

Hubungan Ekspresi Ki-67 dan Tipe Stroma Peritumoral dengan Varian Histopatologik Karsinoma Sel Basal

¹Silvi Yelitha, ¹Salmiah Agus, ²Satya Wydya Yenny

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
 Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RSUP M. Djamil Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan keganasan kulit tersering pada manusia. Walaupun jarang bermetastasis KSB terutama varian agresif bersifat destruksi lokal dan dapat terjadi kekambuhan. Mekanisme terjadinya varian KSB agresif dan non-agresif masih belum dimengerti, diduga tingginya tingkat proliferasi sel yang berperan dalam patogenesis tumor ini. Tingkat proliferasi sel dapat dinilai dengan ekspresi Ki-67. Sel tumor yang menginfiltrasi stroma akan menimbulkan reaksi sel stroma peritumoral. Belum diketahui secara pasti tipe stroma peritumoral yang berperan pada varian KSB. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah terdapat hubungan ekspresi Ki67 dan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB.

Metode

Sampel yang digunakan sebanyak 40 terdiri atas 20 sampel KSB agresif dan 20 sampel KSB non agresif. Sampel diwarnai dengan pewarnaan imunohistokimia (IHK) Ki-67 dan histokimia (*van Gieson* dan *Alcian Blue*).

Hasil

KSB agresif lebih banyak mengekspresikan Ki-67 tinggi (78,3%) dan memiliki stroma tipe desmoplasia (66,7%), sedangkan KSB non-agresif lebih banyak mengekspresikan Ki-67 rendah (88,2%) dan memiliki stroma tipe miksoid (70%).

Kesimpulan

Secara klinikopatologik ekspresi Ki-67 dan tipe stroma peritumoral berperan untuk membedakan KSB varian agresif dengan non-agresif.

Kata kunci : indeks proliferasi, Ki-67, KSB agresif, KSB non-agresif, tipe stroma peritumoral, varian histopatologik KSB.

ABSTRACT

Background

Basal cell carcinoma (BCC) is a common skin malignancy in human. Although BCC rarely metastasizes, it is locally destructive and recurrence, particularly aggressive variant. The mechanism of variants aggressive and non-aggressive BCC has not yet been understood, we assumed the high rate of proliferation of cells involved in the pathogenesis of this tumor. The level of cell proliferation can be assessed by Ki-67 expression. Tumor cells that infiltrating stroma will cause stromal peritumoral reactions. It is not known yet the types of peritumoral stroma that affect BCC variant. The aim of this study was to examine the relationship between expression of Ki-67 and type of stromal peritumoral with histopathological variant of BCC.

Methods

We used 40 samples consisting of 20 samples of aggressive BCC and 20 samples of non-aggressive BCC. Each sample was stained immunohistochemically with Ki-67 and histochemically with van Gieson and Alcian blue.

Results

Aggressive BCC expressing high Ki-67 (78,3%) and has a desmoplastic type stroma (66,7%), while the more non-aggressive BCC expressing low Ki-67 (88.2%) and has a myxoid stromal type (75%).

Conclusion

In clinicopathologic expression of Ki-67 and the type of peritumoral stromal have a role to differ between aggressive and non-aggressive variant of BCC.

Key words: aggressive BCC, histopathologic variant of BCC, Ki-67, non-aggressive BCC, proliferation index, type of peritumoral stromal,.

PENDAHULUAN

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.¹ Karsinoma sel basal merupakan keganasan kulit tersering pada manusia, menempati kira-kira 70% dari semua keganasan kulit.²

Karsinoma sel basal terutama terdapat pada ras Kaukasian dan biasanya terjadi pada lansia, dengan rasio laki-laki berbanding perempuan 2:1,1.^{1,3} Sejak tahun 1960 sampai 2009, insiden KSB pada populasi Kaukasian meningkat 3 sampai 8 persen setiap tahunnya.⁴ 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 2005.⁵ Insiden KSB di Asia masih rendah, antara lain di Jepang (0,131%), Korea (0,048%) dan Taiwan (0,015%).⁶

Data histopatologik Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (BRK-IAPI) 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 BRK-IAPI 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 karsinoma sel skuamosa (44%), dan melanoma malignum (7%).⁷

Karsinoma sel basal umumnya tumbuh lambat dan jarang bermetastasis, namun sangat ditakuti karena kemampuannya untuk destruksi lokal.^{8,9} Tumor ini dapat menyebabkan invasi lokal dan kambuh setelah dilakukan terapi sehingga menyebabkan angka kesakitan yang signifikan.^{1,10} Kekambuhan KSB relatif sering ditemukan pada praktek sehari-hari dermatologik.¹¹ Menurut Selim *et al.*¹² *five years recurrence rate* dari KSB sekitar 10%, di mana 2/3-nya terjadi pada 3 tahun pertama sesudah terapi.¹²

Gambaran histopatologik dan klasifikasi KSB penting untuk menentukan varian KSB. Klasifikasi KSB bergantung pada pola pertumbuhan yang dapat menggambarkan perilaku dari tumor ini dan menjadi penanda prognostik dari

perangai biologik serta menjadi penentu tatalaksana, sehingga pola pertumbuhan dari KSB harus dinyatakan dalam laporan diagnosis patologik.^{1,13} 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/morfeiformis.¹

Pola pertumbuhan ini digolongkan atas KSB risiko tinggi/agresif dan KSB risiko rendah/non-agresif.¹⁴ 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/morfeiformis dan metatipikal/basoskuamous. Karsinoma sel basal non agresif sebaliknya berisiko rendah, non-invasi, 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*.^{1,14,15}

Berdasarkan pemeriksaan histopatologik KSB agresif cenderung kambuh, meningkat dengan cepat kisaran 65%.¹⁶ Ada hubungan yang kuat secara signifikan antara KSB agresif dengan invasi dan infiltratif ke sekitarnya. Secara klinik akan meningkatkan morbiditas dengan prognosis yang buruk.¹⁷

Mekanisme terjadinya varian KSB agresif dan non-agresif masih belum dimengerti, diduga tingginya tingkat proliferasi sel yang berperan dalam patogenesis tumor ini. Proliferasi sel merupakan kunci utama progresi tumor.^{12,18} Ki-67 merupakan salah satu penanda proliferasi sel yang mudah dan dapat dipercaya.¹² Karakteristik dari Ki-67 ini secara umum diekspresikan pada sel yang sedang berproliferasi dan tidak pada sel yang istirahat, sehingga memberi petunjuk tentang aktivitas pertumbuhan dan progresivitas tumor, jadi dapat menentukan prognosis dan sebagai dasar terapi yang lebih tepat.^{8,19}

Penelitian Healey *et al.*²⁰ 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-67.²⁰ Penelitian Selim *et al.*¹² dan Khodaeiani *et al.*²¹ mendapatkan ekspresi Ki-67 yang tinggi pada KSB agresif dan KSB yang mengalami kekambuhan.^{12,21} Berbeda dengan penelitian Kramer *et al.*²² di mana tidak terdapat hubungan yang kuat antara proliferasi sel dengan varian histopatologik KSB agresif.²²

Beberapa peneliti menganalisis nilai prognostik dari Ki-67 dan menyimpulkan Ki-67 penting untuk membedakan tipe dari sel tumor ganas, tetapi hasil ini masih kontroversial¹⁹. Sampai saat ini belum diketahui peranan biologik molekuler dalam memprediksi agresivitas KSB. Diperlukan suatu penanda biologik 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.²³

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.²⁴

Sel tumor ganas tidak hanya merusak matriks ekstraseluler 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 di sekitarnya.²⁵ Selain itu desmoplasia yang nyata ditemukan berhubungan dengan agresivitas tumor ganas.²⁶

Menurut Ueno *et al.*²⁷ dari beberapa penelitian diketahui bahwa respon desmoplasia dapat membatasi agresivitas 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.²⁷ Selain itu, stroma yang diinduksi oleh sel tumor mengalami modifikasi histologik yang dapat dinilai oleh seorang patolog yaitu perubahan miksoid stromal, infiltrasi limfosit pada tumor dan desmoplasia.²⁶

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.²⁸ Sampai saat ini tipe stroma peritumoral yang mempengaruhi agresivitas KSB juga masih menjadi kontroversi.

Beberapa pewarnaan histokimia dapat membedakan tipe dari stroma peritumoral ini. *van Gieson* dan *Alcian blue* adalah pewarnaan yang sering dipakai oleh beberapa peneliti untuk membedakan tipe stroma peritumoral.²⁹

Desmoplasia yang berhubungan dengan tumor ditandai dengan matriks ekstraseluler yang di modifikasi sebagai kolagen.¹⁸ Kolagen merupakan protein yang berperan dalam perjalanan KSB. *van Gieson* lebih selektif untuk pewarnaan kolagen dibandingkan pewarnaan histokimia lainnya. *van Gieson* dapat menentukan reaksi desmoplasia, di mana stroma berwarna kemerahan di sekitar sel tumor.²⁹

Perubahan miksoid stroma adalah matriks reaktif yang tersusun atas material yang dapat terpulas dengan pulasan *Alcian blue* dan stroma ini dapat terlihat di antara serat kolagen. Komponen utama dari matriks miksoid ini adalah *hyaluronan* yang sintesisnya dipengaruhi oleh interaksi sel tumor ganas dengan fibroblast pada stroma. Pada pulasan *Alcian blue* stroma berwarna kebiruan di sekitar sel tumor.^{26,29}

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

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional comparative study* terhadap blok parafin kasus KSB yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomik yang berada di Sumatera Barat yaitu Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang, RSI Siti Rahmah Padang, RSU Ahmad Mochtar Bukittinggi mulai Januari 2012 sampai Desember 2014. Slide HE diperiksa ulang untuk penetapan varian histopatologik KSB agresif dan KSB non-agresif. Blok parafin KSB dilakukan pemotongan ulang secara serial untuk pewarnaan IHK dan histokimia. Pewarnaan IHK menggunakan antibodi Ki-67 untuk menilai indeks proliferasi. Pewarnaan histokimia menggunakan pulasan *van Gieson* dan *Alcian Blue* untuk menilai tipe stroma peritumoral. Pemeriksaan dilakukan dua kali oleh 2 peneliti berbeda. Sampel yang digunakan sebanyak 40 yang terdiri atas 20 sampel KSB agresif dan 20 sampel KSB non-agresif. Analisa hubungan ekspresi Ki-67 dan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB, masing-masing di uji dengan uji statistik *Chi-Square*.

HASIL

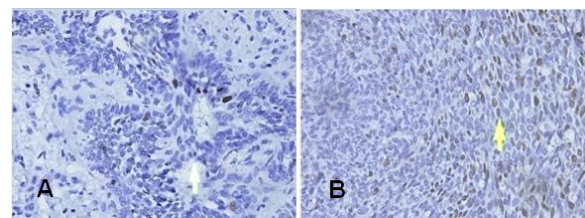
Selama periode Januari 2012-Desember 2014 didapat 132 kasus KSB pada pemeriksaan histopatologik biasa, 40 kasus memenuhi jumlah sampel minimal dan kriteria penelitian. Secara deskriptif kasus KSB lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan ratio 1:1,8. Kelompok usia terbanyak adalah 51-70 tahun (65%) dengan usia termuda 40 tahun dan tertua 87 tahun, usia rerata 63,5 tahun. Lokasi tumor terbanyak pada penelitian ini adalah wajah (82,5%), diikuti kepala dan leher (12,5%) serta tubuh (5%). Varian KSB agresif terbanyak adalah basoskuamous (80%) dan non-agresif adalah nodular (65%).

Tabel 1. Hubungan ekspresi Ki-67 dengan varian histopatologik KSB agresif dan non agresif.

Ekspresi Ki-67	Varian histopatologik KSB		Total	p
	Agresif f (%)	Non agresif f (%)		
Positif 1	2 (11,8)	15 (88,2)	17 (100,0)	0,001
Positif 2	18 (78,3)	5 (21,7)	23 (100,0)	
Total	20 (50,0)	20 (50,0)	40 (100,0)	

Persentase KSB agresif lebih tinggi pada ekspresi Ki-67 positif 2 dibandingkan positif 1 yaitu 78,3%:11,8%. Secara statistik ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan varian histopatologik KSB, nilai $p < 0,05$.

Ekspresi Ki-67 positif 1 tampak inti sel berwarna kecoklatan dengan indeks proliferasi $< 10\%$, sedangkan ekspresi Ki-67 positif 2 tampak inti sel berwarna kecoklatan dengan indeks proliferasi $> 10\%$. Gambaran Ki-67 positif 1 dan positif 2 dapat dilihat pada gambar 1 A dan B.



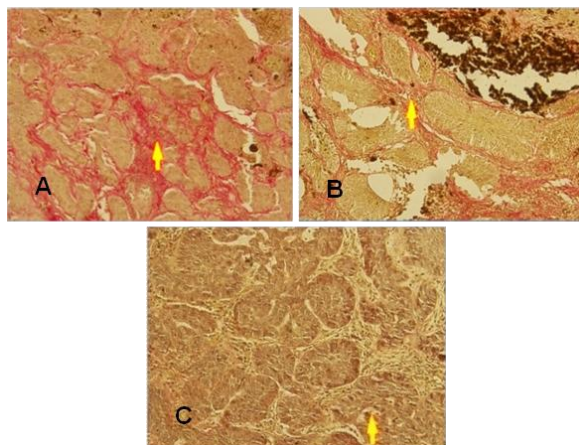
Gambar 1. A Ki-67 positif 1. B Ki-67 positif 2

Tabel 2. Hubungan tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB agresif dan non agresif.

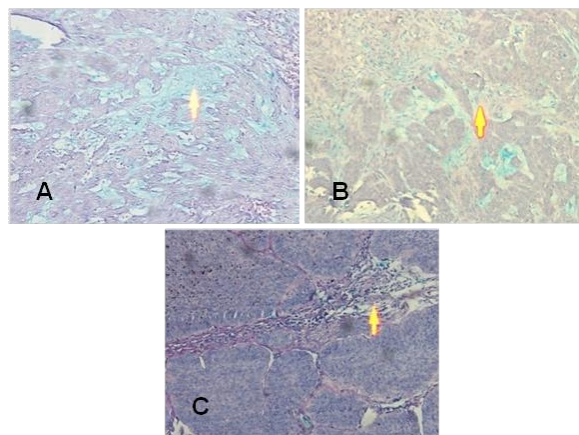
Tipe stroma peritumoral	Varian histopatologik KSB		Total	p
	Agresif f (%)	Non agresif f (%)		
Kolagen	16 (66,7)	8 (33,3)	24 (100,0)	0,02
Miksoid	8 (25,0)	12 (75,5)	16 (100,0)	
Total	20 (50,0)	20 (50,0)	40 (100,0)	

Persentase KSB agresif lebih banyak memiliki stroma tipe kolagen dibandingkan tipe miksoid yaitu 66,7%:25,0%. Secara statistik ditemukan hubungan yang bermakna antara tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB, nilai $p < 0,05$.

Pada stroma tipe kolagen tampak stroma berwarna kemerahan di sekitar sel tumor jika diwarnai dengan *van Gieson*. Tipe stroma miksoid tampak stroma berwarna kebiruan di sekitar sel tumor jika diwarnai dengan *Alcian Blue*. Gambaran *van Gieson* dan *Alcian blue* dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Van Gieson. A. Positif 3; B. Positif 2; C. Positif 1.



Gambar 3. Alcian Blue. A. Positif 3; B. Positif 2; C. Positif 1.

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan KSB agresif lebih banyak mengekspresikan Ki-67 tinggi (positif 2) yaitu 78,3%, sedangkan KSB non-agresif lebih banyak mengekspresikan Ki-67 rendah (positif 1) yaitu 88,2%. Secara statistik ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan varian histopatologik KSB dengan nilai $p < 0,05$.

Tingkat ekspresi Ki-67 berhubungan dengan prognosis tumor, potensi metastasis dan angka kelangsungan hidup.²¹ Barret *et al.*³⁰ dan Khodaeiani *et al.*²¹ menyatakan bahwa varian agresif secara umum memiliki tingkat proliferasi yang lebih tinggi dibandingkan non-agresif, sehingga disimpulkan bahwa Ki-67 positif dapat digunakan sebagai prediksi prognosis pada tipe tumor ganas.^{21,30} Healey *et al.*²⁰ yang meneliti

hubungan antara Ki-67 sebagai indeks proliferasi dengan varian histopatologik KSB dan kekambuhan menemukan bahwa KSB yang mengalami kekambuhan, tumor primernya mempunyai indeks proliferasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan KSB yang tidak mengalami kekambuhan.²⁰

Berbeda dengan hasil penelitian Lee *et al.*³¹ dan Tilli *et al.*³² yang menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara Ki-67 dengan varian histopatologik KSB. Penelitian ini dipertegas oleh Kramer *et al.*²² bahwa tidak terdapat hubungan yang nyata antara indeks proliferasi dengan varian histopatologik KSB agresif. Indeks proliferasi yang rendah dapat ditemukan pada tumor jinak atau *biologically silent tumor*, sedangkan indeks proliferasi yang tinggi diindikasikan untuk tumor ganas.

Pada KSB aktivitas proliferasi menunjukkan perilaku biologik sel tumor. Karsinoma sel basal ditandai dengan aktifitas proliferasi sel tumor yang tinggi, di mana ini dapat dideteksi dengan pewarnaan Ki-67. Perbedaan perilaku biologik dan progresif KSB ini disebabkan adanya ketidak-seimbangan antara proliferasi dan mekanisme apoptosis sel tumor.^{8,32}

Sampai saat ini peranan Ki-67 sebagai faktor prognostik masih kontroversial, sebagian peneliti menegaskan bahwa ekspresi Ki-67 adalah indikator untuk menentukan beratnya penyakit dan dapat digunakan sebagai parameter prognosis.^{12,33} Peneliti lain menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara proliferasi sel pada KSB dengan prognosis dan indeks proliferasi Ki-67.^{8,19,34} Hasil penelitian ini mendukung literatur sebelumnya bahwa terdapat hubungan ekspresi Ki-67 dengan varian histopatologik KSB.

Pada penelitian ini didapatkan persentase KSB agresif lebih banyak memiliki stroma tipe kolagen dibandingkan tipe miksoid yaitu 66,7%:25,0%. Secara statistik ditemukan hubungan yang bermakna antara tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik KSB, nilai $p < 0,05$.

Pirici *et al.*²³ menjelaskan bahwa pada KSB, kelompokan sel tumor dikelilingi oleh membran basalis yang bereaksi dengan *anti laminin antibodies*, kolagen IV, kolagen V dan *bulois pemphigoid antigen*. Reaksi antibodi ini berhubungan dengan KSB agresif. Menurut Kaur *et al.*³⁵ KSB secara jelas menunjukkan pola pertumbuhan, stroma dan reaksi inflamasi yang

berhubungan dengan varian KSB dan progresi tumor, di mana ditemukan stroma yang sklerotik pada KSB agresif.

Pilloni *et al.*³⁶ menyatakan bahwa KSB superfisial dan nodular dikelilingi oleh membran basalis yang berkelanjutan. Membran basalis ini terdiri atas kolagen tipe IV dan V yang bercampur dengan laminin. Pada KSB agresif (morfea, basoskuamosus/metatipikal dan infiltratif) tidak dikelilingi oleh membran basalis.

Berdasarkan penelitian Hartati *et al.*³⁷ dari 50 kasus KSB, terdapat 44 kasus yang cenderung berpotensi metastasis rendah, salah satu penyebabnya karena adanya stroma. Stroma tidak hanya penting sebagai induksi timbulnya KSB tetapi juga untuk perkembangan lebih lanjut KSB. Pada penelitian eksperimental sebelumnya terhadap binatang yang diinduksi KSB beserta stromanya, ternyata terdapat pertumbuhan tumor. Penelitian lain yang dilakukan secara kultur *in vitro*, ternyata sel KSB tanpa stroma tersebut berdiferensiasi menuju keratinosit dan mengalami stratifikasi epitel skuamosa. Disimpulkan bahwa tanpa adanya stroma sebagai media pertumbuhan KSB, maka KSB tidak akan tumbuh/berkembang.

Sel tumor ganas tidak hanya merusak matriks ekstraseluler yang telah ada, tetapi invasi dari sel tumor ganas juga menginduksi pembentukan matriks baru dengan mengaktifkan sel stromal peritumoral yang disebut dengan respons desmoplasia stromal (RDS). Respons desmoplasia stromal ini merupakan salah satu penanda diagnosis dari tumor yang invasi. Stroma ini merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara sel tumor dan jaringan di sekitarnya.²⁵ Desmoplasia yang berhubungan dengan tumor ditandai juga dengan matriks ekstraseluler yang dimodifikasi sebagai kolagen.

Kolagen merupakan protein yang berperan dalam perjalanan KSB. Kolagen terdiri atas kolagen tipe I dan III yang terdapat pada jaringan ikat interstisial serta tipe IV pada membran basalis. Sel tumor melekat pada laminin dan kolagen tipe IV melalui reseptor laminin yang terdapat pada sel tumor. Kolagen tipe IV adalah komponen utama membran basal, memiliki struktur molekul saling berhubungan yang menyerupai jala dan berfungsi sebagai tempat perlekatan sel-sel epitel yang ada di atasnya dan mungkin juga stroma yang berada di bawahnya.¹⁸

Sel tumor mengeluarkan sejumlah besar enzim proteolitik dengan menghancurkan matriks ekstraseluler seperti kolagenase tipe IV untuk kolagen tipe IV pada membran basal dan kolagenase tipe I dan III untuk menghancurkan kolagen tipe I dan III pada jaringan interstitial. Ketiga tipe kolagen tersebut berfungsi meningkatkan agresivitas desmoplasia KSB. Tipe I dan III berperan dalam pembentukan stroma dan tipe IV mempengaruhi invasi tumor. Proses degradasi kolagen merupakan titik kritis peralihan pertumbuhan invasi lokal menjadi metastasis.¹⁸

Manifestasi dan derajat reaksi desmoplasia sangat bervariasi, tidak hanya di antara tumor yang berbeda namun juga di dalam satu tumor. Desmoplasia paling sering dijelaskan pada karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma payudara dan ovarium yang sudah invasi, begitu juga pada tumor lainnya. Menurut gambaran morfologik, tumor yang mengandung >50% stroma desmoplasia disebut sebagai "scirrhous", dalam bahasa Yunani berarti keras.

Menurut Ayala *et al.*,³⁸ pada penelitiannya menemukan pasien kanker prostat dengan persentase stroma desmoplasia 5-49% memiliki angka ketahanan bebas kambuh 70-80%, sedangkan pasien dengan persentase stroma reaktif $\geq 50\%$ memiliki angka ketahanan bebas kambuh antara 50-60%. Kemaknaan prognostik dari RDS ini pada suatu tumor masih kontroversial di berbagai literatur.³⁹

Pada reaksi tumor dengan stroma di sekitarnya, intensitas reaksi desmoplasia mencerminkan derajat remodeling stroma peritumoral pada tingkatan morfologik. Hal ini mungkin mengindikasikan penyebaran dari pertumbuhan tumor serta potensi invasi dari tumor tersebut.²⁷

Beberapa studi memperdebatkan bahwa stroma yang fibrotik pada tumor mencerminkan usaha dari *host* untuk menangkis sel tumor. Namun di sisi lain proses ini dapat menguntungkan tumor melalui neovaskularisasi dan hambatan akses dari sel limfosit, makrofag dan sel-sel regulator imunitas lainnya dari pejamu.²⁷

Penelitian di atas menyokong suatu pernyataan bahwa respon desmoplasia membatasi agresivitas tumor dan bertentangan dengan konsep yang menyatakan bahwa tumor yang menimbulkan reaksi desmoplasia yang hebat akan berperangai lebih agresif dibandingkan dengan yang kurang menimbulkan respon desmoplasia.²⁷ Selain itu, stroma yang diinduksi

oleh sel tumor mengalami modifikasi histologi yang dapat dinilai oleh seorang ahli patologi yaitu perubahan miksoid stroma, infiltrasi limfosit pada tumor dan desmoplasia.²⁶

Hasil penelitian ini mendukung pendapat sebelumnya bahwa RDS yang dimodifikasi dengan kolagen merupakan salah satu penanda diagnosis dari tumor yang invasif, di mana ditemukan KSB agresif memiliki stroma peritumoral dengan tipe kolagen (desmoplasia). Hasil ini secara statistik bermakna, terdapat hubungan antara tipe stroma peritumoral dengan varian histopatologik, di mana varian agresif lebih banyak memiliki stroma tipe kolagen (desmoplasia) dibandingkan KSB non agresif.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa secara klinikopatologik proliferasi sel (Ki-67) dan tipe stroma peritumoral berperan untuk membedakan varian KSB, di mana ekspresi Ki-67 yang tinggi dan tipe stroma desmoplasia lebih banyak ditemukan pada KSB varian agresif, sedangkan ekspresi Ki-67 yang rendah lebih banyak ditemukan pada KSB non agresif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kossard S, Epstein EH, Cerio R, Yu LL, Weedon D. Basal cell carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A editors. WHO: Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC; 2006.
2. Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 3rd ed. London: Elsevier; 2010.
3. Yahya YF, Pohan SS, Soetjipto, Sudana. Ekspresi β catein dan $\beta 4$ integrin pada karsinoma sel basal agresif dan non-agresif. JBB. 2010; 14: 1-11.
4. Kim GK, James Q, Rosso JQD & Bellew S. Skin Cancer in Asian : Part 1: nonmelanoma skin cancer. J Clin Aesthet Dermatol. 2009; 2: 39-42.
5. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2011; 86: 292-305.
6. Chen CC, Chen CL. Clinical and histopathologic findings of superficial basal cell carcinoma: A comparison with other basal cell carcinoma subtypes. J Chin Med Assoc. 2006; 69: 364-71.
7. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomik. Kanker di Indonesia tahun 2011 Data Histopatologik. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2012.
8. Correa MPD, Ferreira AP, Gollner AM, Rodrigues MF, Guerra MCS. Marker expression of cell proliferation and apoptosis in basal cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2009; 84: 1-15.
9. Tilli CMLJ, Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaekers FCS. Review Article: Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2005; 152: 1108-24.
10. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen J. Basal cell carcinoma. In: Goldsmith LA, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th edn. Philadelphia: WB Saunders Co; 2008.
11. Bartos V, Adamicova K, Kullova M, Pec M. Immunohistochemical evaluation of proliferative activity (Ki-67 index) in different histological types of cutaneous basal cell carcinoma. Biologia. 2012; 67: 610-5.
12. Selim AG, El-Ashmawy A, Gheida S, Abd-Elnaby N, El-Tatawy R. Basal cell carcinoma : possible role of some proliferative and apoptotic factors. J Egypt Wom Dermatol Soc. 2009; 6: 16-27.
13. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Mod Pathol. 2006; 19: 127-47.
14. Vantuchova Y, Curik R. Histological types of basal cell carcinoma. Scripta Medica (BRNO). 2006; 79: 261-70.
15. Wysocka MM, Dmochowska MB, Weklar DS, Pazdrowska AD & Adamski Z. Basal cell carcinoma-diagnosis. Contemp Oncol. 2012; 17: 337-42.
16. Adegboyega PA, Rodriguez S, McLarty SJ. Stromal expression of actin is a marker of aggressiveness in basal cell carcinoma. Hum Pathol. 2010; 41: 1128-37.
17. Walling, HW, Fosko SW, Geraminejad, PA. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev. 2004; 23: 489-502.
18. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. The Breast. In Pathologic Basis of Disease. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2010.
19. Cernea CR, Ferraz AR, Castro IV, Sotto MN, Logullo AF, Potenza AS, *et al.* Ki-67

- index and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control. *Cancer Ther.* 2005; 3: 471-6.
20. Healey E, Angus B, Lawrence CM, Rees JL. Prognostic value of Ki-67 antigen expression in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 1995; 33:737-42.
 21. Khodaeiani E, Fakhriou A, Amirnia M, Babaeinezhad S, Tagvamanesh F, Karimi ER & Alikhah H. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 expression in skin epithelial tumors. *Indian J Dermatol.* 2013; 58: 181-7.
 22. Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L, Schreiber L & Vaknine H. Ki-67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. *IMAJ.* 2014; 16: 229-32.
 23. Pirici A. Study of the interaction between stroma and epithelium in basal cell carcinoma. A histological and clinic-statistical approach. PhD Thesis. Summary. Craiova. 2011.
 24. Lesack K & Naugler C. Morphometric characteristic of basal cell carcinoma peritumoral stroma varies among basal cell carcinoma subtypes. *BMC Dermatol.* 2012; 12: 1-7.
 25. Horn LC, Ritcher CE, Hentschel B, Schutz A, Pilch H, Leo C & Hockel M. Juxtatumoral desmoplastic stromal reaction is associated with high tumor cell dissociation in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Ann Pathol.* 2006; 10: 253-6.
 26. Wernicke M, Roitman P & Manfre. Breast cancer and the stromal factor. The prometastatic healing process hypothesis. *Medicina (Bueno Aires).* 2011: 71; 15-21.
 27. Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, Jass JR & Talbot IC. Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut.* 2004; 53:581-6.
 28. Miller SJ & Moresi JM. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *J Dermatol Mosby.* London. 2008: 1677-96.
 29. Stefano AD, Dispenza F, Petrucci AG, Citrato L & Croce A. Features of biopsy in diagnosis of metatypical basal cell carcinoma (basosquamous carcinoma) of head and neck. *Otolaryngol Polska.* 2012; 66: 419-23.
 30. Bancroft JD & Gamble M. *Theory and Practise of Histological Technique.* 6th edn. Elsevier. 2008.
 31. Barrett TL, Smith KJ, Hodge JJ, Butler R, Hall FW & Skelton HG. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 430-7.
 32. Lee SH, Han KH, Cho KH, Eun HC & Youn JI. Expression of p53, bcl-2, CD34 and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *Korean J Invest Dermatol.* 2000; 7:95-100.
 33. Tili CM, Stavast-Koey AJ, Ramaekers FC & Neumann HA. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2002; 29: 79-87.
 34. Cabral A, Van Haaften, C & Boon ME. Proliferation patterns reflect architectural dedifferentiation: a study of nodular basal cell carcinoma. *J Dermatol.* 2004; 31: 305-13.
 35. Kaur P, Mulvaney M & Carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alternations; a histologic analysis. *Am J Dermatopathol.* 2006; 28:293-306.
 36. Pilloni L, Bianco P, Manioli C, Senes G, Coni P, Atzori L, *et al.* Immunoreactivity for alpha-smooth muscle actin characterizes a potentially aggressive subgroup of little basal cell carcinomas. *European Journal of Histochemistry.* 2009; 53: 113-6
 37. Hartati M, Kistiandono, Tjarta A. Ekspresi protein NM23-H pada berbagai pola pertumbuhan karsinoma sel basal. *Bul. Penelit. Kesehat.* 2001; 29: 76-83.
 38. Ayala G, Tuxhorn JA, Wheeler TM, Frolov A, Scardino PT, Ohori M, *et al.* Reactive stroma as predictor of biochemical free recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 4792-801.
 39. Schughart LAK & Knuechel R. Tumor-associated fibroblast (part 1): Active stromal participants in tumor development and progression?. *Histol Histopathol.* 2001; 17: 599-621.