium klinis

## Pendahuluan

Karsinoma nasofaring (KNF) menurut WHO adalah karsinoma yang berasal dari mukosa nasofaring yang secara mikroskopik mengalami diferensiasi skuamosa, meliputi karsinoma sel skuamosa, karsinoma tidak berkeratin (berdiferensiasi atau tidak berdiferensiasi) dan karsinoma sel skuamosa basaloid. Tidak termasuk *adenocarcinoma* dan *salivary gland-type carcinoma*.<sup>1</sup>

Berdasarkan GLOBOCAN 2012, terdapat 87.000 kasus baru nasofaring setiap tahunnya (61.000 kasus baru pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan) dengan 51.000 kematian akibat KNF (36.000 laki-laki dan 15.000 perempuan).<sup>2</sup> Insidensi KNF di Indonesia adalah 6,2 per 100.000 penduduk, dengan hampir sekitar 13.000 kasus baru, didapatkan rasio pria dan wanita penderita KNF adalah 2,4 serta endemis di pulau Jawa.<sup>3</sup> Di RSHS Bandung terdapat sebanyak 493 penderita KNF pada tahun 2016.

Karsinoma nasofaring mempunyai klasifikasi derajat histopatologi yang didasarkan pada keratinisasi, kecepatan pertumbuhan, dan hubungan antar sel.<sup>4</sup> Berdasarkan klasifikasi histopatologi WHO tahun 2005, KNF dibagi menjadi *keratinizing squamous cell carcinoma*, *nonkeratinizing carcinoma*, dan *basaloid squamous cell carcinoma*. Tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* dibagi menjadi *well differentiated*, *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. Tipe *nonkeratinizing carcinoma* mempunyai derajat histopatologi yang dapat dikategorikan menjadi *undifferentiated* dan *differentiated*.<sup>5,6</sup>

Stadium klinis pada KNF didasarkan pada klasifikasi TNM yang berkaitan dengan kemampuan sel kanker untuk menginvasi sel normal. Invasi karsinoma tersebut kemungkinan bisa dikaitkan dengan kecepatan pertumbuhan dan hubungan antar sel pada karsinoma nasofaring. Invasi sel karsinoma dalam jarak yang lebih jauh disebut dengan metastasis. Metastasis pada sel karsinoma dapat dilakukan dengan tiga cara, yaitu menembus langsung permukaan organ lain disekitarnya, penyebaran melalui sistem limfatik (limfogen), dan penyebaran melalui sistem peredaran darah (hematogen). Semakin besar kemampuan sel kanker menginvasi, semakin jauh lokasi invasinya, semakin tinggi stadiumnya.<sup>7</sup> Hal tersebut menjadikan stadium klinis merupakan parameter penting dalam menentukan derajat keparahan atau prognosis dan dijadikan dasar utama dalam pengobatan.

Di Indonesia, khususnya di Departemen THT-KL Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, belum tersedia data mengenai hubungan antara derajat histopatologi dengan stadium klinis pada karsinoma nasofaring. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat histopatologi dengan stadium klinis pada KNF yang diharapkan dapat membantu klinisi

Research Article

dalam melakukan penatalaksanaan serta memperkirakan kecenderungan keparahan pasien penderita KNF.

### Metode

Penelitian ini dilakukan dari bulan Mei-Juni 2017 di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL dan Departemen Patologi Anatomi RSHS Bandung menggunakan studi desain analitik korelatif dengan metode potong lintang. Subjek penelitian adalah data sekunder dari rekam medis pasien yang didiagnosis KNF di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FKUP/RSHS Bandung dan Departemen Patologi Anatomi FKUP/RSHS Bandung dengan kriteria inklusi rekam medis pasien yang didiagnosis karsinoma nasofaring yang memiliki data derajat histopatologi dan stadium klinis serta kriteria eksklusi rekam medis pasien yang tidak lengkap, karsinoma multipel, dan karsinoma rekuren.

Data diambil secara retrospektif dari rekam medis pasien 2016 dengan metode *random sampling* sejumlah 51 sesuai dengan rumus analitik korelatif. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik nomor 396/UN6.C.10/PN/2017 yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran serta mendapat surat izin penelitian yang dikeluarkan oleh RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung (No. LB.02.01/X.2.2.1/9427/2017). Pengolahan data menggunakan program *Statistical Program for Social Science (SPSS) 15.0* dengan uji *Gamma*. Prosedur penelitian dimulai dari mengelompokkan rekam medis pasien pada tahun 2016 yang didiagnosis sebagai KNF stadium I-IVC serta mempunyai data derajat diferensiasi yang terdiri dari *well differentiated*, *moderately differentiated*, *poorly differentiated*, dan *undifferentiated*. Untuk tipe *basaloid squamous cell carcinoma* tidak diikutsertakan pada penelitian ini dikarenakan tidak memiliki derajat histopatologi. Kemudian sampel dikelompokkan berdasarkan derajat histopatologi dan stadium klinisnya. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel. Analisis data dari kedua variabel diuji menggunakan uji *Gamma* untuk menentukan hubungan antara dua variabel ordinal dan dinyatakan bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

### Hasil Penelitian

Tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien KNF stadium I-IV di Departemen THT-KL RSHS Bandung berdasarkan usia, jenis kelamin, dan derajat histopatologi. Pada tabel tersebut didapatkan bahwa penderita KNF lebih banyak laki-laki (64,7%) dan didapatkan rerata usia  $45 \pm 14,2$  tahun dengan distribusi normal. Data derajat histopatologi dengan frekuensi terbanyak

Research Article

*undifferentiated carcinoma* (76,5%). Data stadium klinis dengan frekuensi terbanyak stadium IVB (37,3%).

**Tabel 1 Karakteristik Pasien KNF**

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Pria	33	64,7
Wanita	18	35,3
Kelompok Usia		
<20 tahun	1	2,0
20-29 tahun	1	2,0
30-39 tahun	10	19,6
40-49 tahun	14	27,5
50-59 tahun	14	27,5
60-69 tahun	10	19,6
>70 tahun	1	2,0
Derajat Histopatologi		
<i>Well differentiated</i>	2	3,9
<i>Moderately differentiated</i>	3	5,9
<i>Poorly differentiated</i>	7	13,7
<i>Undifferentiated</i>	39	76,5
Stadium Klinis		
Stadium I	2	3,9
Stadium II	6	11,8
Stadium III	11	21,6
Stadium IVA	9	17,6
Stadium IVB	19	37,3
Stadium IVC	4	7,8

**Tabel 2 Hubungan Derajat Histopatologi dengan Stadium Klinis**

	I	II	III	IVA	IVB	IVC	Total	Gamma
<i>Well differentiated</i>	0	0	1	1	0	0	2	p=0,159
<i>Moderately differentiated</i>	0	1	1	0	1	0	3	r=0,275
<i>Poorly differentiated</i>	0	0	3	2	2	0	7	
<i>Undifferentiated</i>	2	6	11	9	19	4	39	
<b>Total</b>	2	7	16	12	22	4	51	

Tabel 2 menunjukkan pengelompokan data pasien berdasarkan derajat histopatologi dengan stadium klinis. Pada tabel tersebut didapatkan bahwa frekuensi terbanyak adalah *undifferentiated* dan stadium IVB, yaitu 19 orang (37,3%). Kedua variabel ini kemudian diuji menggunakan uji *Gamma* dan didapatkan hasil  $r=0,275$ , menunjukkan berkorelasi positif kekuatan lemah dan  $p=0,159$ , menunjukkan nilai  $p$  tidak bermakna.

## Diskusi

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa pasien KNF di RSHS Bandung sebagian besar adalah stadium IVB (37,3%), hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharon dkk di Yogyakarta (2014) dengan hasil penelitian KNF stadium IVB memiliki frekuensi terbanyak dibandingkan stadium lainnya (31%).<sup>8</sup> Hal ini disebabkan karena letak anatomi nasofaring yang tersembunyi sehingga pasien baru merasakan atau mengeluhkan gejala pada saat tumor sudah meluas.<sup>9</sup>

Derajat histopatologi yang paling sering muncul pada pasien KNF adalah *undifferentiated* (76,5%), hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Shofi dkk di Padang (2013) dengan hasil frekuensi terbanyak adalah *undifferentiated* (75%).<sup>10</sup> Menurut kepustakaan, tipe ini merupakan tipe yang dominan di daerah endemik, selain itu juga berhubungan erat dengan infeksi virus Epstein Barr.<sup>9</sup>

Jenis kelamin terbanyak pada pasien KNF adalah laki-laki (64,7%), hasil penelitian ini pun sesuai dengan penelitian Marlinda dkk (2012) dimana laki-laki lebih besar persentasenya dibandingkan perempuan.<sup>11</sup> Hal ini dikarenakan peran protektif estrogen pada wanita.<sup>12</sup> Pasien KNF terbanyak pada penelitian ini terjadi pada orang dengan rerata usia  $45 \pm 14,2$ . Menurut penelitian yang dilakukan oleh Shield et al. pola usia KNF menggambarkan etiologi yang berbeda, yaitu pada usia remaja dan awal dewasa (15-34 tahun) mungkin karena perubahan dalam gen yang meningkatkan risiko KNF, sedangkan pada usia yang lebih tua (50 tahun ke atas) kemungkinan karena penggunaan alkohol dan tembakau.<sup>13</sup>

Dari analisis data yang menggunakan uji *Gamma* didapatkan hasil  $r=0,275$  yang menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah; nilai  $p=0,159$  yang menunjukkan bahwa korelasi antara derajat histopatologi dan stadium klinis tidak bermakna. Hal ini kemungkinan karena pertumbuhan dan progresivitas keduanya dipengaruhi oleh dua hal yang berbeda. Derajat histopatologi dipengaruhi oleh sinyal Wnt dan  $\beta$ -catenin yang mengakibatkan hilangnya perlekatan antar sel, sedangkan stadium klinis dipengaruhi oleh ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

Dari penelitian *multicenter* di kawasan Asia Pasifik yang dilakukan Putti dkk (2002), dilaporkan bahwa ditemukan ekspresi EGFR yang lebih kuat pada tumor stadium T4 dibandingkan T1-T3, ekspresi EGFR lebih kuat pada tumor stadium N2-N3

Research Article

dibandingkan N0-N1, perbedaan ekspresi EGFR pada tumor stadium M1 dan M0 tidak signifikan, dan didapatkan bahwa ekspresi EGFR lebih kuat pada tumor stadium IV dibandingkan dengan stadium I-III.<sup>14</sup> Namun, hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wei-Ren-Lou (2013) yang menyatakan bahwa invasi tumor dinilai dari parameter histopatologinya, meliputi derajat keratinisasi, polimorfism nukleus, pola invasi, dan infiltrasi limfatik.<sup>15</sup> Ketidaksesuaian hasil ini mungkin dikarenakan faktor perancu, seperti faktor resiko (jenis kelamin, genetik, riwayat keluarga, rokok, alkohol, infeksi virus Epstein Barr) dan rentan waktu sejak dimulainya pertumbuhan karsinoma hingga muncul tanda dan gejala yang dialami pasien, tidak dikontrol dalam penelitian.

Keterbatasan penelitian ini adalah terdapatnya faktor perancu yang tidak diperhitungkan dan ketidaklengkapan data di rekam medis RSHS.

## Simpulan

Tidak terdapat hubungan antara derajat histopatologi dengan stadium klinis pada karsinoma nasofaring karena derajat histopatologi merupakan parameter yang sangat lemah dalam memprediksi kecenderungan keparahan karsinoma nasofaring.

## Daftar Pustaka

1. Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM. Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. Global Cancer Statistics, 2012. 2015;65(2):87-108. Epub 2015/02/06.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring. In: Adham M, Gondhowiardjo S, Soediro R, Jack Z, Lisnawati, Witjaksono F, et al., editors. 2015. p. 1-4.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
5. Rahman S, Budiman BJ, Subroto H. Faktor Risiko Non Viral Pada Karsinoma Nasofaring. Jurnal Kesehatan Andalas. 2015;4(3).
6. Barnes L, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours: IARC Press; 2005.
7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 2014. p.269
8. Stoker SD, Wildeman MA, Fles R, Indrasari SR, Herdini C, Wildeman PL, et al. A prospective study: Current problems in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma in Yogyakarta, Indonesia. PLoS One. 2014;9(1):e85959
9. Adyta PD, Sekarutami SM, Witjaksono F. Radioterapi dan Onkologi Indonesia. Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society. 2015;6(2):50-92.
10. Faiza S, Rahman S, ASri A. Karakteristik Klinis dan Patologis Karsinoma Nasofaring di Bagian THT-KL RSUP Dr.M.Djamil Padang. Jurnal Kesehatan Andalas. 2016;5(1):90-6.
11. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal Carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. Chin J Cancer. 2012;31(4):185-96.
12. Xie SH, Yu IT, Tse LA, Mang OW, Yue L. Sex Difference in the Incidence of Nasopharyngeal Carcinoma in Hongkong 1983-2008: Suggestion of a Potential Protective Role of Estrogen. Eur J Cancer. 2013;49(1):150-5.
13. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R. The Global Incidence of Lip , Oral Cavity , and Pharyngeal Cancers by Subsite in 2012.CA Cancer J Clin. 2017;67(1):51-64.

*Research Article*

14. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, Ozsahin M. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiat Oncol.* 2006;1:11-.
15. Luo, Wei-Ren, Yao, Kai-Tai. Cancer stem cell characteristics , ALDH1 expression in the invasive front of nasopharyngeal carcinoma. *Virchows Arch.* 2013;464(1):35-43.