

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kelompok tumor ganas kulit yang ditandai dengan adanya sel-sel basaloid (sel germinatif) yang tersusun dalam bentuk lobulus, kolom, pita atau tali (Kossard *et al.*, 2006). Karsinoma sel basal merupakan keganasan kulit tersering pada manusia, menempati kira-kira 70% dari semua keganasan kulit (Weedon *et al.*, 2010).

Karsinoma sel basal terutama terdapat pada ras Kaukasian dan biasanya terjadi pada lansia, dengan rasio laki-laki berbanding perempuan 2:1,1 (Kossard *et al.*, 2006; Yahya *et al.*, 2012). Sejak tahun 1960 sampai 2009, insiden KSB pada populasi Kaukasian meningkat 3 sampai 8 persen setiap tahunnya (Kim *et al.*, 2009). Di Amerika Serikat, terdapat 500.000 kasus KSB baru pada tahun 1996, di tahun 2002 meningkat menjadi 900.000 dan 1.000.000 pada tahun 2005 (Chinem *et al.*, 2011). Insiden KSB di Asia masih rendah, antara lain di Jepang (0,131%), Korea (0,048%) dan Taiwan (0,015%) (Chen *et al.*, 2006).

Data histopatologik Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRKIAPI) dan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011, tumor ganas kulit menempati urutan ke-4 dari 10 tumor ganas primer tersering pada laki-laki dan urutan ke-6 dari 10 tumor ganas primer tersering pada perempuan. Data BRKIAPI cabang Padang tahun 2011 mencatat tumor ganas kulit menempati urutan pertama dari 10 tumor ganas primer tersering pada laki-laki dan urutan ke-5 dari 10 tumor ganas primer tersering pada perempuan. Dari data ini didapatkan insiden terbanyak tumor ganas kulit adalah KSB (49%), kemudian diikuti dengan karsinomas sel skuamosa (44%), dan melanoma maligna (7%) (Badan Registrasi Kanker, 2011).

Data epidemiologi KSB di Indonesia belum banyak dipublikasikan. Tiga penelitian epidemiologi KSB yang dilakukan di Palembang pada tahun 2000, 2008 dan 2011, dengan angka insiden berturut-turut 0,042%, 0,11% dan 0,30% dari tumor ganas kulit. Angka tersebut menunjukkan adanya peningkatan insiden KSB di Indonesia, walaupun belum merupakan data nasional (Yahya *et al.*, 2012).

Penelitian epidemiologi KSB yang dilakukan di Bagian Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada tahun 2004 dan 2011, dengan angka insiden KSB berturut-turut 39,9% dan 42,5% dari tumor ganas kulit (Asri & Lestari, 2012). Penelitian Yenny & Sari (2014) di RS Dr. M.Djamil Padang periode Januari 2012 - Maret 2014, insiden tumor ganas kulit di Sub Bagian Poli Kulit dan Kelamin menunjukkan insiden terbanyak KSB (76,9%), kemudian diikuti dengan karsinoma sel skuamosa (15,4%) dan melanoma maligna (7,7%).

Karsinoma sel basal umumnya tumbuh lambat dan jarang bernetastasis, namun sangat ditakuti karena kemampuannya untuk destruksi lokal (Correa *et al.*, 2009; Tilli *et al.*, 2005). Tumor ini dapat menyebabkan invasi lokal dan kambuh setelah dilakukan terapi sehingga menyebabkan angka kesakitan yang signifikan (Carucci *et al.*, 2008; Kossard *et al.*, 2006). Kekambuhan KSB relatif sering ditemukan pada praktek sehari-hari dermatologis (Bartos *et al.*, 2012). Menurut Selim *et al* (2009) *five years recurrence rate* dari KSB sekitar 10 %, dimana 2/3 nya terjadi pada 3 tahun pertama sesudah terapi.

Invasi lokal merupakan masalah penting pada KSB, karena kemampuannya tumbuh *silent* secara cepat ke jaringan didekatnya (Tuzun *et al.*, 2011). Beberapa studi menunjukkan invasi lokal dan kekambuhan KSB berhubungan dengan pertumbuhan agresif sel tumor dan stroma yang mengelilinginya (Bartos *et al.*, 2012; Miller *et al.*, 2008; Tuzun *et al.*, 2011).

Gambaran histopatologik dan klasifikasi KSB penting untuk menentukan varian KSB. Klasifikasi KSB bergantung pada pola pertumbuhan yang dapat menggambarkan perilaku dari tumor ini. Pola pertumbuhan tumor menjadi penanda prognostik dari perangai biologi dan menjadi penentu tatalaksana (Crowson, 2006), sehingga pola pertumbuhan dari KSB harus dinyatakan dalam laporan diagnosis patologi (Kossard *et al.*, 2006). Klasifikasi berdasarkan pola pertumbuhan menurut WHO 2006 terdiri atas delapan varian besar yaitu superfisial, nodular, mikronodular, infiltratif, fibroepitelial, metatipikal/ basoskuamous, diferensiasi adneksa, keratotik dan lima varian lain seperti kistik, adenoid, infundibulokistik, *pigmented*, sklerosing/morfeaformis. Karsinoma sel basal varian infiltratif kadang-kadang menyerupai sklerosing/morfeaformis, sehingga kedua varian ini dijadikan satu (Kossard *et al.*, 2006). Hampir sebagian besar peneliti berpendapat gambaran histopatologik varian KSB berdasarkan pola pertumbuhan mempunyai hubungan dengan disregulasi biologi molekuler dan prognosis (Tilli *et al.*, 2005).

Berdasarkan pola pertumbuhan KSB digolongkan atas KSB risiko tinggi/agresif dan KSB risiko rendah/non-agresif (Vantuchova & Curik, 2006). Karsinoma sel basal agresif berisiko tinggi, bersifat invasi lokal, mudah mengalami kekambuhan setempat/lokal dengan kisaran 12%. Secara histopatologik yang termasuk KSB agresif adalah varian mikronodular, infiltratif, sklerosing/morfeaformis dan metatipikal/basoskuamous. Berbeda dengan KSB non agresif berisiko rendah, bersifat non invasi, dengan bedah eksisi memberikan hasil yang memuaskan dan prognosis baik. Secara histopatologik yang termasuk KSB non agresif adalah varian nodular, kistik, adenoid, KSB dengan diferensiasi adneksa, superfisial dan *pigmented*. (Kossard *et al.*, 2006; Slater & Walsh, 2014; Vantuchova & Curik, 2006; Wysocka *et al.*, 2012).

Berdasarkan pemeriksaan histopatologik KSB agresif cenderung kambuh, meningkat dengan cepat kisaran 65% (Adegboyega *et al.*, 2010). Ada hubungan yang kuat secara signifikan antara KSB agresif dengan invasi dan infiltratif ke jaringan sekitarnya. Secara klinis akan meningkatkan morbiditas dengan prognosis yang buruk (Walling *et al.*, 2004).

Sampai saat ini bagaimana mekanisme pertumbuhan dan perkembangan KSB masih menjadi kontroversi dan perdebatan yang panjang. Berbagai penelitian faktor risiko dihubungkan dengan agresifitas KSB, baik faktor risiko intrinsik maupun faktor risiko ekstrinsik. Faktor risiko intrinsik adalah genetik, usia, ras dan jenis kelamin, sedangkan faktor risiko ekstrinsik adalah sinar UV, radiasi ionisasi, bahan-bahan karsinogenik dan trauma mekanis kulit (Carucci *et al.*, 2008; Martinez *et al.*, 2006).

Faktor-faktor tersebut diatas menyebabkan terjadinya kerusakan pada tingkat DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*). Jika tubuh tidak berhasil memperbaikinya maka akan terjadi mutasi pada gen-gen DNA tersebut. Mutasi DNA akan menyebabkan beberapa perubahan pada tubuh, yaitu pengaktifan onkogen yang berakibat terjadinya gangguan pada faktor pertumbuhan sehingga menyebabkan terjadinya disregulasi siklus sel dan merangsang sel untuk berproliferasi. Gangguan pada *gene supressor* menyebabkan gen tidak dapat menjalankan fungsinya sebagai pengendali pertumbuhan. Hal ini juga disebabkan karena adanya perubahan pada pengaturan apoptosis. Akibat dari perubahan tersebut diatas maka pada tubuh akan terjadi proliferasi sel yang tidak terkontrol yang menyebabkan pertumbuhan sel tumor dan pada akhirnya lama kelamaan sel tumor tersebut akan menjadi tumor ganas (Robbin *et al.*, 2010). Pada KSB terdapat hubungan antara aktifitas proliferasi sel tumor dengan stroma yang mengelilinginya (Tuzun *et al.*, 2011).

Proliferasi sel merupakan kunci utama progresi tumor. Dua penanda proliferasi sel yang sering digunakan untuk melihat proliferasi sel tumor yaitu *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) dan Ki-67. *Proliferating cell nuclear antigen* digunakan sebagai penanda proliferasi sel, karena ekspresi PCNA meningkat pada kanker kulit yang berhubungan dengan sinar UV. Ekspresi PCNA positif pada semua inti sel KSB, dengan intensitas yang bervariasi, tetapi tidak signifikan untuk membedakan KSB agresif atau non agresif. Ki-67 juga digunakan sebagai penanda proliferasi sel. Ekspresi Ki-67 positif pada semua inti sel KSB dengan intensitas yang bervariasi. Intensitas Ki-67 lebih tinggi pada KSB agresif dibandingkan non agresif (Selim *et al.*, 2009). Beberapa peneliti berpendapat Ki-67 adalah penanda proliferasi yang lebih baik untuk membedakan KSB agresif dan non agresif dibandingkan PCNA (Correa *et al.*, 2009; Mateoiu *et al.*, 2011; Selim *et al.*, 2009).

Ki-67 merupakan salah satu penanda tumor yang mudah dan dapat dipercaya untuk memperkirakan proliferasi sel (Selim *et al.*, 2009). Karakteristik dari Ki-67 ini secara umum diekspresikan pada sel-sel yang sedang berproliferasi dan tidak pada sel-sel yang istirahat (Cernea *et al.*, 2005). Ki-67 dilepaskan oleh sel-sel yang membelah secara aktif dan memberi petunjuk tentang aktivitas pertumbuhan dan progresivitas tumor sehingga dapat menentukan prognosis dan sebagai dasar terapi yang lebih tepat (Correa *et al.*, 2009; Scholzen, 2000).

Pemeriksaan imunohistokimia mendeteksi ekspresi Ki-67 yang menunjukkan peningkatan jumlah proliferasi sel tumor ganas. Beberapa peneliti menganalisa nilai prognostik dari Ki-67 dan menyimpulkan Ki-67 penting untuk membedakan tipe dari sel tumor ganas, tetapi hasil ini masih kontroversi (Cernea *et al.*, 2005).

Penelitian Healey *et al.* (1995) menjelaskan hubungan antara Ki-67 dengan proliferasi sel dan varian histopatologik dari KSB primer ataupun rekuren. Penelitian ini menunjukkan

bahwa KSB primer memiliki tingkat proliferasi tinggi yang diekspresikan dengan Ki-67, tetapi tidak ada korelasi antara varian histopatologik KSB dengan ekspresi Ki-67. Penelitian Selim *et al.* (2009) dan Khodaeiani *et al.* (2013) mendapatkan ekspresi Ki-67 yang tinggi pada KSB agresif dan KSB yang mengalami kekambuhan. Berbeda dengan penelitian Kramer *et al.* (2014) dimana tidak terdapat hubungan yang kuat antara proliferasi sel dengan varian histopatologik KSB agresif.

Sampai saat ini belum diketahui peranan biologi molekuler dalam memprediksi agresifitas KSB. Diperlukan suatu penanda biologi molekuler untuk menentukan kemampuan invasi dan destruksi KSB.

Jaringan tumor ganas memiliki dua komponen yaitu sel tumor dan stroma. Pada KSB stroma berproliferasi bersama dengan sel tumor. Sepertinya ada hubungan yang saling menguntungkan antara sel tumor dan stromanya (Pirici, 2011).

Sel-sel tumor berhubungan dengan stroma peritumoral. Stroma peritumoral ini berperan penting, namun masih sedikit pengetahuan tentang peranannya dalam pertumbuhan, invasi lokal, kekambuhan dan metastasis tumor. Stroma peritumoral tersusun atas fibroblast yang mengalami desmoplasia, sel-sel radang dan pembuluh darah yang saling terkait dalam komunikasi yang kompleks dengan tumor yang sedang berkembang. Komunikasi ini sebagian besar diperantarai oleh faktor parakrin yang larut (Lesackand Naugler, 2012).

Sel tumor ganas tidak hanya merusak matriks ekstraselular yang telah ada, tetapi invasi dari sel-sel tumor ganas juga menginduksi pembentukan matriks baru dengan mengaktifkan sel stromal peritumoral yang disebut dengan reaksi desmoplasia stromal (RDS). Reaksi desmoplasia stromal pada stroma juxtatumoral mengandung miofibroblast yang berproliferasi, sel-sel radang dan sisa komponen parenkimal atrofik yang terperangkap dari organ yang diinvasi dan juga

adanya neovaskularisasi. Respon desmoplasia stroma merupakan salah satu penanda diagnosis dari tumor yang invasi. Stroma ini merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara sel tumor dan jaringan disekitarnya (Horn *et al.*, 2006). Selain itu desmoplasia yang nyata ditemukan berhubungan dengan agresifitas tumor ganas (Wernicke *et al.*, 2011).

Menurut Ueno *et al.* (2004) dalam beberapa peneliti berpendapat lain bahwa respon desmoplasia membatasi agresifitas tumor. Hal ini bertentangan dengan konsep yang menyatakan bahwa tumor yang menimbulkan reaksi desmoplasia yang hebat akan berperangai lebih agresif dibandingkan dengan yang kurang menimbulkan respon desmoplasia (Ueno *et al.*, 2004). Selain itu, stroma yang diinduksi oleh sel tumor mengalami modifikasi histologi yang dapat dinilai oleh seorang patolog yaitu perubahan miksoid stromal, infiltrasi limfosit pada tumor dan desmoplasia (Wernicke *et al.*, 2011).

Reaksi stroma pada KSB cenderung sklerotik/desmoplasia dibandingkan fibroblastik/miksoid. Reaksi KSB dengan jaringan penyambung ini dapat dikenali dengan baik, tapi tidak dapat dimengerti. Stroma ini merupakan salah satu karakteristik dasar dari KSB (Miller *et al.*, 2008). Sampai saat ini tipe stroma peritumoral yang mempengaruhi agresifitas KSB juga masih menjadi kontroversi.

Beberapa pewarnaan histokimia dapat membedakan tipe dari stroma peritumoral ini. *Von Gieson* dan *Alcian blue* adalah pewarnaan yang sering dipakai oleh beberapa peneliti untuk membedakan tipe stroma peritumoral (Brancroft, 2008).

Desmoplasia yang berhubungan dengan tumor ditandai dengan matriks ekstraselular yang di modifikasi sebagai kolagen (Robbin *et al.*, 2010). Kolagen merupakan protein yang berperan dalam perjalanan KSB. *Von Gieson* lebih selektif untuk pewarnaan kolagen dibandingkan

pewarnaan histokimia lainnya. *Von Gieson* dapat menentukan reaksi desmoplasia, dimana stroma berwarna kemerahan disekitar sel tumor (Bancroft, 2008).

Perubahan mikroid stroma adalah matriks reaktif yang tersusun atas material yang dapat terpulask dengan pulaskan *Alcian blue* dan stroma ini dapat terlihat di antara serat kolagen. Komponen utama dari matriks mikroid ini adalah *hyaluronan* yang sintesis nya dipengaruhi oleh interaksi sel tumor ganas dengan fibroblast pada stroma. Pada pulaskan *Alcian blue* stroma berwarna kebiruan disekitar sel tumor (Bancroft, 2008; Wernicke *et al.*, 2011).

Berdasarkan latar belakang tersebut dan belum adanya penelitian tentang hubungan ekspresi Ki-67 dan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatogik KSB dibagian Patologi anatomik yang berada diwilayah Sumatera Barat, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian adalah “apakah terdapat hubungan ekspresi Ki-67 dan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB?”.

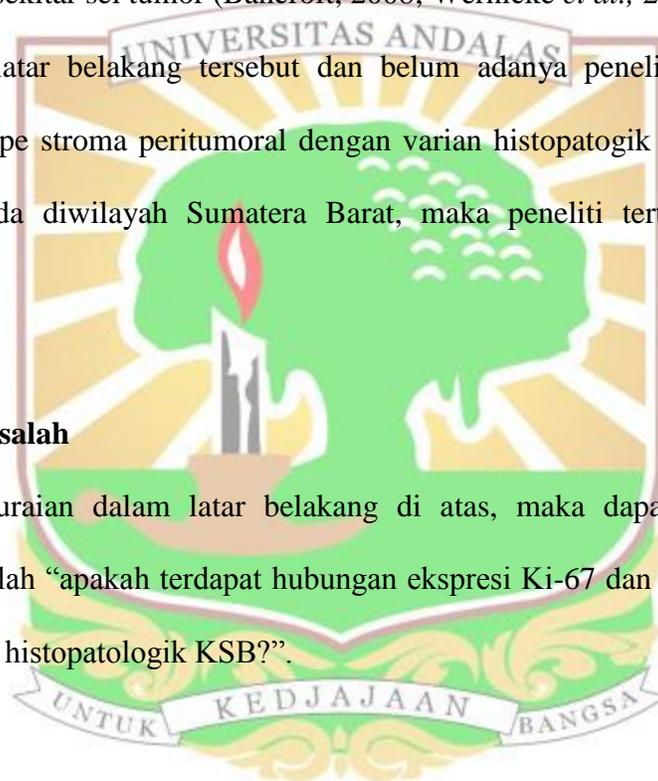
1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan ekspresi Ki-67 dan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik umum dan varian histopatologik KSB.



2. Mengetahui hubungan ekspresi Ki-67 dengan varian histopatologik KSB.
3. Mengetahui hubungan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk institusi

Menjadi data dasar hasil penelitian KSB di Bagian Patologi Anatomik yang berada di wilayah Sumatera Barat.

1.4.3 Manfaat untuk klinisi

Menjadi salah satu masukan bagi klinisi dalam menentukan prognosis.

1.4.2 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Menambah ilmu pengetahuan mengenai hubungan ekspresi Ki-67 dan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB dan menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai KSB.

