

Hubungan Jumlah Sel Mast dengan Tampilan Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

Edi Kerina Sembiring, Delyuzar, Soekimin

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara-Medan

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker kulit non melanositik tersering adalah basalioma diikuti *squamous cell carcinoma*. *Squamous cell carcinoma* merupakan keganasan epitel skuamus. Sel mast merangsang neovaskularisasi dan angiogenesis pada beberapa tumor. Salah satu faktor utama angiogenesis pada *squamous cell carcinoma* adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan jumlah sel mast dan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada *cutaneous squamous cell carcinoma*.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan secara *cross sectional*. Sampel penelitian adalah blok parafin yang berasal dari jaringan kulit yang didiagnosis secara histopatologik sebagai *squamous cell carcinoma*. Kemudian sampel dipulas dengan imunohistokimia CD₁₁₇ (Novocastra®) untuk menilai jumlah sel mast dan VEGF (Dako®) untuk menilai angiogenesis. Ekspresi VEGF akan dianalisis dengan uji statistik *Fisher's Exact Test* untuk melihat hubungannya dengan jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma*.

Hasil

Jumlah Sel mast ≥ 15 sel sebanyak 7 kasus (23,3%). Ekspresi VEGF terekspresi positif pada 30 kasus (100%). Uji kesesuaian *Fischer's Exact Test* memiliki nilai yang tidak signifikan ($p > 0,05$).

Kesimpulan

Tidak terdapat kesesuaian hubungan jumlah sel mast dengan ekspresi VEGF dari *p-value*.

Kata kunci : sel mast, *squamous cell carcinoma*, VEGF.

ABSTRACT

Background

The most common non-melanocytic skin cancers are basalioma and *squamous cell carcinoma*. *Squamous cell carcinoma* is a malignancy of *squamous epithelium*. Mast cells stimulate neovascularization and angiogenesis in multiple tumors. One of the main factors of angiogenesis in *squamous cell carcinoma* is the *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). The aim of this study is to investigate the association between number of mast cells with the expression of VEGF of *cutaneous squamous cell carcinoma*.

Methods

This is an analytical descriptive study with *cross sectional* approach. The sample of this study are paraffin blocks of skin tissue which diagnose histopathologically as *squamous cell carcinoma*. Then the samples will be stained with immunohistochemistry CD₁₁₇ (Novocastra®) to count the number of mast cells and VEGF (Dako®) to see angiogenesis. Their expression will be analyzed with *Fisher's Exact Test* statistical analysis to investigate the association between number of mast cells with expression of VEGF of *cutaneous squamous cell carcinoma*.

Results

The number of mast cells ≥ 15 cells were 7 cases (23.3%). Expressed VEGF positive expression in 30 cases (100%). Suitability test *Fischer's Exact Test* has value not significant ($p > 0.05$).

Conclusion

There is no conformance relationship between the number of mast cells with VEGF expression of *p-value*.

Key words: *cutaneous squamous cell carcinoma*, mast cell, VEGF.

PENDAHULUAN

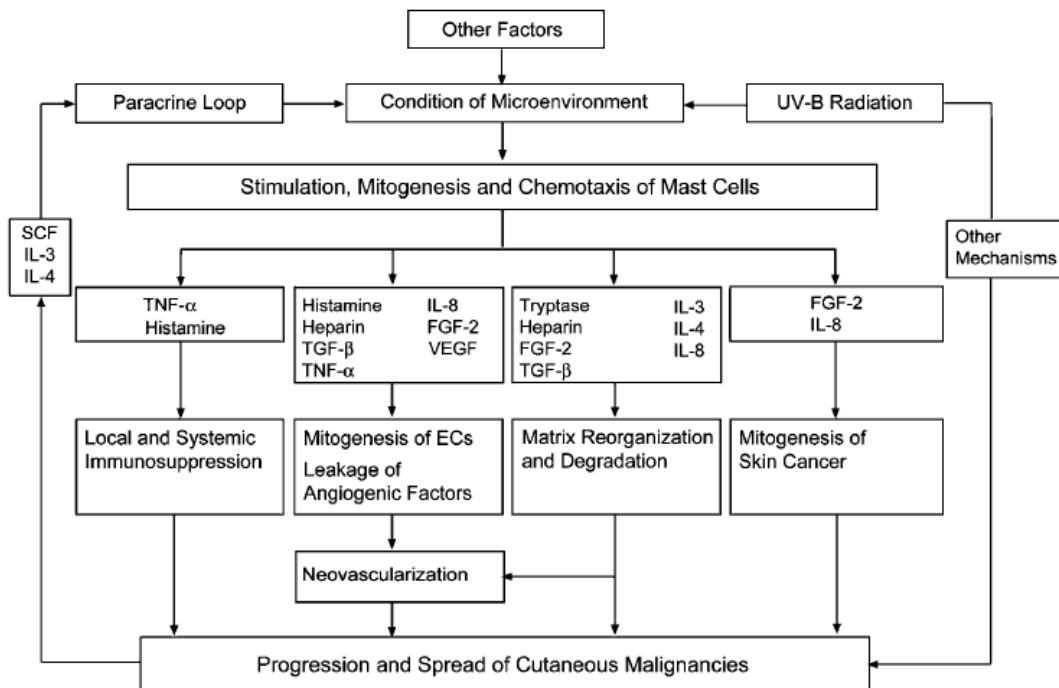
Secara garis besar keganasan kulit dapat dikelompokkan menjadi keratinositik dan melanositik. Tumor keratinositik merupakan jenis yang paling sering ditemukan, sekitar 90% dari seluruh keganasan di kulit. Di antara jenis keganasan pada kelompok keratinositik, *basal cell carcinoma* dan *squamous cell carcinoma* merupakan dua jenis tersering. *Malignant melanoma* merupakan jenis keganasan dari kelompok tumor melanositik yang paling sering dijumpai.¹

Di Amerika, sekitar 800.000 orang menderita kanker kulit setiap tahun dan 75% adalah *basal cell carcinoma*. *Squamous cell carcinoma* didapati pada 200.000 orang Amerika setiap tahun. *Malignant melanoma* merupakan kasus yang paling jarang dijumpai di antara ketiga jenis keganasan kulit, tetapi paling banyak menyebabkan kematian. Menurut WHO, sebanyak 160.000 orang menderita *malignant melanoma* setiap tahun dan sebanyak 48.000 kematian dilaporkan setiap tahun.

Di Jakarta, pada tahun 2000-2009, Poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo melaporkan 261 kasus *basal cell carcinoma*,

dikuti dengan 69 kasus *squamous cell carcinoma*, dan 22 kasus *malignant melanoma*. Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta selama tahun 2005-2007 mencatat bahwa kanker kulit non melanositik yang tersering adalah *squamous cell carcinoma* diikuti oleh *basal cell carcinoma* dan *malignant melanoma*.² *Squamous cell carcinoma* sering mengenai daerah kulit yang terpapar sinar matahari, dimana lebih sering mengenai laki-laki dengan usia lanjut di atas 60 tahun. Insidensi *squamous cell carcinoma* adalah 1 berbanding 1000 penduduk Amerika Serikat.³

Sel mast merangsang neovaskularisasi pada beberapa tumor. Pertumbuhan dan metastasis tumor tergantung pada kemampuannya untuk memperoleh pasokan darah yang baru.⁴ Sel mast mengandung berbagai faktor angiogenik seperti histamin, heparin, *transforming growth factor-β* (TGF-β), TNF-α, IL-8, *fibroblast growth factor-2* (FGF-2) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).⁵ Efek dari mediator sel mast pada pengembangan dan penyebaran keganasan kulit dimediasi melalui beberapa jalur, termasuk immunosupresi, peningkatan angiogenesis, gangguan matriks ekstraselular dan promosi mitosis sel tumor, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 1.⁶



Gambar 1. Peran sel mast dalam perkembangan dan penyebaran keganasan kulit. UV-B, *ultraviolet-B*; SCF, *stem cell factor*; IL, *interleukin*; TNF- α , *tumor necrosis factor- α* ; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; ECs, *endothelial cells*; TGF- β , *transforming growth factor- β* ; FGF-2, *fibroblast growth factor-2*.⁶

Akumulasi sel-sel mast pada tumor manusia awalnya dilaporkan oleh Paul Ehrlich. Hingga saat ini ada beberapa penelitian berkaitan dengan *tumor-associated mast cells* (TAMCs) dalam kaitannya sebagai protumorigenesis dan anti-tumorigenesis, seperti pada lesi keganasan oral, karsinoma gaster, kolon, hati, payudara, endometrium, serviks, prostat, limfoma Hodgkin, basal cell carcinoma dan lesi melanositik pada kulit.⁷ Peningkatan jumlah sel mast dari beberapa jenis tumor tidak bergantung pada infiltrasi sel-sel radang. Cohen *et al.* menemukan bahwa derajat inflamasi karsinoma sel peribasal tidak berkaitan dengan peningkatan jumlah sel mast.⁶

VEGF mengikat dua tipe III reseptor tirosin kinase pada sel endotel vaskular, Flt-1 dan KDR / Flk-1. *In vivo*, VEGF meningkatkan permeabilitas mikrovaskular dan angiogenesis, dan VEGF dianggap sebagai faktor angiogenesis tumor. Menghambat fungsi VEGF dapat menghambat angiogenesis dan menekan pertumbuhan tumor *in vivo*, dan baru-baru ini dilaporkan bahwa penghambatan antibodi reseptor Flk-1 VEGF dapat mencegah invasi *malignant human keratinocyte xenotransplants*.^{8,9}

Sel mast pada melanoma kulit dan *basal cell carcinoma* adalah sumber utama dari VEGF. VEGF merupakan salah satu faktor angiogenik yang paling berpengaruh memberikan kontribusi untuk neovaskularisasi dengan mempromosikan mitosis sel endotel dan merangsang hipermeabilitas pada pembuluh darah kecil, menyebabkan ekstrasvasi faktor proangiogenik lainnya ke dalam matriks ekstraselular. Sel tumor dan sel stroma pada gilirannya mensekresikan sitokin seperti TGF- β dan *platelet-derived growth factor*, yang mempengaruhi ekspresi VEGF.⁶

Penelitian mengenai hubungan jumlah sel mast terhadap angiogenesis *squamous cell carcinoma* telah diteliti pada oral, serviks, esofagus, dan paru di mana terdapat korelasi positif antara peningkatan jumlah sel mast dengan meningkatnya angiogenesis tumor.¹⁰⁻¹⁷

Ekspresi kuat VEGF dan peningkatan jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma* dapat mengacu pada ditemukannya *metastasis cutaneous squamous cell carcinoma* dan peran inhibitor CD₁₁₇ sebagai obat terapeutik potensial pada *cutaneous squamous cell carcinoma*.¹⁸ Hal ini tentunya tidak terlepas dari peran sel mast dalam tumorigenesis lainnya seperti imunosupresi, degradasi matriks ekstraselular dan

mitogenesis. Oleh sebab itu, penelitian ini merupakan data awal dalam penelitian berikutnya mengenai peran jumlah sel mast terhadap imunosupresi, degradasi matriks ekstraselular dan mitogenesis *cutaneous squamous cell carcinoma*.⁶

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian berasal dari jaringan kulit dan didiagnosis sebagai *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan sampel sejumlah 30 (tiga puluh) yang berasal dari blok parafin jaringan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan.

Pada penelitian ini, sediaan didiagnosis sebagai *cutaneous squamous cell carcinoma* dilakukan *review* oleh peneliti dan Ahli Patologi Anatomi kemudian blok parafin sampel jaringan kulit dipotong tipis kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia CD₁₁₇ dan VEGF. Hasil pewarnaan imunohistokimia CD₁₁₇ dan VEGF dievaluasi kembali oleh dua orang ahli patologi bersama dengan peneliti kemudian dinilai ekspresi VEGF dan jumlah sel mast (CD₁₁₇), selanjutnya dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji *Fisher's Exact Test*.

Sel mast diwarnai dengan pewarnaan imunohistokimia CD₁₁₇ (*c-kit*). Jumlah sel mast dihitung berdasarkan jumlah sel mast pada satu lapangan pandang dengan pembesaran 200x, setelah didapat daerah yang memiliki akumulasi jumlah sel mast terbanyak. Skor penilaian jumlah sel mast dibagi dua menurut kriteria Attramadal CG *et al* adalah <15 sel dan ≥ 15 sel mast.¹⁹

Ekspresi VEGF dinilai berdasarkan penjumlahan intensitas pewarnaan (0= negatif; 1= lemah; 2= sedang; 3= kuat) dan persentase sel yang terpulas positif (0= 0% sel terpulas positif; 1= <25% sel terpulas positif; 2= 26-50% sel terpulas positif; 3= >50% sel terpulas positif). Skor maksimal penjumlahan intensitas pewarnaan dan persentase sel terpulas positif adalah 6. Skor >3 mewakili hasil imunohistokimia positif (VEGF+), sedangkan skor <3 mewakili hasil imunohistokimia negatif (VEGF-).²⁰

HASIL

Penelitian ini dilakukan terhadap 30 sampel *cutaneous squamous cell carcinoma* kemudian diperoleh distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan usia,

jenis kelamin, lokasi massa tumor. Kemudian, dinilai distribusi jumlah sel mast dengan pewarnaan imunohistokimia CD₁₁₇ dan ekspresi VEGF pada penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan usia penderita, jenis kelamin penderita, lokasi massa tumor, dan hubungan ekspresi VEGF dengan jumlah sel mast seperti pada tabel-tabel di bawah ini.

Tabel 1. Distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan usia penderita.

| Usia (tahun) | Jumlah penderita |
|--------------|------------------|
| 12 – 25 | 3 |
| 26 – 39 | 6 |
| 40 – 53 | 11 |
| 54 – 67 | 5 |
| 68 – 81 | 4 |
| 82 – 95 | 1 |
| Total | 30 |

Pada Tabel 1, diketahui bahwa distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan usia penderita yang termuda adalah usia 18 tahun dan penderita tertua adalah usia 92 tahun. Kasus *cutaneous squamous cell carcinoma* terbanyak dijumpai pada kelompok usia 40-53 tahun sebanyak 11 kasus (36,7%).

Tabel 2. Distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan jenis kelamin penderita.

| Jenis kelamin | Jumlah penderita | Persentase (%) |
|---------------|------------------|----------------|
| Laki-laki | 17 | 56,7 |
| Perempuan | 13 | 43,3 |
| Total | 30 | 100 |

Pada Tabel 2, diketahui bahwa distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan jenis kelamin yang terbanyak adalah laki-laki, yaitu 17 kasus (56,7%) dan perempuan sebanyak 13 kasus (43,3%).

Tabel 3. Distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan lokasi massa tumor.

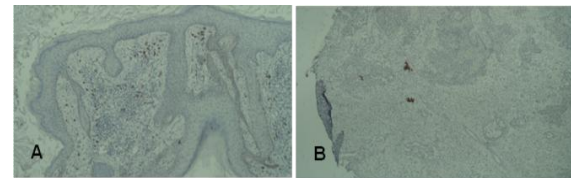
| Lokasi massa tumor | n | Persentase (%) |
|--------------------|----|----------------|
| Kepala-Leher | 10 | 33,3 |
| Wajah | 5 | 16,7 |
| Dada | 1 | 3,3 |
| Punggung | 1 | 3,3 |
| Ekstremitas bawah | 13 | 43,3 |
| Total | 30 | 100 |

Pada Tabel 3, diketahui bahwa distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan lokasi massa tumor yang terbanyak adalah kepala-leher, yaitu 10 kasus (33,3%).

Tabel 4. Distribusi jumlah sel mast dengan pewarnaan imunohistokimia CD-117 pada penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*.

| Sel Mast | Jumlah (n) | Persentase (%) |
|----------|------------|----------------|
| < 15 sel | 23 | 76,7 |
| ≥ 15 sel | 7 | 23,3 |
| Total | 30 | 100 |

Pada Tabel 4 diketahui bahwa pada distribusi jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan jumlah yang paling sedikit adalah 1 sel mast dan terbanyak adalah 23 sel mast pada satu lapangan pandang yang memiliki akumulasi jumlah sel mast terbanyak dengan pembesaran 200x. Pada kriteria <15 sel mast dijumpai sebanyak 23 kasus (76,7%), dan kriteria ≥15 sel mast dijumpai sebanyak 7 kasus (23,3%). Distribusi jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Akumulasi jumlah sel mast terbanyak pada *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan pembesaran 200x. A. Jumlah sel mast ≥15 sel; B. Jumlah sel mast <15 sel.

Tabel 5. Distribusi jumlah sel mast dengan pewarnaan imunohistokimia CD-117 berdasarkan usia penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*.

| Usia | <15 sel mast | | ≥15 sel mast | | Total |
|-------|--------------|------|--------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| 12-25 | 3 | 100 | 0 | 0 | 3 |
| 26-39 | 4 | 66,7 | 2 | 33,3 | 6 |
| 40-53 | 10 | 91 | 1 | 9 | 11 |
| 54-67 | 3 | 60 | 2 | 40 | 5 |
| 68-81 | 2 | 50 | 2 | 50 | 4 |
| 82-95 | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 |
| Total | 23 | | 7 | | 30 |

Pada Tabel 5, diketahui bahwa dari kelompok usia 40-53 tahun, dijumpai sebanyak 10 kasus (91%) yang dikategorikan sebagai kasus terbanyak dari *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan jumlah sel mast <15 sel. Pada kelompok usia 68-81 tahun, dijumpai sebanyak 2 kasus (50%) yang dikategorikan sebagai kasus terbanyak dari *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan jumlah sel mast ≥15 sel.

Tabel 6. Distribusi jumlah sel mast dengan pewarnaan imunohistokimia CD₁₁₇ berdasarkan jenis kelamin penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*.

| Jenis kelamin | <15 Sel Mast | | ≥5 Sel Mast | | Total |
|---------------|--------------|------|-------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Laki-laki | 13 | 76,5 | 4 | 23,5 | 17 |
| Perempuan | 10 | 77 | 3 | 23 | 13 |
| Total | 24 | | 6 | | 30 |

Pada Tabel 6, diketahui bahwa dari 17 laki-laki penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*, sebanyak 4 kasus (23,5%) di antaranya termasuk kategori yang memiliki jumlah sel mast ≥15 sel. Dan dari 13 perempuan penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*, sebanyak 3 kasus (23%) di antaranya termasuk kategori yang memiliki jumlah sel mast ≥15 sel.

Tabel 7. Distribusi jumlah sel mast dengan pewarnaan imunohistokimia CD₁₁₇ berdasarkan lokasi massa tumor penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*.

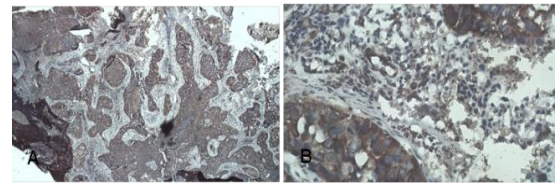
| Lokasi massa tumor | <15 Sel Mast | | ≥15 Sel Mast | | Total |
|--------------------|--------------|------|--------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Kepala-leher | 7 | 70 | 3 | 30 | 10 |
| Wajah | 4 | 80 | 1 | 20 | 5 |
| Dada | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 |
| Punggung | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 |
| Ekstremitas bawah | 11 | 84,6 | 2 | 25,4 | 13 |
| Total | 23 | | 7 | | 30 |

Pada Tabel 7, diketahui bahwa dari 7 lokasi massa *cutaneous squamous cell carcinoma* pada kepala-leher, sebanyak 3 kasus (30%) di antaranya termasuk kategori jumlah sel mast ≥15 sel. Dan dari 11 lokasi massa *cutaneous squamous cell carcinoma* pada ekstremitas bawah, sebanyak 11 kasus (84,6%) di antaranya termasuk kategori jumlah sel mast <15 sel.

Tabel 8. Distribusi tampilan ekspresi VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma*.

| Tampilan ekspresi VEGF | Jumlah (n) | Persentase (%) |
|------------------------|------------|----------------|
| Negatif (VEGF -) | 0 | 0 |
| Positif (VEGF +) | 30 | 100 |
| Total | 30 | 100 |

Pada Tabel 8, diketahui bahwa dari 30 sampel penelitian (100%) memberikan tampilan ekspresi VEGF positif dengan skor total penjumlahan intensitas pewarnaan dan sel terpulas positif >3. Tampilan ekspresi VEGF pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Ekspresi VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma*. A. VEGF (+) pada pembesaran 40x. B. VEGF (+) pada pembesaran 400x.

Tabel 9. Tabulasi silang antara tampilan ekspresi VEGF dan jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma*.

| Tampilan ekspresi VEGF | Sel Mast | | P-value* | | |
|------------------------|----------|---------|----------|------|-----|
| | <15 Sel | ≥15 Sel | | | |
| | n | % | n | % | |
| Negatif | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,0 |
| Positif | 23 | 76,7 | 7 | 23,3 | |
| Total | 23 | | 7 | | |

*Uji dengan Fisher's Exact test

DISKUSI

Pada penelitian ini penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* yang tercatat dalam rekam medik Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan dan yang memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi yang digunakan sebagai sampel adalah sebanyak 30 kasus. Distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan usia penderita yang termuda adalah usia 18 tahun dan penderita tertua adalah usia 92 tahun. Kasus *cutaneous squamous cell carcinoma* terbanyak dijumpai pada kelompok usia 40-53 tahun sebanyak 11 kasus (36,7%). Berdasarkan literatur, *cutaneous squamous cell carcinoma* dapat dijumpai pada usia lanjut sekitar usia 60 tahun keatas. Berbagai perbedaan usia ini diperkirakan karena adanya perbedaan faktor etiologi seperti paparan radiasi, defisiensi vitamin C dan E, dan lain-lain.³

Pada Tabel 2, diketahui bahwa distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan jenis kelamin yang terbanyak adalah laki-laki, yaitu 17 kasus (56,7%) dan perempuan sebanyak 13 kasus (43,3%). Berdasarkan literatur, *cutaneous squamous cell carcinoma* dapat dijumpai pada laki-laki usia lanjut sekitar usia 60 tahun keatas.⁵ Temuan ini diperkirakan karena frekuensi paparan sinar ultraviolet lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.

Pada Tabel 3, diketahui bahwa distribusi penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan lokasi massa tumor yang terbanyak adalah kepala-leher, yaitu 10 kasus (33,3%). Menurut Janssens AS *et al.*,

distribusi sel mast pada kulit paling banyak dijumpai pada daerah lengan bawah, terutama pada daerah dengan peningkatan jumlah pembuluh darah kapiler. Berbagai perbedaan ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang digunakan pada penelitian Janssens AS *et al.*, sebanyak 282 sampel lebih mewakili seluruh bagian tubuh dibandingkan dengan 30 sampel pada penelitian ini.²¹

Pada Tabel 4, diketahui bahwa distribusi jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma* berdasarkan jumlah yang paling sedikit adalah 1 sel mast dan terbanyak adalah 23 sel mast pada satu lapangan pandang yang memiliki akumulasi jumlah sel mast terbanyak dengan pembesaran 200x. Pada kriteria <15 sel mast dijumpai sebanyak 23 kasus (76,7%), dan kriteria ≥ 15 sel mast dijumpai sebanyak 7 kasus (23,3%). Menurut Khare *et al.*, terjadi peningkatan jumlah sel pada *oral squamous cell carcinoma* dibandingkan dengan kulit normal dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Sesuai dengan hipotesa penelitian ini, terdapat hubungan antara peningkatan jumlah sel mast dan ekspresi VEGF. Sebaliknya menurut Attramadal CG *et al.*, penurunan jumlah sel mast pada *oral squamous cell carcinoma* berhubungan dengan prognosis yang buruk. Penurunan jumlah sel mast dijumpai pada tumor-tumor invasif dan pasien yang mengalami rekurensi. Pada penelitian ini terdapat 7 kasus penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan jumlah sel mast ≥ 15 sel, hal ini membuktikan bahwa kemungkinan peningkatan jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma* belum dapat disingkirkan. Oleh sebab itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak untuk membuktikan terjadi peningkatan sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma*. Sejalan dengan penelitian Attramadal CG *et al.*, kemungkinan penurunan jumlah sel mast pada penelitian ini berkaitan dengan prognosis buruk juga tidak dapat disingkirkan, karena penelitian ini tidak melakukan *follow-up* pada sampel penelitian.¹⁹

Pada Tabel 5, diketahui bahwa dari kelompok usia 40-53 tahun, dijumpai sebanyak 10 kasus (91%) yang dikategorikan sebagai kasus terbanyak dari *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan jumlah sel mast <15 sel. Pada kelompok usia 68-81 tahun, dijumpai sebanyak 2 kasus (50%) yang dikategorikan sebagai kasus terbanyak dari *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan jumlah sel mast ≥ 15 sel. Hal ini sejalan

dengan penelitian Parizi ACG *et al.*, peningkatan jumlah sel mast pada *squamous cell carcinoma* pada oral dan kulit lebih banyak dijumpai pada pasien umur 50 tahun keatas. Temuan ini dapat disebabkan salah satu karena fungsi sel mast sebagai pro-tumorigenesis lebih menonjol dibandingkan dengan fungsinya sebagai imunitas terhadap sel tumor pada usia lanjut.

Pada Tabel 6, diketahui bahwa dari 17 laki-laki penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*, sebanyak 4 kasus (23,5%) di antaranya termasuk kategori yang memiliki jumlah sel mast ≥ 15 sel. Dan dari 13 perempuan penderita *cutaneous squamous cell carcinoma*, sebanyak 3 kasus (23%) di antaranya termasuk kategori yang memiliki jumlah sel mast ≥ 15 sel. Temuan ini belum dapat menunjukkan perbedaan yang signifikan, oleh karena itu dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut dengan jumlah sampel penelitian yang lebih banyak. Berbeda dengan penelitian Parizi ACG *et al.*, peningkatan jumlah sel mast lebih banyak dijumpai pada perempuan, dapat disebabkan karena paparan estetika yang berlebihan.²²

Pada Tabel 8, diketahui bahwa dari 30 sampel penelitian (100%) memberikan tampilan ekspresi VEGF positif dengan skor total penjumlahan intensitas pewarnaan dan sel terpulas positif >3. VEGF tereksresi pada sitoplasma sel-sel tumor, sel-sel endothelial dan stroma fibroblast. Faktor utama angiogenesis pada *cutaneous squamous cell carcinoma* adalah VEGF. Overekspresi VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma* dipengaruhi oleh fungsi VEGF dalam invasi tumor dan prognosis buruk *cutaneous squamous cell carcinoma*. VEGF dapat meningkatkan proliferasi sel-sel endotel, mempengaruhi peningkatan mediator *matrix metalloproteinase* oleh sel-sel endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga menyebabkan keluarnya protein plasma dari pembuluh darah sehingga meningkatkan jumlah sel-sel fibroblast dan pembuluh darah kecil.^{8,9,23,24}

Pada Tabel 9, diketahui bahwa dari 30 kasus penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* dijumpai sebanyak 23 kasus dengan jumlah sel mast <15 sel dan tampilan ekspresi VEGF positif (76,7%) dan sebanyak 7 kasus (23,3%) dengan jumlah sel mast ≥ 15 sel dan tampilan ekspresi VEGF positif. Dari 30 kasus penderita, seluruhnya tereksresi positif VEGF dan tidak ada kasus yang dijumpai dengan ekspresi negatif VEGF.

Setelah dilakukan uji statistika *Fisher's exact test* untuk menilai kesesuaian antara ekspresi VEGF dan jumlah sel mast pada *cutaneous squamous cell carcinoma*, maka diperoleh $p\text{-value}=1,0$ ($p>0,05$), yang menunjukkan tidak adanya kesesuaian antara jumlah sel mast dan tampilan ekspresi VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma*. Temuan ini sejalan dengan penelitian Kalra M *et al.*, bahwa terjadi penurunan jumlah sel mast pada *poorly differentiated oral squamous cell carcinoma* berkaitan dengan peningkatan angiogenesis pada *oral squamous cell carcinoma*. Namun, kemungkinan adanya hubungan peningkatan jumlah sel mast pada peningkatan VEGF pada penelitian ini belum dapat disingkirkan, oleh sebab itu dibutuhkan jumlah sampel yang lebih banyak.⁵

KESIMPULAN

Setelah dilakukan penelitian terhadap 30 sampel *cutaneous squamous cell carcinoma* yang bertujuan untuk melihat hubungan jumlah sel mast dengan tampilan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa penderita *cutaneous squamous cell carcinoma* terbanyak pada kelompok usia 40-53 tahun, laki-laki dan daerah kepala-leher. Dalam penelitian ini, hanya 7 dari 30 sampel yang mengalami peningkatan jumlah sel mast dan keseluruhan sampel menunjukkan ekspresi positif VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma*. Dalam penelitian ini, untuk menguji kesesuaian antara hubungan jumlah sel mast dan ekspresi VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma* dengan *Fisher's exact test* diperoleh nilai yang tidak signifikan ($p>0,05$), yang menunjukkan tidak adanya hubungan antara jumlah sel mast dan tampilan ekspresi VEGF pada *cutaneous squamous cell carcinoma*. Temuan ini sejalan dengan penelitian Kalra M *et al.*, bahwa terjadi penurunan jumlah sel mast pada *poorly differentiated oral squamous cell carcinoma* berkaitan dengan peningkatan angiogenesis pada *oral squamous cell carcinoma*.⁷ Namun, kemungkinan adanya hubungan peningkatan jumlah sel mast pada peningkatan VEGF pada penelitian ini belum dapat disingkirkan, oleh sebab itu dibutuhkan jumlah sampel yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin: Tumor Kulit-Malignant melanoma, 3th edition. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI; 1999.
2. Aida SD. Epidemiologi Kanker Kulit. [cited 2016 Apr 1]. Available from: <http://www.perdoski.org/index.php/public/information/mdvi-detail-editorial/19>
3. Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. WHO Pathology and Genetics Skin Tumor. Lyon: IARC Press; 2004. p.12-77.
4. Gaje P, Bocan V, Cimpean AM, Izvernariu DA, Streian F, Raica M. Simultaneous demonstration of mast cells and blood vessels by the combined method CD34-alcian blue- safranin in lip tumors. Rom J Morphol Embryol. 2007; 48: 237-41.
5. Kalra M, Rao N, Nanda K, Rehman F, Girish F, Tippu S, *et al.* The role of mast cells on angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal. 2012; 17: e190-6.
6. Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. Mod Pathol. 2006; 19: 149-59.
7. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Granata F, Borriello F. Controversial role of mast cells in skin cancers. Exp Dermatol. 2017; 26: 11-7.
8. Lymboussaki A, Partanen TA, Olofsson B, Crussels JT, Fletcher CD, de Waal RM, *et al.* Expression of the vascular endothelial growth factor C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors. Am J Pathol. 1998; 153: 395-403.
9. Larcher F, Murillas R, Bolontrade M, Conti CJ, Jorcano JL. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. Oncogene. 1998; 17: 303-11.
10. Tomita M, Matsuzaki Y, Onitsuka T. Effect of mast cells on tumor angiogenesis in lung cancer. Ann Thorac Surg. 2000; 69: 1686-90.
11. Ullah E, Nagi AH, Ashraf M. Angiogenesis and mast cell density as predictors of patient survival in squamous cell carcinoma of lung. J Cancer Res Ther. 2013; 9: 701-5.

12. Ciortea CD, Jung I, Gurzu S, Kovacs A, Turdean SG, Bara T. Correlation of angiogenesis with other immunohistochemical markers in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2015; 56: 665-70.
13. Imada A, Shijubo N, Kojima H, Abe S. Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma. *Eur Respir J.* 2000; 15: 1087-93.
14. Tahir A, Nagi AH, Janjua OS. The role of mast cells and angiogenesis in well differentiated oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2013; 9: 387-91.
15. Michailidou EZ, Markopoulos AK, Antoniadou DZ. Mast cells and angiogenesis in oral malignant and premalignant lesions. *Open Dent J.* 2008; 28: 126-32.
16. Elpek GO, Gelen T, Aksoy NH, Erdogan A, Dertsiz L, Demircan A, Keles N. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 940-4.
17. Mondal SK, Dasgupta S, Mandal PK, Chatterjee S, Chakraborty D. Is there any role of mast cell density and microvessel density in cervical squamous cell carcinoma? A histologic study with special reference to CD34 immunomarker staining. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014; 35: 165-9.
18. Raimondi C, Fantin A, Lampropoulou, Denti L, Chikh A, Ruhrberg C. Imatinib inhibits VEGF-independent angiogenesis by targeting neuropilin 1 dependent ABL1 activation in endothelial cells. *J Exp Med.* 2014; 211: 1167-83.
19. Attramadal C, Kumar S, Gao J, Boysen ME, Halstensen TS, Bryne M. Low mast cell density predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma and reduces survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2016; 36: 5499-5506.
20. Imada A, Shijubo N, Kojima H, Abe S. Mast cells correlate with angiogenesis and poor final outcome in stage I lung adenocarcinoma. *Eur Respir J.* 2000; 15: 1087-93. [updated 2000, cited 2017 Jan 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10885428>
21. Janssens AS, Heide R, Mulder PM, Tank B, Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 285-9.
22. Parizi ACG, Parizi JLS, Barbosa RL, Nai GA. A comparison between the concentration of mast cells in squamous cell carcinomas of the skin and oral cavity. *Am Bras Dermatol.* 2010; 85: 811-8.
23. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest.* 2001; 107: 409-17.
24. Brenneisen P, Blandschun R, Gille J, Schneiders L, Hinrichs R, Wlascheks M, Eming S, Scharfetter K. Essential role of an activator protein-2 (AP-2)/specifity portein 1(sp1) cluster in the UVB mediated function of the human vascular endothelial growth factor in HaCaT keratinocytes. *Biochem J.* 2003; 369: 341-9.