

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI N-CADHERIN DENGAN
METASTASIS KELENJAR GETAH BENING LEHER
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING**



**KARYA AKHIR
UNTUK MEMPEROLEH IJAZAH KEAHLIAN
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER**

Oleh:

Yogi Putra Adhi Pradana, dr.

NIM: 011528056303

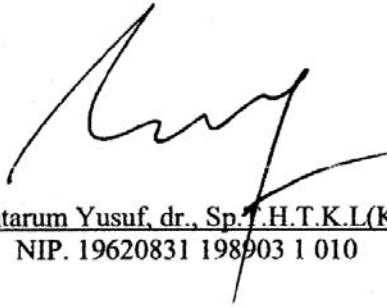
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

Disajikan pada tanggal

2 Agustus 2022

Pembimbing I



Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19620831 198903 1 010

Pembimbing II



Rosydiah Rahmawati, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 301-14011979-122015-7581

Pembimbing III



Dr. Etty Hary Kusumastuti, dr., Sp.PA(K), FIAC
NIP. 19681018 201601 6 201

Koordinator Program Studi

Dept./KSM Ilmu Kesehatan THTKL
FK UNAIR - RSUD Dr. Soetomo



Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19690711 199907 1 001

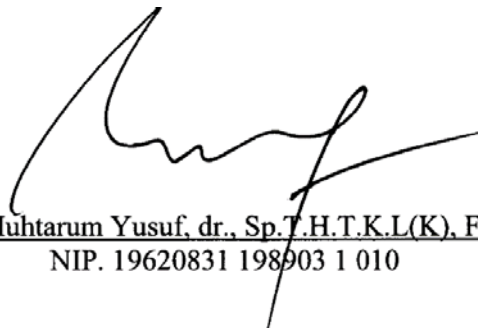
Koordinator Penelitian dan Pengabdian kepada
Masyarakat

Dept./KSM Ilmu Kesehatan THTKL
FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo



Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, FISCN
NIP. 19640724 198910 2 001

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR



Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19620831 198903 1 010

Karya akhir diuji pada ujian akhir (Tertutup)

Tanggal: 2 Agustus 2022

Penguji Karya Akhir:

1. Prof. Sri Herawati dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
2. Haris M. Ekorini, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)
3. Dr. Achmad C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
4. Budi Sutikno, dr., Sp. T.H.T.K.L (K), FICS
5. Diar Mia Ardani, dr., Sp. T.H.T.K.L (K), FICS

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Yogi Putra Adhi Pradana

NIM : 011528056303

Judul Penelitian : Hubungan antara Ekspresi N-Cadherin dengan Metastasis
Kelenjar Getah Bening Leher pada Penderita Karsinoma
Nasofaring

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi, autoplajiasi, atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya

Pada tanggal : 2 Agustus 2022

Yang Membuat Pernyataan



Yogi Putra Adhi Pradana
NIM. 011528056303

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, berkat, hidayah dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menjalani pendidikan sampai selesainya karya akhir dengan judul **“Hubungan Antara Ekspresi N-cadherin dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Leher pada Penderita Karsinoma Nasofaring”**. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Karya akhir telah selesai dan dengan berakhirnya masa pendidikan dokter spesialis, maka perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada :

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K) dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., SpPD, K-EMD, FINASIM, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode sebelumnya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
2. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K) selaku direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Harsono, dr., dan Dodo Anando, dr., MPH, selaku direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberi ijin untuk bekerja di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, khususnya di Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
3. Dr. Tarmono, dr., Sp.U (K), Ketua Divisi BAKORDIK PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., SpOG (K), Ketua Divisi BAKORDIK PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.

4. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
5. Dwi Reno Pawarti, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), Ketua KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
6. Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberi kesempatan untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
7. Diar Mia Ardani, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
8. Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, sebagai dosen wali yang dengan senang hati dan penuh perhatian selalu memberi arahan, nasehat dan bimbingan selama proses Pendidikan PPDS I di Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
9. Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FISC, FICS, Koordinator Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas

Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing saya dalam penulisan karya akhir ini.

10. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, sebagai pembimbing pertama yang dengan senang hati dan penuh kesabaran memberikan arahan, nasehat, bimbingan dan dorongan selama pendidikan spesialis sampai selesainya penulisan karya akhir ini.
11. Rosydiah Rahmawati, dr., Sp.T.H.T.K.L (K), sebagai pembimbing kedua yang dengan senang hati dan penuh kesabaran memberikan arahan, nasehat, bimbingan dan dorongan selama pendidikan spesialis sampai selesainya penulisan karya akhir ini.
12. Dr. Etty Hary Kusumastuti, dr., Sp.PA(K), FIAC, sebagai pembimbing ketiga yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan petunjuk, bimbingan dan pembacaan preparat imunohistokimia dalam penelitian ini.
13. Dr. Windhu Purnomo, dr., M.Kes., sebagai pembimbing statistik dan dosen Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan petunjuk, saran dan masukan pada penulisan serta pengolahan data statistik penelitian ini.
14. Ridholia, dr., Sp.PA, sebagai konsultan patologi anatomik yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan pembacaan preparat imunohistokimia dalam penelitian ini.
15. Seluruh staf Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia memberikan nasehat, dorongan dan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
16. Seluruh teman sejawat PPDS I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bekerja sama dengan baik selama menempuh pendidikan dan melakukan penelitian.
17. Seluruh karyawan dan paramedis Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak memberikan bantuan pada saya selama menempuh pendidikan.

18. Rasa hormat, penghargaan dan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada kedua orangtua saya tercinta dr. Hadi Soesilo, Sp.M dan Dr. Alimatus Sahrah, M.Si., MM yang telah membesarkan, mendidik, melimpahkan doa, dukungan moril dan materi yang tak pernah putus, sumber kekuatan, penanam rasa tanggung jawab dan motivasi untuk terus belajar dan menyelesaikan pendidikan ini.
19. Kepada sang motivator spesial, pemberi inspirasi, istri tercinta, Astrid Pricilia Syulianti, dr., M. Ked. Klin., Sp. M. dan anak-anak ku tercinta Shakeela Sofia Rigillia, Eshan Avicenna Ragillia, dan Marvel Averrous Ragillia yang penuh kesetiaan, kesabaran, perhatian yang luar biasa memberikan dorongan dan semangat untuk meneruskan pendidikan ini sampai selesai.
20. Sahabat seperjuangan dan seangkatan Audi Wahyu Utomo, dr.; Zaki Mubarak, dr.; Muhammad Qodri Anantomo, dr.; Nurlina Siti Octaviani, dr.; Bunga Aline Dhita, dr., terima kasih atas persaudaraan, kebersamaan dan pengalaman tak terlupakan, dukungan, semangat, dan bantuan selama menjalani pendidikan ini, semoga tali persaudaraan ini tidak akan pernah terputus.
21. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan maupun dalam pelaksanaan penelitian serta penulisan karya akhir ini.

Akhirnya pada kesempatan ini saya menyampaikan permintaan maaf yang setulusnya kepada semua guru, teman sejawat, paramedis serta karyawan di lingkungan Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas semua kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan dokter spesialis.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang senantiasa melimpahkan hidayah, ampunan, dan rahmat-Nya. Aamiin.

Surabaya, Juli 2022

Penulis

RINGKASAN
HUBUNGAN ANTARA EKPRESI N-CADHERIN DENGAN
METASTASIS KELENJAR GETAH BENING LEHER
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING

Yogi Putra Adhi Pradana, dr.

Hambatan utama terapi karsinoma nasofaring (KNF) sampai saat ini adalah kekambuhan dan metastasis yang merupakan indikator prognosis buruk dan menjadi penyebab utama kematian penderita KNF. Prognosis keberhasilan terapi KNF selama ini berdasarkan pada aspek anatomik yang meliputi *tumor node metastasis*. Penderita KNF dengan stadium TNM yang sama sering menunjukkan sifat biologis dan hasil terapi berbeda. Saat ini berkembang penambahan biomarker nonanatomik yang terkait dengan karakteristik biomarker molekuler dari sel kanker. Biomarker molekuler ini akan menambah informasi prediksi faktor risiko metastasis menjadi lebih akurat. Salah satu biomarker yang berhubungan dengan metastasis dan prognosis buruk pada penderita KNF adalah ekspresi *neural cadherin* (N-cadherin).

Dari penelusuran pustaka diketahui bahwa Ekspresi N-cadherin merupakan tahap penting pada metastasis keganasan sel epitel dan progresifitas penyakit. Ekspresi N-cadherin berhubungan dengan metastasis dan prognosis yang lebih buruk pada penderita KNF. Inaktivasi N-cadherin akan menghambat migrasi sel dan metastasis, sehingga menjadikan N-cadherin sebagai target molekuler yang potensial pada terapi gen untuk keganasan.

Penelitian ini bertujuan menjelaskan hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF. Penelitian ini dilakukan di Unit Rawat Jalan THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2018-2021. Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel diambil secara *unproportionate stratified random sampling*, dengan metastasis KGB leher (N0, N1, N2, N3) pada penderita KNF sebagai strata. Hasil besar sampel N0 sebanyak 7 penderita, N1 sebanyak 8 penderita, N2 sebanyak 25 penderita, dan N3 sebanyak 21 penderita. Ekspresi N-cadherin diperiksa dari blok parafin jaringan KNF dengan teknik pulasan imunohistokimia, menggunakan antibodi *rabbit polyclonal antibody Anti-N-Cadherin* ab18203 (*delution*, 1:1500; abcam®, Cambridge – UK). Ekspresi N-cadherin dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler menggunakan metode skor menurut Sun, *et al.* oleh dua konsultan Patologi Anatomi. Dilakukan uji statistik menggunakan uji *The Mann-Whitney U test* untuk menentukan hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF.

Penelitian terdapat 61 sampel yang memenuhi kriteria penelitian. Rentang umur 27-79 tahun dengan rerata umur 49,31 tahun. Rasio laki-laki dan perempuan 2,6:1. Hasil penelitian ekspresi kuat N-cadherin sebesar 63,6% pada kelompok N3, sebesar 27,3% pada kelompok N2, sebesar 9,1% pada kelompok N1, dan sebesar 0,0% pada kelompok N0 dari seluruh ekspresi kuat N-cadherin. Ekspresi lemah N-cadherin didapatkan sebesar 28,0% pada kelompok N3, sebesar 44,0% pada kelompok N2, sebesar 14,0% pada kelompok N1, dan sebesar 14,0% pada kelompok N0 dari seluruh ekspresi lemah N-cadherin. Hasil uji *The Mann-Whitney*

U test mendapatkan nilai $p=0,026$. Hubungan ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher penderita KNF didapatkan hasil bermakna ($p < 0,05$).

Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF, yaitu semakin kuat ekspresi N-cadherin diikuti dengan peningkatan metastasis KGB leher pada penderita KNF.

SUMMARY
CORRELATION BETWEEN N-CADHERIN EXPRESSION WITH
NECK LYMPH NODE METASTASIS
IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Yogi Putra Adhi Pradana

The main obstacles to the therapy of nasopharyngeal carcinoma (NPC) to date are recurrence and metastasis, which are indicators of poor prognosis and are the main causes of death in NPC patients. Prognosis of successful NPC therapy so far is based on anatomic aspects which include tumor node metastases. Often patients with NPC with the same TNM stage often show different biologic properties and therapeutic outcomes. Currently, the addition of nonanatomic biomarkers that are related to the characteristics of molecular biomarkers of cancer cells is currently being developed. This molecular biomarker will add more accurate predictive information on metastatic risk factors. One of the biomarkers associated with metastasis and poorer prognosis in NPC patients is neural cadherin (N-cadherin) expression.

From the literature, it is known that N-cadherin expression is an important step in the metastases of epithelial cell malignancies and disease progression. N-cadherin expression is associated with metastasis and poorer prognosis in NPC patients. Inactivation of N-cadherin will inhibit cell migration and metastasis, thus making N-cadherin a potential molecular target in gene therapy for malignancy.

This study aims to explain the correlation between N-cadherin expression with neck lymph node metastasis in NPC patients.

The study was conducted in OPD ORL-HNS Dr. Soetomo hospital Surabaya 2018-2021. The research design used was an analytical observational study with a cross sectional approach. Samples were taken by unproportionate stratified random sampling with neck lymph node metastases (N0, N1, N2, N3) in patients with NPC. So that the results obtained were a large sample of N0 as many as 7 patients, N1 as many as 8 patients, N2 as many as 25 patients, and N3 as many as 21 patients). The expression of N-cadherin was obtained with immunohistochemistry using rabbit polyclonal antibody Anti-N-Cadherin ab18203 (*delution*, 1:1500; abcam®, Cambridge – UK). Assessment of the staining was performed with Sun, et al. (2017) method by two pathology anatomy specialist doctor consultant. The Mann–Whitney U test was used to determine the relationship between expression of N-cadherin and neck lymph node metastasis of NPC.

There was 61 NPC patients that included in this study.. The age range is 27-79 years with a mean age of 49.31 years. The ratio of males and females is 2.6:1. The study found strong expression of N-cadherin 63.6% in grup N3, 27.3% in grup N2, 9.1% in grup N1 and 0.0% in grup N0 from all strong expression of N-cadherin samples. Weak expression of N-cadherin 28.0% in grup N3, 44.0% in grup N2, 14.0% in grup N1 and 14.0% in grup N0 from all weak expression of N-cadherin samples. The Mann–Whitney U test result was p value = 0,026. Correlation of N-cadherin expression with neck lymph node metastasis in patients with NPC showed significant (p <0.05). The conclusion of this study, there is a correlation between N-cadherin expression and neck lymph node metastasis in NPC patients. The stronger N-cadherin expression is followed by an increase in neck lymph node metastasis in NPC patients.

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI N-CADHERIN DENGAN METASTASIS KELENJAR GETAH BENING LEHER PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING

Yogi Putra Adhi Pradana, dr.

Latar belakang : Hambatan utama terapi karsinoma nasofaring (KNF) sampai saat ini adalah kekambuhan dan metastasis yang merupakan indikator prognosis buruk dan menjadi penyebab utama kematian penderita KNF. Prognosis keberhasilan terapi KNF selama ini berdasarkan pada aspek anatomik yang meliputi *tumor node metastasis*. Seringkali penderita KNF dengan stadium TNM yang sama sering menunjukkan sifat biologis dan hasil terapi berbeda. Saat ini berkembang penambahan biomarker nonanatomik yang terkait dengan karakteristik biomarker molekuler dari sel kanker. Biomarker molekuler ini akan menambah informasi prediksi faktor risiko metastasis menjadi lebih akurat. Salah satu biomarker berhubungan dengan metastasis dan prognosis buruk pada penderita KNF adalah ekspresi *neural cadherin* (N-cadherin).

Tujuan : Penelitian ini bertujuan menjelaskan hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF.

Penelitian : Penelitian observasional pendekatan *cross sectional* dan bersifat analitik.

Metode : 61 sampel kriteria penelitian selama 2018-2021 di Divisi Onkologi URJ THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel diambil secara *unproportionate stratified random sampling*. Ekspresi N-cadherin diperiksa dari blok parafin jaringan KNF dengan teknik pulasan imunohistokimia, menggunakan antibodi *rabbit polyclonal antibody Anti-N Cadherin* (ab18203, *delution*, 1:1500; abcam®, Cambridge – UK). Ekspresi N-cadherin dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler menggunakan metode skor menurut Sun, *et al.* oleh dua konsultan Patologi Anatomi. Dilakukan uji statistik menggunakan uji *The Mann-Whitney U test* untuk menentukan hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF. Tingkat kemaknaan 5%.

Hasil : Didapatkan ekspresi kuat N-cadherin sebesar 63,6% pada kelompok N3, sebesar 27,3% pada kelompok N2, sebesar 9,1% pada kelompok N1, dan sebesar 0,0% pada kelompok N0 dari seluruh ekspresi kuat N-cadherin. Ekspresi lemah N-cadherin didapatkan sebesar 28,0% pada kelompok N3, sebesar 44,0% pada kelompok N2, sebesar 14,0% pada kelompok N1, dan sebesar 14,0% pada kelompok N0 dari seluruh ekspresi lemah N-cadherin. Hasil uji *The Mann-Whitney U test* mendapatkan nilai $p = 0,026$. Hubungan ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher penderita KNF didapatkan hasil bermakna ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF, yaitu semakin kuat ekspresi N-cadherin diikuti dengan peningkatan metastasis KGB leher pada penderita KNF.

Kata kunci: cancer*, karsinoma nasofaring, N-cadherin, kelenjar getah bening leher, metastasis

ABSTRACT
CORRELATION BETWEEN N-CADHERIN EXPRESSION WITH
NECK LYMPH NODE METASTASIS
IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Yogi Putra Adhi Pradana

Background: The main obstacles to the therapy of nasopharyngeal carcinoma (NPC) to date are recurrence and metastasis, which are indicators of poor prognosis and are the main causes of death in NPC patients. Prognosis of successful NPC therapy so far is based on anatomic aspects which include tumor node metastases. Often patients with NPC with the same TNM stage often show different biologic properties and therapeutic outcomes. Currently, the addition of nonanatomic biomarkers that are related to the characteristics of molecular biomarkers of cancer cells is currently being developed. This molecular biomarker will add more accurate predictive information on metastatic risk factors. One of the biomarkers associated with metastasis and poorer prognosis in NPC patients is neural cadherin (N-cadherin) expression. **Study design :** Design of the study was cross sectional. **Methods :** The study was conducted in OPD ORL-HNS Dr. Soetomo hospital Surabaya 2018-2021. Formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens from NPC patients with undifferentiated histopathology and clinically divided four state of neck lymph node enlargement (N0, N1, N2 and N3). The expression of N-cadherin was obtained with immunohistochemistry using rabbit polyclonal antibody Anti-N-Cadherin ab18203 from abcam®, Cambridge – UK. Assessment of the staining was performed with Sun, et al. (2017) method by two pathology anatomy specialist doctor consultant. The Mann–Whitney U test was used to determine the relationship between expression of N-cadherin and neck lymph node metastasis of NPC. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. **Result :** There was 61 NPC patients that included in this study. The study found strong expression of N-cadherin 63.6% in grup N3, 27.3% in grup N2, 9.1% in grup N1 and 0.0% in grup N0 from all strong expression of N-cadherin samples. Weak expression of N-cadherin 28.0% in grup N3, 44.0% in grup N2, 14.0% in grup N1 and 14.0% in grup N0 from all weak expression of N-cadherin samples. The Mann–Whitney U test result was p value = 0,026. Correlation of N-cadherin expression with neck lymph node metastasis in patients with NPC showed significant ($p < 0.05$). **Conclusion :** There is a correlation between N-cadherin expression and neck lymph node metastasis in NPC patients. The stronger N-cadherin expression is followed by an increase in neck lymph node metastasis in NPC patients.

Keyword: cancer*, nasopharyngeal carcinoma, progressivity, n-cadherin, neck lymph node metastasis.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
Kata Pengantar	iv
Ringkasan.....	viii
SUMMARY	x
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Karsinoma Nasofaring	6
2.1.1 Histopatologi	6
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Etiologi dan patogenesis	9
2.1.4 Manifestasi klinis	19
2.1.5 Diagnosis.....	22
2.1.6 Staging.....	22
2.1.7 Terapi	24
2.1.8 Respons terapi	26
2.1.9 Prognosis.....	30
2.2 Cadherin	34
2.2.1 Struktur.....	34
2.2.2 Identifikasi.....	36
2.2.3 Klasifikasi	38
2.2.4 Fungsi.....	39
2.2.5 <i>Cadherin switch dan epithelial-mesenchymal transition</i>	40
2.3 Implikasi Klinis Cadherin	48
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN ..	50
3.1 Kerangka Konseptual.....	50
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	51
3.3 Hipotesis Penelitian.....	53
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	54
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	54

4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	54
4.2.1	Tempat penelitian.....	54
4.2.2	Waktu penelitian	55
4.3	Bahan Penelitian.....	55
4.3.1	Populasi.....	55
4.3.2	Sampel.....	55
4.3.3	Besar sampel	56
4.3.4	Teknik pengambilan sampel	56
4.4	Variabel Penelitian	57
4.5	Definisi Operasional.....	57
4.6	Alat dan Bahan Penelitian	60
4.6.1	Alat penelitian	60
4.6.2	Bahan penelitian.....	60
4.7	Prosedur Penelitian.....	61
4.8	Kerangka Operasional	62
4.9	Pengumpulan Data	62
4.10	Analisis Data	62
BAB 5	Hasil Penelitian	64
5.1	Data Dasar.....	65
5.2	Hubungan Ekspresi N-cadherin dengan Klasifikasi TNM dan Stadium pada Penderita Karsinoma Nasofaring	67
BAB 6	PEMBAHASAN	69
6.1	Hubungan antara Ekspresi N-cadherin dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Leher pada Penderita Karsinoma Nasofaring	70
6.2	Hubungan antara Ekspresi N-cadherin dengan Stadium TNM.....	73
6.3	Hubungan antara Ekspresi N-cadherin dengan Histopatologi	75
6.4	Hubungan antara Ekspresi N-cadherin dengan Respon Imun.....	76
6.5	Keterbatasan Penelitian	77
BAB 7	Kesimpulan dan saran	78
7.1	Kesimpulan	78
7.2	Saran.....	78
	DAFTAR PUSTAKA	79
	Lampiran	85

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi KNF menurut UICC / AJCC	23
Tabel 2.2 Klasifikasi dan karakteristik sub tipe cadherin	38
Tabel 5.1 Distribusi umur.	65
Tabel 5.2 Distribusi jenis kelamin.	65
Tabel 5.3 Distribusi klasifikasi TNM dan stadium KNF.	66
Tabel 5.4 Hasil analisis statistik hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan berbagai variabel perancu.	67
Tabel 5.5 Hasil analisis statistik hubungan antara ekspresi N-cadherin dengan metastasis KGB leher pada penderita KNF.	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi nasofaring.....	6
Gambar 2.2 Histologi KNF	7
Gambar 2.3 Distribusi seluruh dunia terhadap kejadian KNF pada tahun 2018...	9
Gambar 2.4 Faktor etiologi KNF	10
Gambar 2.5 Peran ekspresi gen EBV pada patogenesis KNF.....	13
Gambar 2.6 Jalur pensinyalan yang terlibat dalam EMT.....	16
Gambar 2.7 Lokasi metastasis KGB pada KNF.....	22
Gambar 2.9 Gambaran skematis famili cadherin.	35
Gambar 2.10 Struktur E-cadherin dan N-cadherin	36
Gambar 2.11 Gambar representatif N-cadherin jaringan KNF dengan imunohistokimia.	37
Gambar 2.12 <i>Cadherin switching</i>	42
Gambar 2.13 Gambaran umum EMT.....	44
Gambar 2.14 <i>Cross-talk</i> antara ekspresi MMP-9 dan N-cadherin dalam invasi sel KNF.	47
Gambar 3.1 Kerangka konseptual.....	50
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	54
Gambar 4.2 Kerangka operasional penelitian	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Keterangan Kelaikan Etik	85
Lampiran 2 Lembar Pengumpul Data	86
Lampiran 3 Tabulasi Data	88
Lampiran 4 Bahan dan Instrumen Penelitian	90
Lampiran 5 Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia untuk Menilai Ekspresi N-cadherin.....	91
Lampiran 6 Hasil pemeriksaan imunohistokimia N-cadherin pada jaringan KNF93	
Lampiran 7 <i>Product Datasheet</i> Anti N-Cadherin antibody ab18203	95
Lampiran 8 Hasil Penghitungan Statistik.....	102

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
APES	<i>3-Aminopropyltriethoxysilane</i>
BSCC	<i>Basaloid Squamous Cell Carcinoma</i>
Cdc42	<i>Cell division control protein 42 homolog</i>
CT-scan	<i>Computed tomography scan</i>
CTAR	<i>C-Terminal Activating Regions</i>
DcR-2	<i>Decoy Receptor-2</i>
DHCS	<i>Dachsous</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBNA	<i>EBV-determined Nuclear Antigens</i>
EBV	<i>Eipstein-Barr Virus</i>
EC	<i>Ekstraseluler Cadherin</i>
E-cadherin	<i>Epitelial cadherin</i>
ECM	<i>ExtraCellular Matrix</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMT	<i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
ERK	<i>Extracellular signal-Regulated Kinases</i>
FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
GLI	<i>Glioma-associated oncogene</i>
GSK	<i>Glycogen Synthase Kinase</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HH	<i>Hedgehog</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HMGA2	<i>High Mobility Group A2</i>
HNSCCs	<i>Head and Neck Squamous Cell Carcinomas</i>
IHC	<i>Imunohistokimia</i>
IL	<i>Interleukin</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
JNK	<i>Jun N-terminal Kinase</i>
KGB	<i>Kelenjar Getah Bening</i>
KNF	<i>Karsinoma Nasofaring</i>
LATS	<i>Large Tumor Suppressor</i>
LEF	<i>Lymphoid Enhancer-binding Factor</i>
Linac	<i>Linear accelerator</i>
LMP	<i>Latent Membrane Protein</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
miRNA	<i>microRNA</i>
MMP-9	<i>Matriks Metaloproteinase 9</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
N-cadherin	<i>Neural cadherin</i>
NCID	<i>Notch Intracellular Cytoplasmic Domain</i>

NFκB	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	<i>Non Keratinizing</i>
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
PA	<i>Patologi Anatomi</i>
PAK	<i>Serine/threonine-protein Kinase</i>
PDGFR	<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>
PD-L1	<i>Programmed death ligand-1</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide-3-kinase</i>
PTCH	<i>Patched</i>
RAC	<i>Ras-related C3 Botulinum Toxin Substrate</i>
RhoA	<i>Ras Homolog Gene Family member A</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROCK	<i>Rho-associated, coiled-coil Containing Protein Kinase</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RTK	<i>Receptor Tyrosine Kinase</i>
RT-qPCR	<i>Reverse Transcription-quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
SCC	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
shRNA	<i>short hairpin RNA</i>
SMO	<i>Smoothed</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
SUFU	<i>Suppressor of Fused Homolog</i>
TCF	<i>T-cell Factor</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
THT-KL	<i>Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher</i>
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
URJ	<i>Unit Rawat Jalan</i>
VBM	<i>Vascular Basement Membrane</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
YAP	<i>Yes-associated Protein</i>
ZO1	<i>Zona Occluden-1</i>