

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma adenoid kistik merupakan keganasan kelenjar liur yang meliputi 10 % dari keganasan kelenjar liur dan 1 % dari keganasan daerah kepala dan leher. Neoplasma ini dikarakteristikan dengan pertumbuhan yang lambat, progresif, sering nyeri karena cenderung menginvasi perineural, rekurensi lokal serta bermetastasis jauh sehingga dianggap sebagai tumor yang berpotensi destruksi dan tidak dapat diprediksi. Adanya rekurensi lokal dan metastasis jauh sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk.^{1,2}

Insiden karsinoma adenoid kistik dilaporkan sekitar 2 kasus per 100.000 populasi/tahun di Amerika Serikat. Rata-rata usia penderita karsinoma adenoid kistik saat didiagnosis adalah 57 tahun. Tidak ada kecenderungan etnis pada tumor ini. Rasio perempuan : laki-laki adalah 1,5 : 1.³ Siregar RAA *et al.* (2020) di Medan-Sumatera Utara melakukan penelitian mengenai profil penderita karsinoma adenoid kistik kelenjar liur. Pada penelitian tersebut ditemukan karsinoma adenoid kistik dengan usia termuda 17 tahun, usia tertua 72 tahun dan rerata usia adalah 46,3 tahun. Penderita tumor ini paling banyak ditemukan pada perempuan (60%).⁴

Karsinoma adenoid kistik merupakan tumor kelenjar liur ganas yang terdiri atas kelompok sel yang heterogen dengan gambaran histopatologis dan perilaku biologis yang berbeda. Karsinoma adenoid kistik dapat terjadi pada kelenjar liur mayor dan kelenjar liur minor.¹ Karsinoma adenoid kistik terdiri dari sel epitel (luminal) dan sel mioepitel (abluminal) yang tersusun dalam pola pertumbuhan yang heterogen. Ada tiga pola pertumbuhan tumor ini yaitu tubular, kribriform dan solid.⁵

Grade karsinoma adenoid kistik dinilai berdasarkan persentase komponen solid. *Grade 1* adalah pertumbuhan dengan struktur tubular dan kribriform tanpa komponen padat. *Grade 2* adalah komponen kribriform atau <30% komponen padat. *Grade 3* adalah $\geq 30\%$ komponen padat. Pola pertumbuhan solid digolongkan dalam kelompok *high grade* dengan prognosis yang buruk, sedangkan pola tubular dan kribriform merupakan kelompok *low grade*.⁵

Karsinoma adenoid kistik ditandai dengan pertumbuhan dan perkembangan tumor yang lambat tetapi sering bersifat progresif. Hasil penelitian De Morais *et al.* (2020) menunjukkan bahwa klinis, pola histopatologis, invasi perineural dan status *surgical margin* dari karsinoma adenoid kistik merupakan prediktor prognostik penting yang berpengaruh pada hasil klinis pasien. Analisis terperinci mengenai hubungan antara parameter klinis-patologis dan prognosis dapat membantu para klinisi dengan perencanaan pengobatan kanker dan manajemen pasien yang memadai, mempertimbangkan agresifitas karsinoma adenoid kistik jangka panjang, serta tindak lanjut pasien yang ketat untuk mengidentifikasi kemungkinan rekurensi.¹

Kegagalan terapi untuk karsinoma adenoid kistik banyak dikaitkan dengan adanya invasi perineural yang sering terjadi bahkan pada tahap awal penyakit. Tingginya angka kejadian invasi perineural dan metastasis jauh merupakan penyebab umum terjadinya kegagalan terapi. Karsinoma adenoid kistik dengan tingkat rekurensi yang tinggi dan metastasis jauh memerlukan terapi sistemik dan/atau lokal yang efektif untuk mengendalikan penyakit. Tetapi saat ini belum ditemukan rejimen terapi yang sesuai untuk karsinoma adenoid kistik rekuren ataupun metastasis.^{6,7}

Invasi perineural paling rentan terjadi pada karsinoma adenoid kistik. Prognosis pasien dan penilaian stadium tumor berkaitan erat dengan adanya penyebaran perineural. Faktor-faktor yang berkontribusi pada mekanisme terjadinya kerusakan *blood-nerve barrier* oleh tumor dan infiltrasi tumor ke serabut saraf pada lingkungan mikro tumor telah menarik perhatian dalam bidang penelitian. Penelitian mengenai invasi perineural ini masih jarang dilakukan pada karsinoma adenoid kistik karena beberapa keterbatasan dalam penelitian sebelumnya meliputi ukuran sampel yang kecil, periode *follow-up* yang relatif singkat, gambaran histopatologis yang beragam, bervariasinya sampel kelenjar liur, dan pelaporan invasi perineural yang tidak memadai. Perubahan genomik juga dilaporkan mempengaruhi invasi perineural. Invasi perineural erat kaitannya dengan rekurensi, *survival*, dan kualitas hidup pasien.⁸

Jaringan karsinoma adenoid kistik yang *fragmented* dan ukuran kecil sangat sulit untuk menentukan batas sayatan. Hal ini disebabkan karena pertumbuhan karsinoma adenoid kistik yang infiltratif sehingga merupakan salah satu faktor penyulit dalam operasi pengangkatan tumor.⁵

Mesenchymal stem cell (MSC) adalah salah satu komponen penting dari lingkungan mikro tumor. *Mesenchymal stem cell* merupakan sel dengan karakteristik yang unik, mampu memperbaharui diri, dan memiliki potensi berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. Meskipun sejumlah penelitian telah melaporkan efek terapi berbasis MSC dalam mengobati berbagai penyakit, tetapi kontribusi terhadap terapi kanker masih kontroversial. Perilaku MSC ditentukan oleh interaksi antara gen transkripsi intrinsik dan faktor lingkungan ekstrinsik.^{9,10}

Mesenchymal stem cell adalah subset sel non-hematopoietik dari *adult stem cell* yang berasal dari *mesoderm*. Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, tidak hanya sel-sel *mesoderm-lineage* (sel kondrosit, osteosit, adiposit), tetapi juga sel *ectoderm* dan sel *endoderm*. *Mesenchymal stem cell* ini hampir terdapat di seluruh jaringan tubuh.¹¹

Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa MSC bersifat *multipotent* dan mampu berdiferensiasi menjadi sel garis keturunan *mesoderm*, *ectoderm*, dan *endoderm*. Plastisitas MSC dan kapasitas pembaharuan dirinya membuat sel-sel ini menjadi target terapi yang menjanjikan untuk berbagai penyakit termasuk pengobatan kanker dan regenerasi jaringan. *Mesenchymal stem cell* menawarkan potensi besar di bidang kedokteran, namun sel-sel tersebut juga mempunyai potensi yang berbahaya karena kemampuannya berdiferensiasi menjadi *Cancer-associated Fibroblast* (CAF) yang mendukung pertumbuhan tumor dan resistensi apoptosis melalui sekresinya.⁹ *Mesenchymal stem cell* mempunyai kemampuan untuk *self-renewal* dan *multilineage differentiation* menjadi *mesoderm-lineage* (kondrosit, osteosit, adiposit), sel ektoderm dan sel endoderm.¹¹

Pengetahuan terbaru mengemukakan bahwa karsinoma adenoid kistik mempunyai gen *neural crest stem cell* yaitu SOX10 yang ditemukan pada lebih dari 90% karsinoma adenoid kistik. Gen ini dapat mendorong jalur onkogenik pada banyak kanker yang diperkirakan berasal dari *neural crest* seperti karsinoma

adenoid kistik, glioblastoma, neuroblastoma, melanoma, dan *basal-like breast carcinoma*.¹²

Adanya properti *neural crest stem cell* pada karsinoma adenoid kistik diperkirakan dapat meningkatkan kejadian invasi perineural melalui *Schwann cell-like differentiation*. Penelitian yang dilakukan oleh Chun Shan *et al.* mengemukakan bahwa sel Schwann dapat memicu proses *epithelial mesenchymal transtition* (EMT) sel karsinoma adenoid kistik menjadi *Schwann cell-like differentiation* sehingga dapat meningkatkan invasi perineural.¹³

Pertumbuhan lokal karsinoma adenoid kistik yang lambat, invasi perineural, metastasis regional sporadik dan metastasis jauh yang progresif merupakan karakteristik klasik dari tumor ini. Meskipun, korelasi antara gejala klinis dan derajat histopatologi telah digunakan tetapi faktor risiko dan prognosis karsinoma adenoid kistik masih belum teridentifikasi dengan jelas. Identifikasi molekul biologis dan prediktor klinis-patologik untuk kekambuhan dan kelangsungan hidup diperlukan untuk memaksimalkan hasil pengobatan.¹⁴

Heterogenitas klinis dan biologis karsinoma adenoid kistik serta pemahaman yang belum lengkap mengenai patogenesis molekulernya menjadi salah satu penyebab masalah dalam kegagalan terapi dan pengembangan target terapi. Penilaian pola histopatologik untuk memprediksi luaran karsinoma adenoid kistik masih merupakan hal yang menantang dan belum dapat diandalkan sehingga diperlukan eksplorasi lebih lanjut.^{1,2,6}

Berdasarkan uraian diatas mengenai permasalahan yang dijumpai dalam praktek sehari-hari berupa ukuran sampel yang kecil dan *fragmented* sehingga menyulitkan untuk mengevaluasi faktor-faktor prediktif prognostik terkait invasi perineural. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengetahui lebih dalam mengenai karakteristik karsinoma adenoid kistik terkait dengan invasi perineural dan mengamati interaksi antara komponen lingkungan mikro tumor dan kontribusinya terhadap invasi perineural dan pola pertumbuhan. Sehingga penulis ingin mengamati hubungan ekspresi marka *neural crest* dengan invasi perineural dan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan ekspresi marka *neural crest* SOX10 dengan invasi perineural dan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi marka *neural crest* SOX10 dengan invasi perineural dan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologik karsinoma adenoid kistik kelenjar liur berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, lokasi tumor, pola pertumbuhan berdasarkan klasifikasi WHO 2017, invasi perineural dan invasi limfovaskular.
2. Mengetahui hubungan ekspresi marka *neural crest* SOX10 pada sel stroma peritumoral dengan invasi perineural karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.
3. Mengetahui hubungan ekspresi marka *neural crest* SOX10 pada sel stroma peritumoral dengan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.
4. Mengetahui hubungan ekspresi marka *neural crest* SOX10 pada sel tumor dengan invasi perineural karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.
5. Mengetahui hubungan ekspresi marka *neural crest* SOX10 pada sel tumor dengan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

1. Meningkatkan pengetahuan dan pengalaman peneliti dalam mendiagnosis dan menilai invasi perineural serta pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.
2. Menambah wawasan peneliti tentang peranan ekspresi marka *neural crest* SOX10 dalam hubungan dengan invasi perineural dan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur.
3. Meningkatkan kemampuan peneliti untuk menulis makalah ilmiah.

4. Meningkatkan wawasan klinisi tentang gambaran karakteristik klinik dan patologik karsinoma adenoid kistik kelenjar liur di Pusat Pendidikan Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2017-2022.
5. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam memahami sebagian patogenesis invasi perineural karsinoma adenoid kistik kelenjar liur, faktor prediktif agresifitas tumor dan rekurensi, pertimbangan terapi pasien dan prognosis serta pendekatan untuk target terapi kedepannya.

1.4.2 Manfaat Teoritis

1. Menjadi data epidemiologi karakteristik klinik dan patologik karsinoma adenoid kistik kelenjar liur di laboratorium Patologi Anatomik wilayah Sumatera Barat.
2. Menjadi salah satu referensi pengetahuan awal bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan ekspresi marka *neural crest* SOX10 dengan invasi perineural dan pola pertumbuhan karsinoma adenoid kistik kelenjar liur untuk pendekatan penilaian prognosis dan terapi.
3. Menjadi data dasar untuk penelitian karsinoma adenoid kistik kelenjar liur selanjutnya.

