

Squamous cell carcinoma of the tongue

¹Verawaty Mohan, ²Andri Hardianto, ³Kiki Akhmad Rizki

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of dentistry

²Department of Oncology Surgery, Faculty of Medicine
Padjajaran University, Dr. Hasan Sadikin General Hospital
Bandung, Indonesia.

ABSTRACT

Oral cavity neoplasm is one of malignancies that rarely found in Western countries, but have a high incidence in Asia. The incidence rate in USA is around 3-4% among all malignancy, whereas the incidence rate in India is around 50%, which is considered as the most commonly found neoplasm. Approximately 90% of oral cavity malignancy is related to cigarette and alcohol consumption, whereas in Asia mostly is related with tobacco and betel leaf consumption. The most common predilection is on the tongue which is 35%, whereas lip is 30%, floor of mouth is 15%, mandibular gingiva is 12.1%, mucosal buccal is 9.7%, palate and maxillary gingiva is 4.7%. In Indonesia, the incidence of the oral cavity neoplasm is 1.5-5%. Highest incidence is found at age 55-65 years and can be vary between 40-70 years. By sex, ratio between male and female is 1:1 which is very different from the ratio in the Western countries, which is 4:1. We reported a patient who had a semisolid mass on the tip of the right-sided tongue which was mobile and easily to bleed, with no pain. No body weight decrease reported and there was no lymph nodes enlargement found. The patient had a poor oral hygiene with lots of carries in his teeth. The patient complained impairment on speech, chewing and swallowing. Tumor mass removal and radical neck dissection was performed and pathology anatomy biopsy result showed the patient had well differentiated squamous cell carcinoma.

Key word: *squamous cell carcinoma, tongue, tobacco, alcohol*

ABSTRAK

Neoplasma rongga mulut merupakan keganasan yang jarang ditemukan di negara Barat, namun cukup banyak ditemukan di Asia. Di USA, angka insidensinya berkisar antara 3-4% dari seluruh keganasan, sedangkan di India, dapat mencapai 50% dan menjadi tumor ganas yang terbanyak. Sekitar 90% keganasan rongga mulut ini sangat berhubungan dengan konsumsi tembakau dan alkohol, sedangkan di Asia, berhubungan dengan kebiasaan mengunyah tembakau dan sirih. Predileksi terbanyak yaitu pada lidah 35%, bibir 30%, dasar mulut 15%, gingiva mandibula 12,1%, mukosa bukal 9,7%, palatum dan gingiva maksila 4,7%. Di Indonesia, insiden neoplasma rongga mulut adalah 1,5-5%, terbanyak ditemukan pada usia 55-65 tahun dan dapat bervariasi antara 40-70 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1:1 yang sangat berbeda dengan data dari negara Barat yaitu 4:1. Dilaporkan seorang pasien dengan keluhan benjolan pada ujung lidah bagian bawah kanan, mudah berdarah, dapat digerakkan dan teraba kenyal, tanpa disertai rasa nyeri. Penurunan berat badan disangkal dan pasien tidak merasakan adanya pembesaran KGB di lehernya. Kebersihan mulut pada pasien ini sangat buruk dengan banyaknya lubang gigi. Pasien juga mengeluh gangguan berbicara, mengunyah maupun menelan. Pasien lalu menjalani operasi pengangkatan massa tumor disertai tindakan radikal diseksi leher sebagai tindakan profilaksis. Jaringan yang diangkat diperiksa ke laboratorium dengan hasil PA yaitu *well differentiated squamous cell carcinoma*.

Kata kunci: *squamous cell carcinoma, lidah, rokok, alkohol*

PENDAHULUAN

Tumor merupakan suatu benjolan atau pembengkakan. Berdasarkan sifatnya, tumor dapat dibedakan menjadi tumor jinak (*benigna*) dan tumor ganas (*maligna*). Kanker adalah istilah umum untuk menunjukkan suatu tumor ganas, yang terjadi akibat rusaknya mekanisme pengaturan dasar perilaku sel, khususnya mekanisme pertumbuhan dan diferensiasi sel.^{1,14} Kanker rongga mulut adalah bagian dari kanker-kanker di kepala dan leher dan dapat terjadi di setiap tempat di dalam rongga mulut yang dibatasi oleh vermilion bibir di bagian depan dan arkus faringus anterior di bagian belakang. Kanker rongga mulut meliputi kanker lidah, bibir, gingiva, bukal, dasar mulut, palatum dan arkus faringus anterior.² Tumor ganas rongga mulut secara histologis dibagi dua, yaitu tumor ganas yang berasal dari jaringan epitel disebut karsinoma, sedangkan yang berasal dari jaringan pendukung atau mesenkim disebut sarkoma.¹

Karsinoma sel skuamosa atau *squamous cell carcinoma* (SCC), merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel skuamosa berlapis yang mempunyai kemampuan untuk merusak jaringan sekitarnya, dan bermetastasis ke tempat yang lebih jauh.^{1,3,5} Hampir semua kanker di rongga mulut dimulai dari sel basal

yang menutupi permukaan bibir, lidah dan rongga mulut yang dikenal sebagai karsinoma sel skuamosa dan mencapai 90%.³

Menurut distribusi lokasi di rongga mulut, lidah merupakan lokasi SCC yang paling banyak terjadi, sekitar 35%, diikuti dasar rongga mulut 30%, gingiva mandibula 15%, mukosa bukal 10%, gingiva maksila 5%, palatum durum 3%, dan retromolar 2%.² Pada literatur lain insidensi SCC lidah adalah antara 25-40% dari karsinoma rongga mulut.⁵ Dari literatur yang berbeda dikatakan lidah dan dasar rongga mulut merupakan lokasi tersering terjadinya SCC di negara barat. Namun, di negara yang masyarakatnya banyak mengunyah tembakau dan buah pinang, *trigonum retromolar pad* dan mukosa bukal merupakan lokasi tersering terjadinya karsinoma ini.²

Karsinoma sel skuamosa lidah banyak dijumpai pada laki-laki dan mencapai puncaknya pada dekade keenam dan ketujuh.^{2,3} Menurut literatur lain, mayoritas penderita keganasan rongga mulut adalah pria, walaupun insidensi keganasan lidah pada wanita meningkat secara progresif di USA hingga mencapai 47% (1988-1997) dari 15% (1927-1934).⁴

Pada makalah ini akan dijelaskan tentang suatu laporan kasus mengenai tumor ganas yang terdapat di lidah, khususnya tentang SCC pada lidah, cara mendeteksi, dan tentang perawatannya.

LAPORAN KASUS

Anamnesis

Lebih kurang 3 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh timbul benjolan pada ujung lidah bagian bawah kanan. Benjolan mudah berdarah apabila menyentuh bagian dari gigi depan pasien yang berlubang dan tajam. Benjolan dapat digerakkan dan teraba kenyal. Benjolan terkadang disertai rasa nyeri. Pasien merasa ada gangguan berbicara, mengunyah maupun menelan. Makan dan minum masih bisa dilakukan penderita dengan menggunakan mulut sebelah kiri. Penurunan berat badan tidak dirasakan. Pasien tidak merasakan adanya pembesaran di lehernya. Gigi pasien sudah banyak yang dicabut karena banyak yang lubang. Riwayat benjolan di tempat lain disangkal.

Riwayat asma (-), DM (-), riwayat operasi (-), HT (-), Alergi udara dingin (+), Sesak (-), batuk dan pilek (-), diare (-). Aktivitas sehari-hari biasa. Pasien pernah memeriksakan giginya ke dokter gigi, dan dilakukan pencabutan pada gigi-gigi yang bermasalah, dan disarankan untuk periksa ke dokter umum untuk benjolan pada lidahnya tersebut. Pasien melakukan pemeriksaan ke beberapa dokter umum di daerahnya, dan disarankan untuk dioperasi di RSHS Bandung. Akhirnya penderita setuju untuk dilakukan operasi pada Bulan Januari 2012.

Penderita mengakui mempunyai riwayat merokok pada usia muda dan berhenti pada saat usia kurang lebih 55 tahun. Penderita juga mengaku pernah minum alkohol saat muda. Penderita memiliki banyak gigi berlubang, beberapa patah sendiri. Penderita memiliki gigi yang tajam terutama di bagian bawah depan. Selama ini kebiasaan sikat gigi tidak teratur, hanya pagi hari saja. Untuk mengatasi sakit gigi yang sering dialami, penderita hanya minum obat yang dibeli sendiri di warung.

Keadaan umum pasien baik. Tekanan darah normal 120/80 mmHg dengan nadi 78 x/menit. Pasien tidak ada gangguan pernapasan dan suhu tubuh normal. Pasien tidak ada gangguan aktivitas.

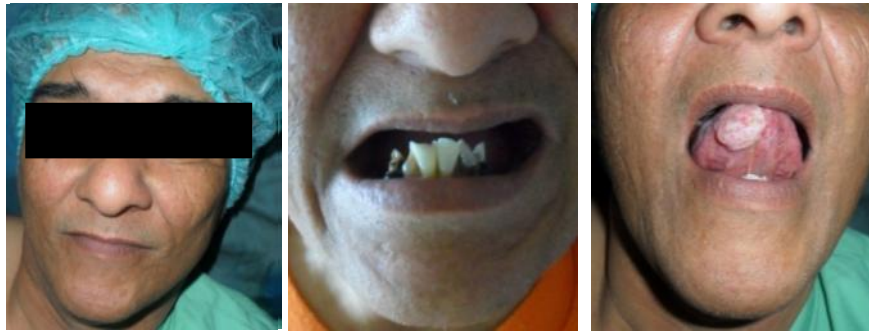
Status lokalis

Pada gigi terdapat karies dan plak, gingiva tampak kemerahan. Lidah masih dapat dijulurkan keluar, dan digerakkan ke kanan-kiri, lidah bagian bawah kanan terdapat benjolan ukuran 2,5 x 2 x 2 cm, batas tegas. Benjolan dapat digerakkan dan teraba kenyal. Benjolan terkadang disertai rasa nyeri.

PENATALAKSANAAN

Pada pasien ini akan dilakukan pengangkatan massa tumor dalam keadaan narkose umum. Dilakukan biopsi insisi pada tumor lidah intra operatif bila hasilnya SCC kemudian dilakukan hemiglosektomi dekstra. Setelah hemiglosektomi selesai, kemudian dilakukan VC batas tepi sayatan untuk menentukan radikalitas, dilanjutkan dengan pemeriksaan PA juga pada sayatan. Hasil biopsi adalah *well differentiated SCC*. Tindakan terakhir adalah dilakukan diseksi leher profilaktik ipsilateral berupa *functional neck dissection dextra*. Kemudian hasil KGB diperiksa ke PA. Beberapa hari setelah operasi, penderita merasa agak sulit mengunyah makanan. Apabila makan harus di sisi kiri, agak sulit dan tidak jelas bicara. Air liur dirasakan berlebihan dan sering menetes keluar. Tiga hari kemudian, semua keluhan itu tidak

dirasakan lagi. Jaringan yang diangkat diperiksa ke laboratorium dengan hasil PA adalah *well differentiated SCC*



Gambar 1. Foto klinis tampak gigi anterior yang tajam dan benjolan pada ujung lidah bagian bawah kanan.



Gambar 2. Dilakukan biopsi ekstirpasi pada tumor lidah intra operatif bila hasilnya SCC kemudian dilakukan hemiglosektomi dekstra.



Gambar 3. Pembuatan tanda batas dengan *methylen blue*. Dilakukan hemiglosektomi dekstra. Dilakukan VC batas tepi sayatan untuk menentukan radikalitas, dilanjutkan dengan pemeriksaan PA



Gambar 4. Dilakukan diseksi leher profilaktik ipsilateral berupa *functional neck dissection dekstra*, sebagai tindakan diseksi profilaksis. Kemudian hasil KGB diperiksa ke PA.



Gambar 5. Satu minggu pasca operasi, tampak luka jahitan di leher telah kering. Tiga minggu pasca operasi, lidah menyatu dengan baik tidak ada perdarahan, dan rasa sakit.

DISKUSI

Neoplasma rongga mulut merupakan keganasan yang jarang ditemukan di negara Barat, namun cukup banyak ditemukan di Asia. Sekitar 90% keganasan rongga mulut ini sangat berhubungan dengan konsumsi tembakau dan alkohol. Di negara Barat banyak berhubungan dengan merokok, sedangkan di Asia berhubungan dengan kebiasaan mengunyah tembakau dan sirih. Bagian yang paling sering terkena adalah lidah, diikuti bibir, gingiva, dasar mulut, mukosa bukal dan palatum. Adapun yang menjadi etiologi dari SCC secara pasti belum diketahui namun terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya neoplasma ini, yaitu tembakau. Tembakau merupakan karsinogen utama neoplasma rongga mulut. Tembakau dapat dikonsumsi dalam bentuk merokok sigaret, cerutu, merokok pipa, dan mengunyah tembakau. Selain tembakau alkohol juga disebut sebagai karsinogen yang sama pentingnya dengan tembakau. Alkohol sebagai *promoting agent*, memungkinkan terjadinya perubahan histologi menjadi keganasan. *Oral Hygiene* yang buruk dan trauma kronis berhubungan juga dengan terjadinya perubahan epitel yang diawali dengan hiperplasia atau papilomatosis. Trauma kronis pada rongga mulut biasanya disebabkan oleh gigi yang tajam, gigi yang rusak atau gigitiruan yang tidak pas. Sinar matahari terutama pada neoplasma di bibir, berhubungan dengan paparan kronis UV-B. Kebiasaan kultural seperti kebiasaan mengunyah sirih, atau merokok. Defisiensi zat besi yang kronis merupakan faktor etiologi pada kanker lidah, khususnya pada wanita. Selain itu defisiensi vitamin A dan E juga telah dianggap berhubungan dengan neoplasma rongga mulut. *Human papilloma virus* (HPV) juga disebut-sebut mempunyai peran serta menjadi penyebab. Lesi pra-kanker seperti leukoplakia dan eritroplakia (*red patch*) juga dapat menjadi penyebab dari SCC. Topik ini sangat menarik karena biasanya keganasan pada lidah muncul dalam bentuk ulkus, tapi pada kasus ini muncul dalam bentuk benjolan. Selain bentuk, posisi benjolan juga terjadi pada bagian ujung lidah.

Patogenesis SCC

Seperti semua tumor epitel, perkembangan SCC merupakan suatu proses *multistep* yang melibatkan aktivasi onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor. Perubahan pertama adalah hilangnya kromosom pada regio 3p dan 9p21. Kehilangan heterozigositas dalam hubungannya dengan *hypermethylation* pada lokus ini menyebabkan inaktivasi gen p16, penghambat *cyclindependent kinase*. Perubahan ini dikaitkan dengan transisi dari epitel normal sampai menjadi epitel yang mengalami hiperplasia/hiperkeratosis. Perubahan selanjutnya terjadi pada regio 17p dengan mutasi dari gen penekan tumor p53 dan dikaitkan dengan perubahan menjadi displasia. Baru-baru ini diperlihatkan perubahan genom seperti delesi pada 4q, 6p, 8p 11q, 13q, 14q dan dapat bertindak sebagai prediktor pada suatu keganasan. Perubahan dari epitel normal sampai menjadi SCC, secara klinis dan molekular dapat dilihat pada gambar.¹¹

Gejala klinis

Kanker rongga mulut pada awalnya tidak menimbulkan gejala namun gejala yang mungkin dirasakan adalah rasa tidak nyaman. Penderita baru mengetahuinya setelah gejala semakin berkembang dan kanker menjadi progresif. Rongga mulut seharusnya diperiksa secara teliti berikut pemeriksaan nodus limfatikus di leher dan submandibula. Daerah yang mempunyai risiko tinggi terjadinya kanker seperti mukosa bukal dan lidah seharusnya diperiksa lebih teliti. Penderita juga seharusnya diperiksa setiap perubahan jaringan, yaitu adanya lesi merah, putih ataupun campuran. Adanya perubahan tekstur permukaan lesi seperti, licin, kasar, bergranul, ataupun krusta termasuk dapat atau tidak dapat digerakkan, ada tidaknya ulkus seharusnya menjadi suatu peringatan.⁷

Gradasi dan stadium

Gradasi SCC rongga mulut dilihat dari gambaran histopatologis SCC yang dinilai berdasarkan derajat kemiripan tumor dengan jaringan asalnya atau produk normal epitel sel skuamosa berupa mutiara keratin.^{3,5,10}

Menurut WHO 1971, gradasi SCC rongga mulut adalah:²⁸

Gradasi 1: Banyak ditemukan keratinisasi ekstraseluler (mutiara tanduk) atau interseluler (diskeratotik) dan terdapat jembatan antar sel. Mitosis <2/lapang pandang besar (LPB), mitosis atipik dan sel berinti banyak (sel raksasa) jarang ditemukan. Inti pleomorfik ringan.

Gradasi 2: Keratinisasi ekstrakuler, interseluler dan jembatan antar sel tidak banyak ditemukan. Mitosis 2-4/LPB disertai sel atipik dan sel berinti banyak dapat ditemukan. Inti sel pleomorfik sedang.

Gradasi 3: Mutiara tanduk tidak ditemukan, tidak terlihat keratinisasi seluler dan jembatan interseluler, dapat ditemukan lebih dari 4 mitosis per LPB dengan mitosis atipikal yang sering ditemukan, *pleomorfism* seluler dan inti jelas sering dijumpai sel raksasa berinti banyak

Tingkat perkembangan tumor rongga mulut digolongkan berdasarkan sistem klasifikasi tumor, nodus limfatikus, metastasis (TNM) yang dikeluarkan oleh *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* tahun 2002.²⁹ Tumor (T) adalah tumor primer menunjukkan ukuran tumor, N menunjukkan nodus limfatikus dan M menunjukkan ada atau tidaknya metastasis yang jauh ke beberapa organ atau lokasi.

TERAPI

Tujuan Terapi:

1. Pemberantasan/menghilangkan penyakit kanker dari tubuh penderita.
2. mengembalikan fungsi fisiologis sedapat mungkin.
3. Mempertahankan/mengusahakan pengembalian fungsi kosmetik seoptimal mungkin.

Penatalaksanaan tumor primer

Lidah dan dasar mulut:

- Lesi yang sangat kecil (<1 cm): eksisi, radiasi interstisial, atau radiasi eksternal.
- Lesi T1 atau T2: pembedahan, jika lokasi memungkinkan eksisi luas tanpa mengganggu fungsi; atau kombinasi radiasi eksterna dan interstisial. Pilihan tergantung keadaan umum dan kondisi pasien.
- Lesi ekstensif: Radioterapi saja atau kombinasi dengan bedah. Pembedahan disarankan pada kasus yang sudah menginvasi mandibula atau jenis karsinoma verukosa.

Eksisi tumor umumnya dilakukan dengan tepi sayatan 1-2 cm di luar indurasi tumor, namun perlu dilakukan pemeriksaan “potong beku” tepi sayatan terutama pada daerah yang dicurigai karena lapangan yang sempit. Yang infiltratif dan ulseratif harus lebih hati-hati untuk melakukan sayatan karena untuk *free margin* memerlukan eksisi yang lebih luas. Daerah yang belum bebas tumor dire-eksisi atau diradiasi; penggunaan radioterapi *adjuvant* sesudah pembedahan dapat diberikan dengan radiasi eksterna dan dosis 65 Gy.

Penatalaksanaan Nodul

KGB leher negatif

Lesi T1 primer: observasi bila pasien dapat dipercaya dan lesinya *low grade*

Lesi T2 – T4 primer, atau *high grade*:

- Jika lesi primer di bedah, lakukan diseksi leher elektif
- Jika lesi primer di radiasi, lakukan radiasi nodul
- Jika lesi primer dilakukan keduanya, lakukan diseksi leher atau radiasi nodul

KGB leher positif

- Jika lesi primer di bedah, lakukan diseksi leher
- Jika lesi primer di radiasi, lakukan iradiasi leher dan lakukan diseksi untuk residu nodul yang membesar atau yang berukuran > 3cm
- Jika limfadenopati servikal terfiksir, terapi awal yaitu dengan radiasi. Jika nodul semakin mobile dengan radiasi, lakukan diseksi leher setelah dosis 5000 cGy. Jika tetap immobile, selesaikan radiasi sampai dosis maksimal.

Indikasi iradiasi leher setelah diseksi leher

- Nodul yang positif mengandung tumor berjumlah multipel
- Nodul > 3cm atau tumor meluas keluar dari kapsul
- Keganasan *High-Grade*

Terapi utama

1. Tanpa metastase jauh: radioterapi dengan dosis 5000-7000 rads. Kalau perlu kombinasi dengan operasi.
2. Ada metastase jauh: kemoterapi, yang dipakai antara lain: Karsinoma epidermoid: Cisplatin, methotrexate, bleomycin, cyclophosphamide, adriamycin, dengan angka remisi 20-40%, misalnya:
 - i. Tunggal: methotrexate 30 mg /m² 2x seminggu
 - ii. Kombinasi: Vincristin: 1,5 mg/m²; Bleomycin: 12 mg/m² diulang tiap 2-3 minggu; Methotrexate: 20 mg/m² h3

DAFTAR PUSTAKA

1. Manullang K. Deteksi dini keganasan dalam rongga mulut. Majalah PABMI, Edisi Khusus 2001. April.h.69-81.
2. Reksoprawiro S. Kanker rongga mulut; deteksi dini dan pencegahan. J Indonesian Assoc Oral Maxillofac Surg. Kongres PABMI VIII-2000. h.102-7.
3. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary oral and maxillofacial pathology. Edisi ke-2. St. Louis: Mosby Inc; 2004.h.134-43, 184-96.
4. Mendelhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment head and neck cancers. Dalam: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editor. Cancers principles and practice. Edisi ke-8. Philadelphia: JB Lipincot Co; 2008. h.809-80.
5. Ginting R. Gambaran histologi karsinoma sel skuamosa rongga mulut. Dentika Dent J 2001 (1): 100-5.
6. Awalieyah N. Insidensi tumor ganas rongga mulut ditinjau dari segi umur, jenis kelamin, lokasi dan jenis histopatologi di bagian patologi anatomi FKUP/RSHS Bandung Periode Lima tahun (1 Januari 1996-31 Desember 2000). [Skripsi]. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2002.h.2-3.
7. Yusuf HY. Korelasi imunoekspresi p53, BCI 2 dan NM 23 dengan stadium dan gradasi karsinoma sel skuamosa lidah. [Disertasi]. Bandung:Universitas Padjadjaran; 2001.
8. Gong W, Jiang Y, Wang L, Wei D, Yao J, Huang S, et al. Expression of autocrine motility factor correlates with the angiogenic phenotype of and poor prognosis for human gastric cancer. Clin Cancer Res 2005; 11: 5778.
9. Kawanishi K, Doki Y, Shiozaki H, Yano M, Inoue M, Fukuchi N, et al. Correlation between loss of e-cadherin expression and overexpression of autocrine motility factor receptor in association with progression of human gastric cancers. Am J Clin Pathol 2000;113:266-74.
10. Kumar, Abbas, Fausto, Aster, Robbins, Cotran. Pathologic basis of disease. Edisi ke-8. Philadelphia: WB Saunders Co; 2010.h. 259, 280,309-13, 739, 747.
11. Mattijssen V, Peters HM, Schikwijk L, Manni JJ, van't Holf-Grootenboer B, de Mulder PH, Ruitter DJ. E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. Int J Cancer 1993;55(4):580-5.
12. Regezi JA, Sciuba JJ, Jordan RCK. Oral pathology correlations. Edisi ke-4. St. Louis: WB Saunders Co; 2003. h.77-138.
13. Neville BW, Damm DD, Allen CM. Bouquot J.E. Oral and maxillofacial pathology. Edisi ke-2. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. h.313-87.
14. Yanagawa T, Funasaka T, Tsutsumi S, Watanabe H, Raz A. Novel roles of the autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase in tumor malignancy.