

BASALIOMA

Lily L. Loho
Meilany F. Durry

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: lily_loho@yahoo.com

Basalioma merupakan tumor ganas tersering di Amerika Serikat. Di Indonesia, data dari Badan Registrasi Kanker tahun 2009 menunjukkan bahwa kanker kulit menempati urutan ke-4 dari 10 jenis kanker terbanyak, dan di Manado menempati urutan ke-2 setelah kanker leher rahim. Ciri khas basalioma ialah terjadi pada kulit berambut pada orang dewasa. Pada usia lanjut, basalioma lebih sering ditemukan pada laki-laki, sedangkan pada usia muda lebih sering pada perempuan. Faktor risiko antara lain paparan sinar matahari, arsen, dan radiasi ion; riwayat keluarga; dan imunodefisiensi sekunder. Manifestasi klinik berbeda-beda sesuai variasi histologi. Lesi utama basalioma berbentuk noduler, kemudian yang superfisial, berpigmen, dan morfea. Lokasi tersering ialah di daerah hidung. Insiden metastasis 0,01-0,1%, dan terjadi secara limfogen dan hematogen.

DEFINISI

Menurut WHO, basalioma adalah satu kelompok tumor ganas kulit yang dikarakteristik oleh sel-sel basaloid (*germinative cell*) yang membentuk lobulus, kolum, pita, atau tali.

EPIDEMIOLOGI

Basalioma merupakan tumor ganas tersering di Amerika Serikat dan daerah-daerah lain, terutama pada populasi kulit putih. Kandungan pigmen melanin yang tinggi pada kulit hitam dapat melindungi terhadap perkembangan tumor ini. Diperkirakan 900.000 kasus per tahun ditemukan di Amerika Serikat. Australia mempunyai insiden tertinggi penyakit kanker kulit; insiden basalioma >2% dan karsinoma sel skuamos (KSS) \pm 1% pada laki-laki. Insiden basalioma telah meningkat pada dekade terakhir seperti peningkatan melanoma. Diperkirakan insiden kanker kulit non-melanoma meningkat 2-3% per tahun. Jumlah basalioma sekitar 80% dari kanker kulit non-melanoma, dan

empat sampai lima kali lebih banyak dari KSS dengan peningkatan insiden rata-rata 3-7% per tahun. Data Badan Registrasi Kanker (BRK) tahun 2009 di Indonesia menunjukkan kanker kulit menempati urutan ke-4 dari 10 jenis kanker terbanyak; di Manado kanker kulit berada pada urutan ke-2 setelah kanker leher rahim.

Penyakit ini berkembang terutama pada kulit yang terpapar sinar matahari. Migrasi individu terutama anak-anak ke daerah dengan radiasi tinggi ultra violet (UV) dikaitkan dengan peningkatan kejadian kanker kulit, namun hal ini tidak cukup untuk mengakibatkan basalioma karena penyakit ini jarang terjadi pada tangan dan jari. Khas penyakit ini terdapat pada orang dewasa, tetapi tumor ini juga dapat berkembang pada anak. Pada usia lanjut basalioma lebih banyak pada pria, tetapi pada usia muda lebih banyak pada wanita. Hal ini mungkin akibat peningkatan paparan sinar matahari pada wanita muda yang dikaitkan dengan penggunaan *tanning bed* dan merokok. Kulit yang terpapar sinar matahari selama masa kanak-kanak dan

dewasa merupakan faktor risiko basalioma. Paparan arsen dan radiasi ion juga dapat menginduksi terjadinya penyakit ini. Faktor risiko lainnya ialah *Fitzpatrick skin* tipe 1 dan 2, rambut merah, *freckling* pada masa kanak-kanak, riwayat keluarga dengan kanker kulit, jenis kelamin laki-laki, dan *celtic ancestry*. Imunodefisiensi sekunder dari *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) atau pasca transplantasi dihubungkan dengan peningkatan risiko basalioma.

MANIFESTASI KLINIK

Basalioma terutama terjadi pada kulit yang ditumbuhi rambut dan jarang pada telapak tangan dan kaki. Kejadian penyakit ini pada membran mukosa diragukan. Manifestasi klinis basalioma berbeda-beda sesuai variasi dari corak histologiknya. Lesi utama dari basalioma berbentuk noduler, berpigmen, superficial, dan morfea, dengan lokasi tersering pada bagian kepala dan leher, terutama hidung (Gambar 1). Sekitar 10-15% penyakit ini mengenai kulit yang tidak terpapar sinar matahari. Lokasi yang tidak biasa ialah pada vulva, penis, skrotum, perineum, dan areola payudara. Tumor ini tumbuh lambat dan jarang bermetastasis.

Bentuk basalioma terbanyak ialah bentuk noduler (45-60%). Gambaran khas basalioma bentuk noduler yaitu bentuk kubah, papula seperti mutiara dengan permukaan tampak teleangiectasi dan tepi meninggi. Bagian permukaan dapat mengalami ulserasi. Bentuk superficial basalioma berupa plak bersisik eritema yang berbatas jelas dengan tepi meninggi dan sering terjadi pada bagian badan dan ekstremitas. Hal ini dapat disalah diagnosis dengan penyakit Bowen atau eksema numularis. Bentuk basalioma berpigmen sering pada populasi kulit hitam dan Hispanik, serta dapat menyerupai melanoma. Karsinoma sel basal yang paling sulit didiagnosis dan ditangani ialah bentuk morfea, berupa indurasi plak putih, tidak berbatas jelas, yang dapat didiagnosis *scar* atau skleroderma yang terlokalisasi sehingga tidak disadari oleh pasien dan dokter.

Adanya lesi yang mencurigakan pada daerah risiko tinggi seperti pada bagian sentral wajah, harus segera dibiopsi untuk menegakkan diagnosis sehingga mempercepat penanganannya.

Basalioma halo berupa papula eritema 1-2 mm, terjadi pada bagian yang terpapar sinar matahari dan dikelilingi oleh daerah hipopigmentasi. Menurut *the American Joint Committee on Cancer*, bila ukuran basalioma >5cm disebut *giant basal cell carcinoma* (GBCC) dan ditemukan $\pm 12\%$ dari semua KSB. Jenis basalioma ini bersifat lebih agresif dengan invasi ke jaringan yang lebih dalam dan mengenai struktur di luar dermis seperti tulang, otot, dan tulang rawan, bermetastasis, serta mempunyai prognosis yang lebih buruk. Pernah dilaporkan satu kasus GBCC dengan infeksi Human Papilloma Virus tipe 31, 33, dan 35.

METASTASIS

Basalioma sangat jarang bermetastasis; insiden metastasis sekitar 0,01-0,1%. Riwayat khas pada basalioma yang bermetastasis ialah ukuran besar, ulserasi, invasi lokal, dan lesi primer destruktif yang kambuh setelah operasi atau radioterapi. Ukuran masif, ulserasi, dan riwayat rekuren banyak kali, tidak mutlak merupakan prasyarat metastasis. Beberapa penulis menyatakan bahwa basalioma jenis morfea, metatipikal, dan basoskuamosa kemungkinan besar bermetastasis. Pada KSS, 80-90% kasus bermetastasis secara limfogen, sedangkan pada basalioma metastasis melalui limfogen dan hematogen sama banyak. Sekitar 50% pasien basalioma, metastasis ke kelenjar getah bening sebagai penyebaran pertama. Kelenjar getah bening, paru, tulang, dan kulit merupakan tempat metastasis umum. Rata-rata kehidupan setelah metastasis 8 bulan sampai 3,6 tahun. Tumor dengan diameter >3cm mempunyai insiden metastasis atau insidens kematian 2%. Pada diameter 5 cm insiden menjadi 25%, dan tumor dengan diameter >10 cm mempunyai insiden metastasis dan kematian 50%. Basalioma



Gambar 1. A, Basalioma noduler dengan telangiektasis. B, Basalioma superfisial. C, Basalioma pigmented. D, Basalioma morfeaform yang mirip scar.

yang terjadi pada usia <35 tahun mempunyai corak pertumbuhan yang cepat dan agresif.

PATOGENESIS

Adanya aktivasi jalur sinyal Hedgehog (*Hedgehog Signaling Pathway*, Hh) ditemukan pada basalioma sporadik maupun familial (*Gorlin's syndrome*). Jalur signal Hh berperan penting dalam perkembangan atau embriogenesis banyak spesies vertebrata dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel sehingga jaringan dapat mencapai ukuran, lokasi, dan material sel yang cukup. Jalur sinyal ini sangat aktif pada tahap embriogenesis dan kemudian menurun saat tahap perkembangan kecuali pada jaringan-jaringan yang aktif membelah seperti folikel rambut, sumsum tulang dan kript-kript epitel usus.

Jalur sinyal Hh diawali dengan peningkatan ligan Hh ke protein *transmembran patched* (PTCH-1) yang mengaktivasi protein reseptor *transmembran smoothened* (SMO). Aktivasi SMO menghasilkan transmisi sinyal ke sejumlah protein yang saling berinteraksi dan selanjutnya mengaktivasi suatu kelompok faktor transkripsi Gli (Gli 1, Gli 2, dan Gli 3) yang kemudian mengaktivasi beberapa gen target.

Dalam proses karsinogenesis basalioma, terdapat mutasi yang berakibat hilangnya fungsi PTCH1 sehingga terjadi *up-regulation* jalur sinyal Hh, SMO diaktifkan dan selanjutnya mengaktivasi protein Gli

yang kemudian masuk ke inti sel dan meningkatkan transkripsi dari berbagai gen target. Berdasarkan penelitian pada tikus, PTCH1 ini berfungsi sebagai tumor supressor gen pada kulit yang berlokasi di kromosom 9q22-q31. Aktivasi jalur signal Hh ini pada basalioma mengakibatkan proliferasi sel yang berlebihan yang dibuktikan dengan peningkatan ekspresi *platelet derived growth factor receptor α* (PDGFR α). PDGFR α merupakan reseptor tirosin kinase terhadap PDGF α , suatu protein mitogen dalam regulasi pertumbuhan sel.

Beberapa penelitian juga mendapatkan adanya mutasi tumor supresor gen p53 selain mutasi jalur sinyal Hh pada pasien dengan basalioma sporadik sehingga jika terjadi mutasi DNA akibat induksi UV, kerusakan tersebut tidak dapat diperbaiki. Mutasi onkogen *ras* juga ditemukan pada basalioma sporadik. Mutasi onkogen ini paling sering ditemukan dalam berbagai jenis keganasan pada manusia. Mutasi onkogen *ras* meningkatkan pertumbuhan sel dan memicu terjadinya tumor.

GAMBARAN HISTOLOGIK

Karakteristik histologik umum dari basalioma ialah adanya sel-sel tumor basaloid dalam kelompok dengan bagian tepi tersusun palisading, sel-sel dengan inti mitosis, badan apoptosis, stroma miksoid, dan adanya celah artefak di daerah peritumor antara sel-sel tumor dan stroma

sekitarnya.

Sel-sel tumor basaloid memiliki gambaran yang mirip sel epitel basal, mengandung inti sel besar, oval atau memanjang dan sitoplasma relatif sedikit. Pada beberapa kasus, sukar didapatkan gambaran sitoplasma dari sel tumor. Perbedaan antara sel tumor basaloid dan sel basal ialah sel tumor basaloid mempunyai rasio inti sitoplasma yang lebih besar dibandingkan dengan sel epitel basal dan tidak menunjukkan adanya jembatan inter-selular. Inti sel tumor biasanya tampak berukuran relatif sama, tidak bervariasi, dan mengandung intensitas warna homogen.

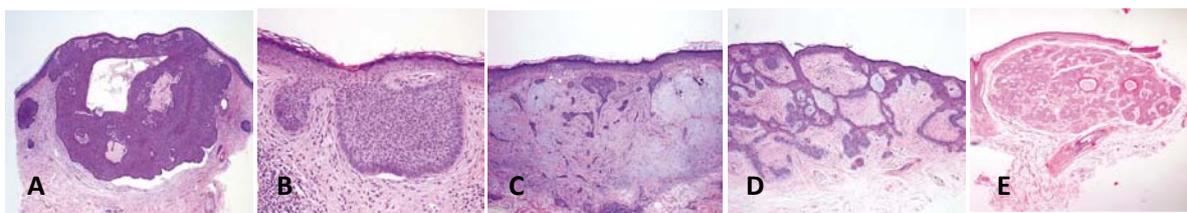
Gambaran daerah kistik, lakunar atau celah di antara kelompok sel tumor dengan stroma di sekitarnya timbul akibat nekrosis sel-sel tumor atau penurunan adesi seluler. Gambaran ini awalnya dianggap sebagai artefak akibat fiksasi namun ternyata hal ini didapatkan juga pada sediaan potong beku yang tidak difiksasi, dan dengan pengecatan imunohistokimia didapatkan ekspresi positif dari antibodi laminin dan kolagen tipe IV.

Terdapat beberapa variasi tipe histopatologik basalioma yang dapat muncul dalam bentuk murni ataupun kombinasi beberapa tipe utama dan tipe tambahan. Tipe utama basalioma ialah tipe superfisial, nodular, morfea dan infiltratif, fibroepitelio-matous, dan infundibulokistik.

Tipe superfisial dikarakteristik oleh kelompok-kelompok sel tumor yang seluruhnya menempel pada epidermis atau struktur adneksa. Kelompok-kelompok sel tumor ini terpisah satu sama lain oleh daerah epidermis normal. Tipe nodular

ditandai adanya kelompok-kelompok sel tumor berbentuk nodul pada dermis, terlepas dari epidermis sampai pada lapisan dermis retikular. Ukuran dan bentuk nodul bervariasi. Beberapa penulis membagi tipe ini menjadi tipe nodular dan mikronodular berdasarkan ukuran diameter kelompok sel tumor <0,5mm. Pada tipe morfea dan infiltratif, istilah infiltratif digunakan untuk menggambarkan tumor yang kurang memiliki gambaran nodul solid dan didominasi oleh kelompok-kelompok sel yang tersusun ireguler, dalam bentuk pita-pita, atau sebaran sel tumor tunggal di antara stroma. Distribusi sel tumor yang ireguler di antara stroma ini memberikan gambaran seperti tumor infiltratif. Istilah morfeaform atau sklerosing berarti terdapat banyak daerah fibrosis pada stroma yang menyebabkan sel-sel tumor terjepit di antara stroma seperti pita-pita tipis; biasanya tidak didapatkan gambaran nodul solid. Tipe fibroepitelio-matous (juga disebut *fibroepithelioma of Pinkus*) dengan karakteristik adanya kelompok sel tumor dalam bentuk pita yang beranastomosis membentuk gambaran fenestrasi di antara proliferasi jaringan ikat fibrosa. Tipe infundibulokistik biasanya berupa lesi kecil dan *indolent*, dengan adanya struktur keratosit kecil dan sel-sel epitel basaloid berkromatin halus.

Tipe-tipe tambahan terdiri dari: basalioma adenoid, basalioma *pigmented*, basalioma dengan diferensiasi skuamous (tipe metatipikal), *clear cell basalioma*, basalioma dengan diferensiasi ekrin, dan basalioma dengan pleomorfisme inti sel.



Gambar 3. Gambaran histopatologik basalioma. A, Tipe nodular. B, Tipe superfisial. C, Tipe infiltratif. D, Tipe fibroepitelio-matous. E, Tipe infundibulokistik.

DIAGNOSIS BANDING

Umumnya, diagnosis histopatologik basalioma pada jaringan biopsi kulit dapat langsung ditentukan. Masalah diagnosis sering muncul jika terdapat tumpang tindih basalioma dengan jenis tumor epitel basaloïd lainnya, dan bila teknik pengambilan sampel kulit tidak memadai. Beberapa diagnosis banding basalioma ialah triko-epitelioma (trikoblastoma), KSS, *adenoid cystic carcinoma*, dan karsinoma sel Merkel. Kadang-kadang dapat terjadi kesulitan membedakan basalioma dengan KSS bila terdapat pembentukan masa keratin. Beberapa hal yang menjadi ciri khas pembeda basalioma dengan KSS ialah umumnya sel tumor KSB lebih berwarna basofilik dibandingkan KSS (sel tumor KSS mengandung keratinisasi yang berwarna eosinofilik dengan pewarnaan rutin Hematoksilin-Eosin).

Dengan pewarnaan imunohistokimia, basalioma kurang menunjukkan pola keseragaman antibodi karena banyaknya varian jenis histopatologik. Basalioma menunjukkan reaktifitas terhadap polipeptida sitokeratin (CK) dan antibodi BerEp4 serta tidak menunjukkan reaksi terhadap EMA; sebaliknya, KSS bereaksi positif terhadap EMA dan tidak bereaksi dengan BerEp4. Hal ini sangat bermanfaat dalam membedakan basalioma tipe metatipikal dari KSS tipe basaloïd.

PENANGANAN

Umumnya penanganan basalioma dilakukan dengan terapi lokal, dapat berupa terapi bedah dan non-bedah (derajat metastasis basalioma rendah). Terapi bedah dapat berupa kuretase dan elektrodeseikasi, *cryosurgery*, eksisi bedah, dan eksisi Mohs. Dengan kuretase dan elektrodeseikasi, *five years survival rate* mencapai 95%, sedangkan pada eksisi bedah dan Mohs mencapai 99%. Eksisi Mohs dapat mengangkat sekaligus 100% tumor karena secara bersamaan menggunakan pemeriksaan potong beku untuk melihat apakah batas-batas eksisi dan dasar eksisi tumor masih mengandung masa tumor.

Terapi non-bedah mencakup radio-terapi, terapi topikal dan injeksi imuno-modulator, serta terapi fotodinamik. Terapi non-bedah biasanya digunakan untuk pasien yang tidak bisa menjalani pembedahan atau lokasi tumor yang sulit dijangkau dengan pembedahan. Saat ini banyak dikembangkan uji klinik *targetting therapy* untuk basalioma yang menggunakan molekul *Hedgehog pathway inhibitor* (HPI) karena jalur signal Hh berperan penting dalam patogenesis basalioma.

PROGNOSIS

Basalioma umumnya tumbuh lambat. Tipe yang bersifat indolen ialah tipe infundibulokistik dengan efek destruksi jaringan sekitarnya sangat terbatas setelah beberapa tahun. Tipe-tipe yang dianggap agresif ialah tipe infiltratif, morfeaform, dan mikronodular yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan sekitar yang hebat.

Walaupun jarang terjadi, pada beberapa kasus dilaporkan adanya rekurensi lokal dan metastasis ke kelenjar limfe sekitar atau ke tempat yang jauh seperti paru-paru. Rekurensi dapat terjadi pada lesi yang berukuran >2 cm, lokasi pada bagian sentral wajah, dan telinga, serta tipe histologik morfeaform.

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. Pathology and Genetic of Skin tumours, World Health Organization of Tumours. Lyon: IARC press, 2006; p.13-9.
2. Boyd AS. Basal Cell Carcinoma. In: Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW editors. In: Dermatopathology. New York: Mc Graw Hill Medical, 2010; p.556-90.
3. Wood GR, Gunkel J, Steward D, Gordon E, Bagheri MM, Gharia M, Snow SN. Nonmelanoma Skin Cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kartam MB, McKenna WG, editors. Abeloff's Clinical Oncology (Fourth

- Edition). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 2831-42.
4. **Rubin AI, Chen EH, Ratner D.** Current concepts basal cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2262-9.
 5. **Mc Kee PH, Calorje E, Granter SR.** Basal Cell Carcinoma. In: *Pathology of The Skin*. London: Elsevier Mosby, 2005; p.1167-84.
 6. Badan Registrasi Kanker. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi; 2009.
 7. **Kirkham N.** Tumors and cysts of the epidermis. Elders DE, Elenitsas R, Hohson B, Murphy GF, editors. In: *Lever's Histopathology of the Skin (Ninth Edition)*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p.636-849.
 8. **Rosai Y.** Basal cell carcinoma. In: *Rosai & Ackerman's Surgical Pathology Vol. 1* Edinburg: Mosby Elsevier, 2011; p.134-7.
 9. **Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC.** Basal cell carcinoma. In: *Robbins & Cotran Pathology Basis of Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Elsevier, 2010; p.2577-81.
 10. **Suster S, Yuen WT, Mihm MC.** Basal cell carcinoma. In: Noel W, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editors, *Modern Surgical Pathology (Second Edition) Vol. 2*. Philadelphia: Saunder Elsevier, 2009; p.1895-7.
 11. **Archontaki M, Stavrianos SD, Korkolis DP, Arnogiannaki N, Vassiliadis V, et al.** Giant basal cell carcinoma: Clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. *Anticancer Research*. 2009;29:2655-64.
 12. **Caro I, Low J.A.** The role of the Hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and oppurtunities for treatment. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3335-9.
 13. **Xie J.** Activation of Hedgehog signaling in human cancer: Basic mechanism and clinical implications. AACR Education Book. American Association for Cancer Research. 2009. Available from: <http://educationbook.aacrjournals.org>.
 14. **Low J.A, Sauvage FJ.** Clinical experience with Hedgehog pathway inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(36):5321-26.
 15. **Prieto VG, Shea CR, Celebi JT, Busam KJ.** Adnexal tumor. In: Busam KJ, editor. *Dermatopathology*. Philadelphia: Saunders Elseviers, 2010; p.389-97.
 16. **Wick MR, Swanson PE, Patterson J.** Immunohistology of skin tumors. Philadelphia: Saunders Elseviers, 2010; p.46.