

Faktor-faktor Histopatologi yang Mempengaruhi Metastasis ke Kelenjar Getah Bening pada Karsinoma Sel Skuamosa Laring di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Tahun 2015-2019

Ela Laelasari, LisnawatiDepartemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Received : 02-02-2021

Accepted : 15-03-2021

Published : 02-05-2022

Penulis korespondensi: Dr. dr. Lisnawati, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430

e-mail: lisnawatidr@gmail.com; lela28728@gmail.com

ABSTRAK**Latar belakang**

Karsinoma sel skuamosa laring (KSSL) merupakan karsinoma epitelial tersering kedua pada daerah kepala dan leher. Karsinoma ini memiliki prognosis yang buruk bila telah ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) leher dan tidak mendapatkan penatalaksanaan secara tepat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakter histopatologi pada KSSL dengan laringektomi parsial maupun total dan diseksi leher, serta hubungannya dengan kejadian metastasis ke kelenjar getah bening (KGB).

Metode

Penelitian deskriptif analitik dengan desain potong lintang pada data sekunder kasus KSSL yang ditemukan melalui laringektomi total atau parsial disertai diseksi leher dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Januari 2015 sampai dengan Desember 2019. Data histopatologi yang ditemukan dianalisis dengan uji statistik komparatif.

Hasil

KSSL lebih sering ditemukan pada laki-laki sebanyak 155 kasus (94,5%) dengan usia tersering ≥ 60 tahun. Pada penelitian ini, KSSL dengan metastasis ke KGB ditemukan pada 65 kasus, tersering yaitu ukuran tumor ≥ 4 cm sebanyak 40 kasus (61,5%), tumor berdiferensiasi sedang sebanyak 47 kasus (72,3%), pT3-pT4 sebanyak 57 kasus (87,7%). Terdapat hubungan bermakna antara metastasis ke KGB leher dengan ukuran tumor, tumor berdiferensiasi buruk, invasi limfovaskular dan pT3-pT4.

Kesimpulan

Faktor-faktor histopatologi yaitu ukuran tumor, pT3-pT4, diferensiasi buruk, invasi limfovaskular merupakan faktor-faktor yang berperan pada terjadinya metastasis ke KGB leher pada KSSL.

Kata kunci: karsinoma sel skuamosa laring, metastasis ke KGB, histopatologi.

Histopathologic Factors Affecting Metastases to Lymph Nodes in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma in the Department of Anatomical Pathology FKUI/RSCM 2015-2019

ABSTRACT**Background**

Laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) is the second most common epithelial carcinoma of the head and neck. This carcinoma has a poor prognosis if there have been metastases in the neck lymph nodes and did not get proper therapeutic management. The aims of the study is to determine the histopathologic characteristics of LSCC with partial or total laryngectomy and neck dissection, as well as its relationship with the incidence of metastases to lymph nodes.

Methods

Analytical descriptive study with cross-sectional design of secondary data on LSCC cases obtained through total or partial laryngectomy accompanied by neck dissection from the archives of the Department of Anatomical Pathology FKUI / RSCM from January 2015 to December 2019. The histopathological data obtained were analyzed by comparative statistical test.

Results

KSSL was more frequently found in men as much as 155 cases (94.5%) with the most common age was over 60 years old. In this study, LSCC with lymph nodes metastases was found in 65 cases, the most common was tumor size >4 cm in 40 cases (61.5%), medium differentiated tumors in 47 cases (72.3%), pT3-pT4 in 57 cases. (87.7%). There was a significant association between metastasis to cervical lymph nodes with tumor size, poorly differentiated tumors, lymphovascular invasion and pT3-pT4.

Conclusion

Histopathologic factors including tumor size, pT3-pT4, poor differentiation, lymphovascular invasion are factors that play a role in the occurrence of metastases to cervical lymph nodes in LSCC.

Keywords: laryngeal squamous cell carcinoma, lymph node metastases, histopathologic.

PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa laring (KSSL) adalah tumor ganas epitelial dengan diferensiasi skuamosa. Lebih sering terjadi pada laki-laki, dekade 60 dan 70.¹ Karsinoma sel skuamosa laring merupakan salah satu tumor ganas yang terjadi 1-2% dari seluruh kejadian di dunia, berdasarkan data Globocan 2018 angka kesakitan sebanyak 177.422 jiwa dan angka kematian sebanyak 94.771 jiwa.² Karsinoma sel skuamosa laring menempati urutan kedua dari seluruh karsinoma pada daerah kepala dan leher, setelah karsinoma di rongga mulut.³ Keganasan pada laring 95%-98% merupakan karsinoma sel skuamosa.⁴ Hanya sekitar 1% karsinoma pada laring yang non skuamosa, seperti adenokarsinoma, tumor neuroendokrin, dan karsinoid.³ Angka kejadian KSSL di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) menempati urutan ketiga setelah karsinoma nasofaring dan nasoparanasal. Karsinoma sel skuamosa laring dengan tindakan laringektomi parsial atau total disertai diseksi leher di RSCM periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2019 tercatat 187 kasus.

Keluhan yang ditemukan pada tumor laring biasanya suara serak, gangguan menelan, gangguan pernafasan sampai obstruksi jalan nafas, batuk darah dan nyeri alih pada telinga.⁵ Faktor resiko yang paling berkaitan dengan KSSL adalah paparan zat-zat karsinogen, seperti rokok dan alkohol. Kedua bahan ini mampu mengiritasi mukosa yang selanjutnya dapat berkembang menjadi keganasan apabila terjadi dalam durasi yang lama dan dengan dosis yang tinggi. Pekerjaan tertentu seperti pengecat, operator mesin di pabrik plastik dan besi, orang terpapar debu kayu, paparan radiasi, paparan asbes secara kronis dan juga faktor nutrisi menjadi suatu faktor resiko terjadinya keganasan tersebut. Infeksi Human Papilloma virus (HPV), khususnya HPV 16, 18 dan 33, disebutkan sebagai faktor pemicu oleh karena menghasilkan onkoprotein E6 dan E7 yang dapat menginaktivasi protein supresor tumor seperti p53 dan pRB. Makanan tinggi lemak merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya KSSL. Demikian juga penyakit gastroesophageal refluks (GERD).³ Infeksi Epstein Bar Virus (EBV) serta hereditas juga merupakan faktor pemicu terjadinya KSSL.⁴

Terdapat beberapa modalitas terapi dalam penatalaksanaan KSSL tergantung sta-

diumnya yaitu laringektomi parsial/total, kemo-terapi, radiasi atau terapi kombinasi.⁵ KSSL dengan resiko metastasis yang tinggi, metastasis ke KGB dengan penyebaran ekstrakapsular, diperlukan terapi kombinasi.⁶

Karsinoma sel skuamosa memiliki prognosis yang buruk bila ditemukan metastasis ke KGB dan tidak mendapatkan penatalaksanaan secara tepat.^{7,8} Seyda Belli MD *et al*, Jin Zhong *et al*, dan Li *et al*,⁷⁻⁹ menyatakan bahwa adanya metastasis ke KGB mempengaruhi prognosis kasus KSSL, hal ini disebabkan karena terjadinya peningkatan kemungkinan metastasis jauh. Adapun faktor-faktor histopatologi yang mempengaruhi terjadinya metastasis KSSL ke KGB adalah ukuran tumor, kedalaman tumor, letak tumor (supraglottis, glottis, subglottis), pertumbuhan tumor (eksofitik, endofitik, campuran), diferensiasi tumor (baik, sedang, buruk), invasi limfovaskular dan perineural, ukuran KGB positif mengandung anak sebar dan adanya invasi ekstrakapsular. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakter histopatologi KSSL serta hubungannya dengan kejadian metastasis ke KGB.

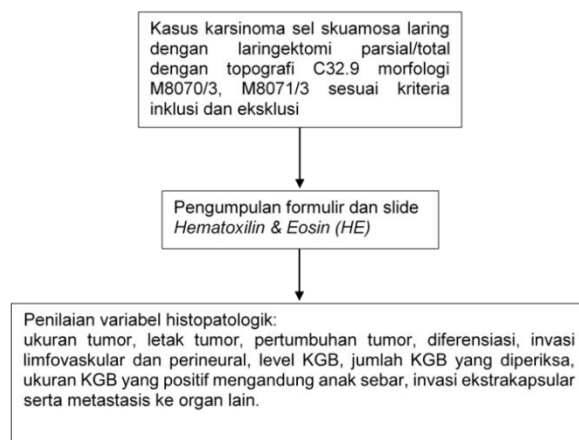
METODE

Penelitian retrospektif ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain penelitian potong lintang. Pencarian kasus diawali dengan pencarian data sekunder pada arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM dalam kurun waktu 5 tahun, yaitu Januari 2015 sampai dengan Desember 2019. Pencarian dilakukan berdasarkan International Classification of Disease for Oncology (ICD-O) dengan kode topografi C32.9 dan kode morfologi M8070/3, M8071/3. Kriteria inklusi adalah semua kasus KSSL yang didapat dari laringektomi total ataupun parsial dan diseksi leher yang belum diterapi. Kriteria eksklusi adalah kasus biopsi, kasus yang tidak ada ukuran tumornya, kasus yang tidak mencantumkan level KGB, kasus dengan slaid yang tidak representatif, kasus dengan diagnosa akhir bukan KSSL, kasus KSSL residif, kasus *double primer*. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling*, dan sampel dipilih jika memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

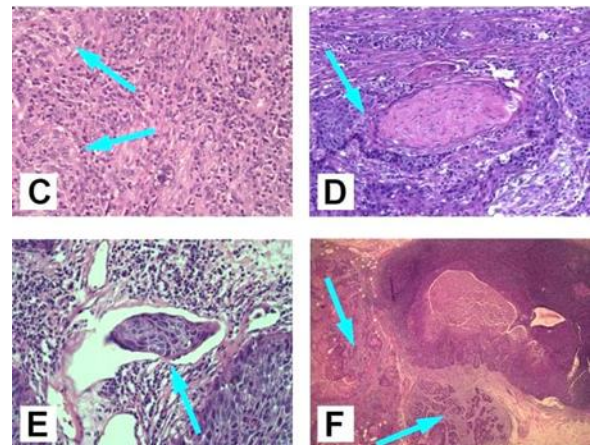
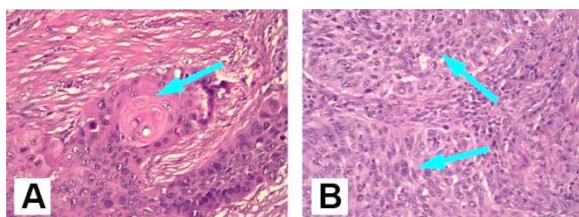
Dilakukan pencarian dan pengumpulan formulir dan slaid *Hematoxylin and eosin* (HE) dari seluruh sampel. Penilaian kriteria histopatologi dilakukan dengan pembacaan ulang

seluruh slaid HE oleh penulis dan pembimbing. Variabel histopatologi yang dinilai adalah ukuran tumor, letak tumor (supraglottis, glottis, subglottis, transglottis), pertumbuhan tumor (eksofitik, endofitik, campuran), diferensiasi tumor (baik, sedang, buruk), invasi limfovaskular dan perineural, level KGB, jumlah KGB yang diperiksa, ukuran KGB yang positif mengandung anak sebar, invasi ekstrakapsular serta metastasis ke organ lain. Variabel-variabel tersebut kemudian dihubungkan dengan angka kejadian metastasis ke KGB, apakah memiliki nilai yang bermakna. Alur kerja pada penelitian ini tercantum pada Gambar 1.

Gambar 1. Alur kerja telaah retrospektif.



Data histopatologi yang didapat kemudian diolah dengan uji analisis statistik menggunakan SPSS versi 20. Uji komparatif dilakukan menggunakan uji *Chi-Square* dan bila persyaratan uji *Chi-Square* tidak dipenuhi, dilakukan analisis dengan uji *Fisher's exact*. Hasil dinyatakan bermakna secara statistik bila nilai $p < 0.05$ dengan interval kepercayaan 95%. Adapun beberapa gambaran histopatologi tertera pada Gambar 2.



Gambar 2. Gambaran histopatologi KSSL. A. KSSL berdiferensiasi baik HE 400X, B. KSSL berdiferensiasi sedang HE 400X, C. KSSL berdiferensiasi buruk HE 400X, D. Invasi perineural HE 100X, E. Invasi limfovaskular HE 400X, F. Invasi ekstrakapsuler HE 40X.

HASIL

Selama kurun waktu 5 tahun yaitu Januari 2015 sampai dengan Desember 2019, dari data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM ditemukan 187 kasus yang merupakan sediaan reseksi yang diperoleh melalui laringektomi total maupun parsial. Terdapat 1 kasus reseksi yang memiliki diagnosa akhir bukan KSSL, 6 kasus memiliki diagnosa *double primer*, kasus tidak ada ukuran tumor, kasus tidak ada level KGB dan 5 kasus residif. Terdapat sebanyak 164 kasus KSSL yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, lalu dinilai parameter klinis dan histopatologinya. Adapun karakter subyek penelitian secara keseluruhan terlampir pada Tabel 1, karakter subyek penelitian yang bermetastasis ke KGB tercantum pada Tabel 3, sebaran level KGB dengan metastasis berdasarkan letak tumor tertera pada Tabel 2, dan hubungan antara variabel-variabel histopatologi dengan terjadinya metastasis ke KGB leher disajikan pada Tabel 4.

Tabel 1. Karakter subyek penelitian secara keseluruhan.

Variabel	N (%)
Jenis kelamin (n=164)	
Laki-laki	155 (94,5)
Perempuan	9 (5,5)
Usia , (n=164)	
<50 tahun	27 (16,5)
50-59 tahun	57 (34,8)
≥60 tahun	80 (48,8)
Ukuran tumor ¹⁰ , (n=164)	
< 4 cm	84 (51,2)
≥ 4 cm	80 (48,8)
Pertumbuhan tumor, (n=149)	
Eksofitik	72 (43,9)
Endofitik	21 (12,8)
Mixed	56 (34,1)
Letak tumor	
Supraglottis (n=164)	13 (7,9)
Glottis (n=164)	37 (22,6)
Subglottis (n=164)	55 (33,5)
Transglottis (n=164)	83 (50,6)
Diferensiasi, (n=164)	
Baik	37 (22,6)
Sedang	113 (68,9)
Buruk	14 (8,5)
Invasi Perineural, (n=164)	
Ya	8 (4,9)
Tidak	156 (95,1)
Invasi Limfovaskular, (n=164)	
Ya	22 (13,4)
Tidak	142 (86,6)
Ukuran KGB ¹ , (n=164)	
≤ 3 cm	125 (91,9)
>3 - ≤6 cm	10 (7,4)
>6 cm	1 (0,7)
Metastasis ke KGB, (n=164)	
Ya	65 (39,6)
Tidak	99 (60,4)
pT Stage, (n=164)	
pT1	12 (7,3)
pT2	27 (16,5)
pT3	61 (37,2)
pT4	64 (39,0)
Metastase ke organ lain, (n=164)	
Ya	67 (40,9)
Tidak	97 (59,1)

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat karakter penelitian KSSL tersering yaitu ditemukan pada laki-laki terdapat 155 (94,5%) kasus dengan usia ≥60 tahun, ukuran tumor lebih kecil dari 4 cm sebanyak 84 kasus (51,2%), pertumbuhan tumor eksofitik sejumlah 72 kasus (43,9%), terletak di transglottis sebanyak 83 kasus (50,6%), ukuran KGB ≤3 cm sejumlah 125 kasus (91,9%), tumor berdiferensiasi sedang 113 kasus (68,9%), pT4 sebanyak 64 kasus (39,0%). Delapan kasus (4,9%) ditemukan invasi perineural, 22 (13,4%) kasus ditemukan invasi limfovaskular. Metastasis ke KGB leher ditemukan pada 65 kasus (39,6%) dan

yang tidak bermetastasis terdapat pada 99 (60,4%) kasus serta kasus yang bermetastasis ke organ lain ditemukan pada 67 (40,9%) kasus.

Tabel 2. Sebaran level KGB dengan metastasis berdasarkan letak tumor.

Variabel	Letak tumor			
	Supra-glottis	Glottis	Subglottis	Trans-glottis
Level				
I	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)
II-IV	6 (100,0)	12 (100,0)	20 (95,2)	31 (96,9)
V	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VI	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa pada penelitian ini, KSSL dengan metastasis ke KGB leher, terbanyak yaitu mengenai level II-IV dan terdapat pada tumor yang terletak di transglottis.

Tabel 3. Karakter subyek penelitian dengan metastasis ke KGB.

Variabel	N (%)
Jenis kelamin (n=65)	
Laki-laki	57 (87,7)
Perempuan	8 (12,3)
Usia , (n=65)	
<50 tahun	16 (24,6)
50-59 tahun	20 (30,8)
≥60 tahun	29 (44,6)
Ukuran tumor, (n=65)	
< 4 cm	25 (38,5)
≥ 4 cm	40 (61,5)
Pertumbuhan tumor (n=57)	
Eksofitik	31 (54,4)
Endofitik	4 (7,0)
Mixed	22 (38,6)
Diferensiasi, (n=65)	
Baik	9 (13,8)
Sedang	47 (72,3)
Buruk	9 (13,8)
Invasi Perineural, (n=65)	
Ya	6 (9,2)
Tidak	59 (90,8)
Invasi Limfovaskular, (n=65)	
Ya	14 (21,5)
Tidak	51 (78,5)
Ukuran KGB, (n=61)	
≤3 cm	55 (90,2)
>3 - ≤6 cm	6 (9,8)
>6 cm	0 (0)
pT Stage, (n=65)	
pT1	1 (1,5)
pT2	7 (10,8)
pT3	27 (41,5)
pT4	30 (46,2)
Metastase ke organ lain, (n=65)	
Ya	32 (49,2)
Tidak	33 (50,8)
Invasi ekstrakapsular, (n=65)	
Ya	16 (24,6)
Tidak	49 (75,4)

Dari Tabel 3 menunjukkan bahwa KSSL dengan metastasis ke KGB ditemukan pada 65 kasus, terbanyak yaitu ditemukan pada usia ≥ 60 tahun sebanyak 29 kasus (44,6%), ukuran tumor ≥ 4 cm sebanyak 40 kasus (61,5%), tumor berdiferensiasi sedang sebanyak 47 kasus

(72,3%), invasi perineural sebanyak 6 kasus (9,2%), invasi limfovaskular sebanyak 14 kasus (21,5%), pT4 sebanyak 30 kasus (46,2%). Enam belas kasus (24,6%) ditemukan invasi ekstra-kapsular. Metastasis ke organ lain ditemukan pada 32 kasus (49,2%).

Tabel 4. Hubungan antara ukuran tumor, diferensiasi, invasi perineural, invasi limfovaskular, dan pT dengan terjadinya metastasis ke KGB leher.

Variabel	Metastase		OR (IK 95%)	p
	Ya	Tidak		
Ukuran tumor, (n=164)				
≥ 4 cm	40 (50)	40 (50)	2,360 (1,243-4,480)	0,008
< 4 cm	25 (29,8)	59 (70,2)		
Diferensiasi, (n=164)				
Buruk	9 (13,8)	28 (28,3)	0,408 (0,178-0,933)	0,031
Baik- Sedang	56 (86,1)	71 (71,8)		
Invasi Perineural, (n=164)				
Ya	6 (75,0)	2 (25,0)	4,932 (0,964-25,241)	0,059*
Tidak	59 (37,8)	97 (62,2)		
Invasi Limfovaskular, (n=164)				
Ya	14 (63,6)	8 (36,4)	3,123 (1,227-7,945)	0,019
Tidak	51 (35,9)	91 (64,1)		
pT Stage, (n=164)				
pT3-pT4	57 (45,6)	68 (54,4)	3,248 (1,384-7,624)	0,005
pT1-pT2	8 (20,5)	31 (79,5)		

Uji komparatif *Chi-Square*, *Uji komparatif *Fisher's Exact*

Data Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara ukuran tumor, diferensiasi, invasi limfovaskular dan pT dengan terjadinya metastasis ke KGB leher ($p < 0,05$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara invasi perineural dengan terjadinya metastasis ke KGB leher ($p > 0,05$).

DISKUSI

Karsinoma sel skuamosa laring lebih sering ditemukan pada laki-laki sebanyak 155 kasus (94,5%) dari 164 orang yang diteliti, dan usia terbanyak ≥ 60 tahun. Kejadian KSSL lebih sering pada laki-laki dibandingkan perempuan, kemungkinan berhubungan dengan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol, sehingga mengiritasi mukosa yang selanjutnya dapat berkembang menjadi keganasan apabila terjadi dalam waktu yang lama dan dosis yang tinggi.^{3,5} Terdapat metastasis ke KGB leher pada 65 kasus (39,6%). Letak tumor terbanyak di transglottis sebanyak 83 kasus (50,6%), menurut penelitian Fasunla *et al*,¹¹ menyatakan bahwa KSSL lebih sering terletak di transglottis karena kasus datang setelah stadium lanjut. Dolly Irfandi dan Sukri Rahman,⁵ berpendapat bahwa kasus KSSL pada stadium awal memberikan gejala gangguan menelan dan suara serak

sehingga kasus berpikiran dirinya terkena infeksi saluran nafas pada umumnya.

Berdasarkan hasil penelitian ini, level KGB leher yang sering terlibat pada KSSL adalah level II-IV. Menurut Austria *et al*,¹² KSSL sering melibatkan level II, III dan IV dikarenakan lokasi laring secara Anatomi sejajar dengan KGB level II, banyak saluran limfatik ke area tersebut dimana saluran limfatik dari supraglottis dialirkan melalui membran tirohoid ke saluran jugularis, dan berdasarkan *pathway of lymphatic drainage* dari level II ke level III dan selanjutnya ke level IV. Soliman *et al*,^{12,13} membuktikan bahwa KGB leher level II, III dan IV merupakan KGB leher yang paling sering ditemukan metastasis tumor KSSL, sehingga pada tindakan bedah laringektomi total di rekomendasikan untuk dilakukan diseksi leher dalam rangka mengantisipasi adanya *occult metastase* dan mencegah progresifitasnya.

Ukuran tumor mempengaruhi terjadinya metastasis ke KGB leher ($p = 0,008$). Yonghong Li *et al*,⁹ mengemukakan bahwa makin besar ukuran tumor, makin beresiko terjadinya metastasis ke KGB dan hal ini juga menentukan progresifitas suatu tumor. Menurut pendapat Jaspreet *et al*,¹⁴ semakin besar ukuran tumor kemungkinan terjadinya infiltrasi/pertumbuhan endofitik dan pushing border semakin tinggi, hal

ini merupakan salah satu parameter terjadinya metastasis ke KGB leher dan selanjutnya menyebabkan metastasis jauh. Namun bertentangan dengan itu, Toru Sasaki *et al*,⁶ telah membuktikan bahwa metastasis ke KGB tidak ditentukan oleh ukuran tumor.

Karsinoma sel skuamosa laring berdiferensiasi buruk memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya metastasis ke KGB leher dengan nilai $P=0,031$. Berdasarkan hasil penelitian Markou K *et al*,⁴ membuktikan bahwa derajat diferensiasi tumor berhubungan dengan ekstensi tumor (pT) dan metastasis ke KGB leher (*N stage*) dengan hasil yaitu metastasis ke KGB 4,9% pada tumor berdiferensiasi baik, 18,3% pada tumor berdiferensiasi sedang, 31,4% pada tumor berdiferensiasi buruk. Dalam penelitiannya, Yonghong Li *et al*,⁹ telah membuktikan bahwa pertumbuhan tumor, diferensiasi tumor merupakan faktor resiko terjadinya metastasis ke KGB leher. Seyda Belli MD *et al*,⁷ juga menemukan bahwa tumor berdiferensiasi buruk lebih sering ditemukan invasi limfovaskular dan ekstraspluler. M.S. Ciolofan *et al*,¹⁵ menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara metastasis dengan derajat diferensiasi sedang-buruk dan nekrosis. Menurut Chin *et al*,¹⁶ tumor berdiferensiasi buruk berhubungan dengan progresifitas terjadinya metastasis ke KGB leher dikarenakan meningkatnya sel anaplastik.

Pada studi ini ditemukan hubungan bermakna antara invasi limfovaskular dengan terjadinya metastasis tumor ke KGB, dan metastasis ke organ lain ($p=0,019$). Seyda Belli MD *et al*,⁷ mengemukakan bahwa metastasis ke limfatik berhubungan dengan meningkatnya metastasis ke KGB leher ($p<0,05$), oleh karena sel tumor sudah berada dalam pembuluh darah/pembuluh limfe dan menempel pada endotel pembuluh darah/limfe yang selanjutnya bermetastasis dan memberikan prognosis yang buruk. Berdasarkan klasifikasi Mesolella *et al*,¹⁷ menyatakan bahwa invasi perineural merupakan penanda prognosis yang buruk pada karsinoma laring, dan adanya invasi perineural merupakan hal yang penting mempengaruhi terjadinya rekurensi lokal/regional, sama halnya dalam memprediksi kelangsungan hidup kasus KSSL. Hal ini bertentangan dengan LB Schmitz *et al*,¹⁸ yang menyatakan bahwa invasi perineural ditemukan pada tumor agresif, yang juga menyebabkan terjadinya metastasis ke KGB,

tetapi mekanisme terjadinya invasi perineural tidak diketahui secara pasti, kemungkinan disebabkan oleh karena pembuluh darah sering ditemukan di *perineural niche*, dan pembuluh saraf berjalan beriringan dengan pembuluh darah ke seluruh tubuh. Peneliti Yonghong Li *et al*,⁹ menjelaskan bahwa jenis kelamin, umur, lokasi tumor, nilai pT, invasi perineural/invasi limfovaskular tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya metastasis ke kelenjar getah bening leher ($p>0,05$) dan juga berpendapat bahwa invasi perineural merupakan prognosis yang buruk pada kasus dengan karsinoma di rongga mulut. Renato *et al*,¹⁹ membuktikan bahwa invasi vaskular tidak mempengaruhi terjadinya metastasis ke KGB leher pada kasus karsinoma sel skuamosa pada rongga mulut, sedangkan invasi perineural berisiko terhadap terjadinya metastasis ke KGB leher pada karsinoma sel skuamosa organ lainnya.

Terdapat hubungan bermakna antara pT3-pT4 dengan terjadinya metastasis ke KGB ($p=0,005$). Hasil penelitian ini sejalan dengan pendapat Renato Forter Bittar *et al*,¹⁹ yang menemukan bahwa tumor dengan pT4 merupakan faktor penting untuk menentukan adanya *occult metastasis* ke KGB leher. Markou K *et al*,⁴ juga mengatakan bahwa KSSL yang terletak di glottis memiliki angka kelangsungan hidup 5 tahun pada pT1 dan pT2 sebesar 85% sampai 95%, namun bila ditemukan metastasis ke KGB menjadi berkurang sampai 60%. Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada pT3 65% dan berkurang menjadi 50% bila ditemukan metastasis ke KGB leher, sedangkan pT4 mempunyai angka kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 40% dan menurun 10-30% bila disertai metastasis ke KGB. Markou K *et al*,⁴ juga berpendapat pT1 dan pT2 memiliki survival yang lebih baik dibandingkan pT3-pT4, kondisi tersebut salah satunya tergantung ada tidaknya penyebaran regional/metastasis jauh. Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2017,¹ pT3-pT4 ditemukan adanya metastasis ke jaringan sekitarnya. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Bradford *et al*,²⁰ menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan/valid antara tumor berdiferensiasi buruk dengan invasi ekstraspluler. Pada penelitian ini ditemukan invasi ekstraspluler sebanyak 16 kasus dari 65 kasus yang mengalami metastasis ke KGB leher.

Terdapat lima puluh tujuh kasus saja dari enam puluh lima kasus KSSL dengan metastasis ke KGB leher yang mencantumkan pertumbuhan tumor pada pemeriksaan histopatologi secara makroskopik (data tidak lengkap), sehingga tidak dapat dilakukan analisis. Padahal beberapa peneliti mengemukakan bahwa pertumbuhan tumor memiliki hubungan bermakna dengan terjadinya metastasis ke KGB leher, diantaranya yaitu Yonghong Li *et al*,⁹ telah membuktikan bahwa pertumbuhan tumor merupakan faktor resiko terjadinya metastasis ke KGB leher dengan nilai $p=0,000$. Seyda Belli MD *et al*,⁷ telah membuktikan bahwa pertumbuhan tumor endofitik lebih sering terjadi invasi limfovaskular dan juga lebih sering ditemukan pada pT3-pT4, dan selanjutnya menyebabkan metastasis ke KGB ($p<0,05$). Menurut Seyda Belli *et al*,⁷ pertumbuhan endofitik lebih sulit dideteksi pada stadium awal dibandingkan dengan pertumbuhan eksofitik, hal ini disebabkan pertumbuhan eksofitik dapat terlihat pada stadium awal dengan gambaran *a cauliflower-like form* sedangkan pertumbuhan endofitik baru menimbulkan gejala setelah stadium lanjut dan biasanya telah menginvasi limfovaskular pada lamina propria.

KESIMPULAN

Metastasis KSSL ke KGB leher dan organ lainnya merupakan faktor penting yang mempengaruhi morbiditas dan kelangsungan hidup pasien. Faktor-faktor histopatologi merupakan sumber informasi dalam memandu evaluasi yang efisien untuk tindak lanjut penatalaksanaan. Dari hasil penelitian retrospektif ini disimpulkan bahwa pT stage (pT3 dan pT4) merupakan faktor yang paling berperan dalam kejadian metastasis tumor ke KGB leher, selain ukuran tumor, diferensiasi buruk dan invasi limfovaskular. Keseluruhan faktor-faktor tersebut dapat berdampak buruk pada prognosis.

SARAN

Dalam penelitian ini masih terdapat kekurangan yaitu tidak seluruh data kasus yang diteliti mencantumkan pertumbuhan tumor yang sebenarnya pada beberapaliteratur dikatakan merupakan faktor histopatologi yang mempengaruhi terjadinya metastasis ke KGB. Dengan demikian, peneliti menyarankan agar dalam

pemeriksaan histopatologi baik secara makroskopik dan mikroskopik patut dinilai secara menyeluruh sehingga data-datanya dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya menjadi lebih baik lagi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya tujuikan kepada Dr. dr. Lisnawati, SpPA(K) atas waktu dan bimbingannya dalam pembuatan penelitian retrospektif ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada teman-teman peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi atas dukungannya. Semoga penelitian retrospektif ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zidar N, Brandwein-Gensler M, Cardesa A, Helliwell T, Hille J, Nadal A. Conventional squamous cell carcinoma. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P, editors. World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. p. 81-4.
2. Country-specific I, Registry C, Country-specific M. Cuba. Int Agency Res Cancer. 2019;914:1-2.
3. Novianti L. Ekspresi protein survivin pada berbagai stadium klinis karsinoma sel skuamosa laring dan hubungannya dengan berbagai faktor klinikopatologis di RSUP dr. Sardjito Jogjakarta. Universitas Gadjah Mada. 2015.
4. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, Tsiropoulos G, Triaridis S, Constantinidis I, *et al*. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. Hippokratia. 2013;17:313-8.
5. Irfandy D, Rahman S. Laporan kasus diagnosis dan penatalaksanaan tumor ganas laring. J Kesehat Andalas. 2015;4:6-8.
6. Sasaki T, Kishimoto S, Kawabata K, Sato Y, Tsuchida T. Risk factors for cervical lymph node metastasis in superficial head and neck squamous cell carcinoma. J Med Dent Sci. 2015;62:19-24.
7. Belli S, Yildirim M, Kaya F, Bilece T, Oktay M. How do histopathological findings relate to cervical lymph node metastasis in laryngeal cancer? a retrospective study and literature review. ENT Updat. 2019;9:11-7.

8. Zhong J, Lu Z, Xu L, Dong L, Qiao H, Hua R, *et al.* The diagnostic value of cervical lymph node metastasis in head and neck squamous carcinoma by using diffusion-weighted magnetic resonance imaging and computed tomography perfusion. *Biomed Res Int.* 2014;1-7.
9. Li Y, Liu K, Ke Y, Zeng Y, Chen M, Li W, *et al.* Risk factors analysis of pathologically confirmed cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma patients with clinically negative cervical lymph node: results from a cancer center of Central China. *J Cancer.* 2019;10:3062-9.
10. Markou K, Goudakos J, Triaridis S, Konstantinidis J, Vital V, Nikolaou A. The role of tumor size and patient's age as prognostic factors in laryngeal cancer. 1st Department Otorhinolaryngology AHEPA Univ Hosp Thessaloniki, Greece. 2011;1:75-80.
11. Fasunla A, Ogundoyin O, Onakoya P, Nwaorgu O. Malignant tumors of the larynx: Clinicopathologic profile and implication for late disease presentation. *Niger Med J.* 2016;57:280.
12. Austria M, Roldan R. Laryngeal cancer neck node metastases: patterns of spread. *Philipp J Otolaryngol.* 2017;32:30-2.
13. Soliman E, Pontejos A. Histopathologically positive regional neck node metastasis among patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;33:30-3.
14. Js B. Patterns of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer: implications towards prognosis and treatment. *World J Pharm Med Res.* 2016;2:216-23.
15. Ciolofan M, Vlaescu A, Ogoanta C, Onita E, Onita I, Apitanescu A, *et al.* Clinical , histological and immunohistochemical evaluation of larynx cancer. *Curr Heal Sci J.* 2017;43:367-75.
16. Chen LY, Weng W Bin, Wang W, Chen JF. Analyses of high risk factors for cervical lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma and establishment of nomogram prediction model. *Ear, Nose Throat J.* 2020;6:1-6.
17. Mesolella M, Iorio B, Misso G, Luce A, Cimmino M, Iengo M, *et al.* Role of perineural invasion as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Oncol Lett.* 2016;11:2595-8.
18. Schmitd LB, Scanlon CS, D'Silva NJ. Perineural invasion in head and neck cancer. *J Dent Res.* 2018;97:742-50.
19. Bittar RF, Ferraro HP, Ribas MH, Lehn CN. Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:543-7.
20. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5:74-81.