

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan keganasan kulit non melanoma yang tersering di dunia dengan proporsi 70% diantara seluruh keganasan kulit.¹ Insiden KSB di dunia diperkirakan sebanyak 4 juta pada tahun 2019.² Insiden KSB lebih tinggi pada ras kulit putih, dengan jumlah terbanyak di Australia, diikuti oleh Amerika Serikat dan Eropa, serta terendah di Afrika. Angka kejadian rata-rata di Australia yakni 1193 sedangkan di Amerika Serikat sekitar 576 per 100.000 penduduk per tahun.³ Data estimasi di daerah Asia timur dan Amerika latin memperlihatkan peningkatan kasus yang signifikan yang biasanya dianggap sebagai daerah dengan insiden rendah.² Data penelitian KSB di Indonesia masih sedikit. Data di Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2014-2017 mendapatkan 176 kasus KSB yang merupakan 69% dari keseluruhan keganasan kulit.⁴

Kejadian KSB di dunia cenderung meningkat mengikuti usia, namun terdapat bukti adanya peningkatan kasus yang cepat pada usia muda terutama wanita.¹³ Peningkatan insiden KSB tercatat sebesar 10% per tahun. Empat puluh sampai lima puluh persen pasien dengan keganasan primer KSB berkemungkinan besar akan berkembang menjadi satu atau lebih KSB dalam waktu 5 tahun.⁵ Kemajuan yang cukup untuk KSB telah dicapai dalam hal diagnostik dan pilihan pengobatannya, akan tetapi varian KSB yang berulang, agresif dan metastasis masih menimbulkan tantangan yang signifikan.⁶

Karsinoma sel basal jarang berhubungan dengan prognosis yang fatal dimana angka kematian rendah dan jarang bermetastasis, namun sering ditemukan KSB yang invasif lokal dan memiliki pertumbuhan yang destruktif serta rekuren setelah pengobatan.⁶ Angka rekurensi KSB ditemukan bervariasi pada beberapa literatur yakni antara 10-67 % dengan kejadian rekurensi terjadi sebanyak 65% pada 5 tahun pertama.^{6,7} Insiden rekurensi hanya 0,7- 5% pada kelompok lesi risiko rendah. Data insiden rekurensi pada sebuah studi di Indonesia didapatkan sebesar 19%.⁸ Faktor prognostik KSB mengacu kepada risiko rekurensi dan belum ada sistem *staging* khusus untuk KSB yang diterapkan secara formal.³ Faktor risiko rekurensi dari KSB adalah lokasi dan ukuran tumor, batas sayatan, subtipe histopatologi, immunosupresi, dan invasi perineural.⁹

Terdapat sepuluh subtipe histopatologik dari KSB yang dikelompokkan berdasarkan risiko rekurensi menjadi kelompok risiko rendah dan kelompok risiko tinggi. KSB tipe nodular, superfisial, berpigmen, fibroepitelial dan infundibulokistik tergolong kategori risiko rendah, sedangkan KSB mikronodular, infiltratif, morfeik, dan basoskuamosa tergolong risiko tinggi.³ Subtipe terbanyak adalah KSB nodular yaitu sebanyak 30-50% dari keseluruhan KSB, diikuti oleh tipe superfisial 15-30%.³ Studi mendapatkan bahwa angka rekurensi setelah eksisi lokal pada subtipe morfeik 15,5%, basoskuamous 12-51%, serta pada subtipe nodular (3,5%).⁷ Subtipe campuran juga banyak ditemukan dan memiliki angka rekurensi yang tinggi.^{6,10} Namun, mekanisme penyebab dari perbedaan agresifitas atau kecenderungan rekurensi berbagai subtipe KSB ini belum dipahami.¹¹

Karsinoma sel basal merupakan keganasan epitel yang *stromal-dependent*. Peranan faktor stroma peritumoral pada perkembangan KSB dibuktikan dengan fakta bahwa autotransplantasi KSB hanya berhasil apabila mengikutsertakan stroma jaringan ikatnya.¹² Stroma jaringan ikat pada KSB berkembang bersama dengan tumor dan tersusun dalam bundel paralel di sekitar massa tumor sehingga tampaknya ada hubungan timbal balik antara parenkim tumor dan stroma.¹ Rendahnya insiden metastase mungkin terkait dengan ketergantungan karsinoma sel basal pada stroma. Beberapa penelitian mencatat perubahan pada stroma dari KSB dengan hasil yang beragam, diantaranya memberikan penjelasan untuk agresivitas atau varian tertentu dari KSB. Stroma fibromiksoid umumnya ditemukan pada KSB risiko rendah dan stroma fibrotik ditemukan pada risiko tinggi.^{1,11-15}

Salah satu komponen sel stroma tumor yakni fibroblas yang dikenal dengan *Cancer associated fibroblast* (CAF), telah terbukti berperan dalam pertumbuhan, progresi dan invasi tumor.¹⁶ Peranan ini dilakukan melalui produksi komponen matriks ekstra selular dan berbagai sitokin serta faktor pertumbuhan yang meningkatkan progresi sel tumor.¹⁷ Sel CAF memproduksi serat kolagen dan fibronektin untuk membentuk stroma fibrotik disekitar sel kanker sehingga dapat memicu pertumbuhan tumor serta berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada banyak karsinoma.¹⁸⁻²¹ Fibroblas ini juga memproduksi asam hialuronan yang menyebabkan adanya perubahan miksoid pada stroma karsinoma payudara *triple negative*, kolorektal, karsinoma skuamosa dan pankreas yang juga memberikan prognosis berbeda.^{16,22-25} Studi pada KSB juga mendapatkan bahwa sel tumor

memiliki ikatan silang dengan CAF dan didapatkan adanya *remodelling* matriks ekstra selular, namun peranannya pada KSB belum diteliti secara detail^{17,26}

Fibroblas pada stroma KSB dapat mempengaruhi biologi sel tumor sehingga memberikan pola pertumbuhan yang berbeda.²⁷ Fibroblas yang teraktivasi (CAF) ini dapat mensekresi ligan *hedgehog* (Hh) yang kemudian melalui mekanisme parakrin mengaktifasi pensinyalan Hh.^{6,28} Jalur *Transforming growth factor-beta* (TGF- β) yang diaktifkan oleh CAF, mampu meningkatkan pertumbuhan KSB dengan berikatan silang dengan jalur *Hedgehog* (Hh) melalui peningkatan ekspresi Gli.²⁹ Hal ini memberikan peluang untuk mempelajari peranan CAF sebagai penyebab perubahan morfologi sel KSB.

Keberadaan CAF pada kanker dikenali dengan marka yang sangat heterogen berdasarkan origin dan jenis kanker. Hal ini merupakan prediktor yang efektif untuk rekurensi dan menjadi faktor prognostik signifikan pada berbagai jenis kanker.^{20,30-33} Pada karsinoma urothelial dan payudara, peningkatan ekspresi CAF dengan marka *Fibroblast activation protein* (FAP) dan *Platelet derived growth factor beta* (PDGF β) berkaitan dengan penurunan survival, sementara CAF dengan marka *Alpha-smooth muscle actin* (α -SMA) berkorelasi dengan *grade* histopatologi pada kolangiokarsinoma. Ekspresi CAF yang berbeda didapatkan antara KSB dengan keganasan kulit lainnya yang merupakan hal penting dalam pembentukan lingkungan mikrotumor.²⁶

Alpha-smooth muscle actin (α -SMA) merupakan marka yang tersering untuk semua asal CAFs yang mempengaruhi kontraktilitas, integritas dan struktur sel.^{34,35} Protein α -SMA terkenal karena perannya dalam penyembuhan luka, yang

merupakan salah satu penyebab utama kontraktilitas miofibroblas, melalui bundel mikrofilamen dan regulasi *stress fiber*.³⁶ Ekspresi α -SMA merupakan penanda fenotipe miofibroblas dari CAF. Studi menemukan bahwa CAF dengan biomarka α -SMA terekspresi tinggi pada KSB varian yang agresif maupun rekuren.^{6,37,38} Namun, studi lain tidak mendapatkan ekspresi α -SMA pada KSB.²⁶ Identifikasi CAF dengan marka α -SMA ini mungkin juga berguna untuk penanda prognosis baru dari KSB.

Faktor lain yang mungkin berperan dalam invasi KSB yakni gangguan adhesi antara sel dengan matriks ekstraselular.³⁸ Salah satu komponen adhesi adalah *epithelial cell Adhesion molecule* (EpCAM) yang merupakan glikoprotein transmembran.^{3,39-41} Protein EpCAM dikenal berperan dalam adhesi sel, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel kanker. Peranan EpCAM terjadi melalui ko-ekspresi dengan molekul adhesi lain seperti E-cadherin dan claudin, mendorong transkripsi gen pertumbuhan dan *epithelial mesenchymal transition* (EMT). Protein EpCAM terkenal dengan sifat bifasik dalam hal adhesi sel kanker, sehingga dapat berperan memicu maupun mengurangi adhesi sel.^{38,42,43} Protein EpCAM memiliki antibodi monoklonal BerEp4 yang telah dikenal sebagai marka yang sensitif pada KSB.^{3,39-41}

Ekspresi dan nilai prognostik EpCAM ditemukan bervariasi antara berbagai tipe sel kanker dan organ.⁴⁴ Pada karsinoma tiroid, *renal clear cell*, dan karsinoma sel skuamosa kepala dan leher, ekspresi EpCAM berhubungan dengan peningkatan *survival*, sedangkan pada karsinoma pankreas, kandung kemih, kandung empedu, gaster dan nasofaring, ekspresi EpCAM menurunkan

survival.^{42,43,45,46} Ekspresi EpCAM juga berhubungan dengan subtipe histopatologi pada beberapa jenis karsinoma diantaranya ovarium, tiroid dan payudara.⁴³ Studi oleh Gaiser et al. mengungkapkan bahwa EpCAM mungkin berperan dalam agresifitas KSB, sedangkan studi lainnya mendapatkan ekspresi EpCAM yang tidak berbeda secara signifikan diantara subtipe KSB.^{38,47}

Berdasarkan uraian diatas, tentang pentingnya peran ekspresi protein α -SMA dan EpCAM dalam patogenesis yang mempengaruhi prognosis, dan masih terdapat hasil yang bervariasi tentang ekspresi dan korelasinya dengan subtipe KSB, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi α -SMA dan EpCAM dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan ekspresi α -SMA dan EpCAM dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi α -SMA dan EpCAM dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologi berdasarkan usia, jenis kelamin, area lokasi tumor, kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi KSB dan invasi perineural.

2. Mengetahui hubungan antara ekspresi α -SMA dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi EpCAM dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah wawasan dan pengalaman tentang penilaian hubungan ekspresi α -SMA dan EpCAM dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi α -SMA dan EpCAM pada kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai hubungan ekspresi α -SMA dan EpCAM dengan kelompok risiko rekurensi berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal di dua sentra laboratorium patologi anatomik di Padang.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam menentukan patomekanisme perbedaan risiko rekurensi dan prognosis berdasarkan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.

