

Jalur Pensinyalan Hedgehog pada Karsinoma Sel Basal

Liyona Rifani,
Riesye Arisanty,
Supri Irianti Handayani
Program Pendidikan Dokter Spesialis
Departemen Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Karsinoma sel basal (KSB) atau basalioma merupakan keganasan pada kulit yang berasal dari sel basal epidermis. Jalur Hedgehog sering dihubungkan dengan karsinogenesis karsinoma sel basal. Jalur pensinyalan Hedgehog merupakan jalur transmisi sinyal dari membran sel ke inti. Terdapat beberapa komponen utama yang terlibat dalam aktivasi pensinyalan Hedgehog, yaitu gen *Hedgehog*, *Patched (Ptch)*, *Smoothened (Smo)*, dan *Glioma-associated oncogene (Gli)*. Radiasi ultraviolet B (UVB) menghasilkan photoproduct mutagenik pada DNA, seperti mutasi pada gen regulator, gen *Ptch* dan *Smo*. Aktivasi tanpa ligan dari jalur Hedgehog tipe I yang disebabkan oleh mutasi gen tersebut menyebabkan aktivasi konstitutif dari jalur Hedgehog dan mengaktifkan ekspresi dari gen target. Gen target utama dari jalur pensinyalan *Hh* yang terdiri dari gen *Ptch1* dan *Gli1* menyebabkan proliferasi terus-menerus dari sel kanker. *Vismodegib* merupakan inhibitor *Smo* yang berpotensi sebagai terapi target karsinoma sel basal.

Kata kunci: jalur Hedgehog, Hedgehog, karsinoma sel basal.

PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (KSB) atau basalioma merupakan keganasan pada kulit yang berasal dari sel basal epidermis.^{1,2} Angka kejadian KSB di dunia lebih tinggi pada populasi berkulit putih, jenis kelamin laki-laki (3:2), dan pada usia lanjut (50-80 tahun).^{1,3,4} Terdapat 2,8 juta kasus baru karsinoma sel basal di Amerika dan 700.000 kasus baru di Eropa setiap tahunnya.^{2,5} Dari 263 kasus kanker kulit di RS Dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2014-2017, karsinoma sel basal merupakan kanker kulit terbanyak (176 kasus, 66,9%), diikuti oleh karsinoma sel skuamosa (72 kasus, 27,4%) dan melanoma maligna (15 kasus, 5,7%).⁶

Faktor risiko utama dari karsinoma sel basal adalah pajanan sinar matahari. Pajanan sinar UV mengakibatkan kerusakan pada DNA. Kerusakan DNA tersebut akan diperbaiki dengan *Nucleotide Excision Repair (NER)*. Apabila proses perbaikan tersebut gagal dilakukan dan sel tetap hidup, akan terjadi kerusakan yang menetap, yaitu mutasi gen.³

Disregulasi jalur Hedgehog (*Hh*) juga memainkan peran penting dalam perkembangan berbagai kanker. Mutasi pada komponen jalur *Hh* telah ditemukan pada medulloblastoma, karsinoma sel basal, dan rhabdomyosarcoma.⁷ Pada karsinoma sel basal, mutasi dapat terjadi pada beberapa komponen jalur Hedgehog, yaitu mutasi gen *Ptch* atau mutasi *smoothened (Smo)*. Akibatnya, terjadi ekspresi berlebihan pada gen target *Ptch1*, *Smo*, dan *Gli* yang berperan dalam proliferasi sel sehingga mendukung proses karsinogenesis.⁸

Intervensi pada pensinyalan *Hh* berpotensi sebagai terapi target pada karsinoma sel basal.⁷ Penghambat jalur pensinyalan Hedgehog, seperti *vismodegib*, telah berkembang untuk terapi kanker. Obat tersebut merupakan terapi kanker yang menjanjikan,

terutama untuk pasien kanker yang resisten atau tahap lanjut, sehingga tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mendalami peranan jalur Hedgehog pada proses terjadinya karsinoma sel basal.⁹

Jalur Pensinyalan Hedgehog

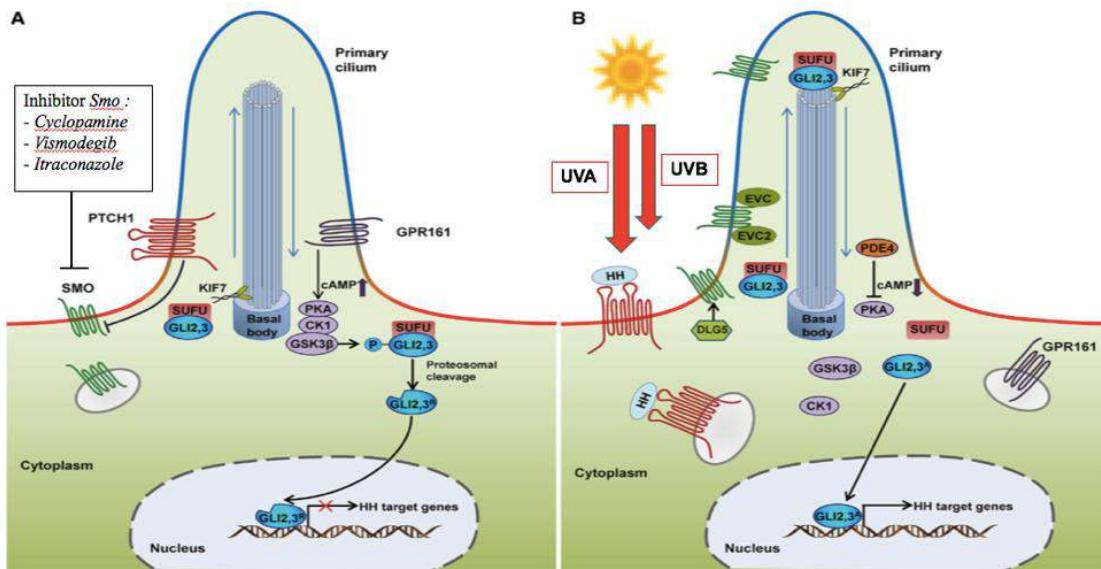
Jalur pensinyalan Hedgehog dengan nama lain Hedgehog-Patched (Hh-Ptch), Hedgehog-Gli (Hh-Gli), atau Hedgehog-Patched-Smoothened (Hh-Ptch-Smo) merupakan jalur transmisi sinyal dari membran sel ke inti. Jalur pensinyalan Hedgehog memainkan peranan penting dalam perkembangan embrionik normal organisme dan menjadi inaktif pada saat dewasa. Jalur ini dapat menjadi aktif kembali seperti pada proses penyembuhan luka. Beberapa studi menunjukkan bahwa pensinyalan Hh juga dapat terlibat dalam berbagai tahap karsinogenesis pada tumor berbeda.⁹⁻¹¹

Silia primer merupakan struktur membran berbasis mikrotubulus, yang terdapat pada semua sel vertebrata yang berperan penting dalam aktivasi jalur Hh mamalia.^{5,12} Terdapat beberapa komponen utama yang terlibat dalam aktivasi pensinyalan Hedgehog, yaitu ligan Hedgehog, Patched (Ptch), Smoothened (Smo), Suppressor of fused (Sufu), dan Gli. Gen Hh ditemukan lebih dari 35 tahun yang lalu dan pertama kali diidentifikasi pada lalat buah *Drosophila melanogaster*. Pada vertebrata, terdapat tiga jenis gen Hh yang telah terdeteksi, yaitu *Sonic Hedgehog* (SHh), *Indian Hedgehog* (IHh), dan *Desert Hedgehog* (DHh). Jenis gen Hh yang paling sering diteliti dan memiliki aktivitas tertinggi dalam perkembangan berbagai organ selama embryogenesis adalah SHh. SHh diekspresikan pada sistem saraf pusat, paru, gigi, intestinal, kulit dan folikel rambut selama perkembangan. Ketiga gen tersebut dapat terikat pada reseptor Ptch1. Gen Hedgehog manusia terletak pada kromosom 7q36.3.^{5,7,9,11-13}

Patched (Ptch) adalah protein transmembran yang memiliki dua loop ekstraseluler besar dan dua loop intraseluler besar. Ptch berfungsi sebagai reseptor untuk *Sonic hedgehog* (SHh).⁹ Terdapat dua homolog Ptch yang telah diisolasi dalam vertebrata, yaitu Ptch1 dan Ptch2. Gen Ptch1 manusia terletak pada kromosom 9q22.3 dan Ptch2 terletak di 1p34.1.^{9,14}

Saat tidak ada ligan Hedgehog atau tidak ada mutasi pada Ptch, Ptch berada pada dasar silia primer dan menghambat akumulasi Smo serta aktivitasnya. Smo adalah koreseptor pada jalur pensinyalan Hh dan dianggap sebagai regulator positif karena secara konstitutif dapat aktif tanpa adanya ligan dan memicu aktivasi komponen downstream dari jalur pensinyalan Hh, termasuk Gli.⁹ *Glioma-associated oncogene* (Gli) memiliki tiga anggota keluarga, yaitu Gli1, Gli2, dan Gli3. Gli1 mempunyai peran sebagai aktivator transkripsi, sedangkan Gli2 dan Gli3 dapat bertindak sebagai aktivator dan represor transkripsi.^{5,7,9,15} Setelah Smo dihambat, Gli terikat pada Sufu di sitoplasma dan terfosforilasi oleh protein kinase A (PKA), glycogen synthase kinase-3 (GSK3), dan casein kinase 1 (CK1) yang menyebabkan pemecahan proteolitik Gli dari bentuk full-length (GliFL) menjadi bentuk represor (GliR). GliR translokasi ke nukleus dan terikat pada gen target Hh dan menjaga gen target Hh tetap dalam keadaan diam (switched off).^{7,9,10}

Apabila terdapat ikatan ligan Hh dengan Ptch atau terjadi mutasi pada Ptch atau Smo, supresi Smo tidak terjadi.⁵ Smo yang teraktivasi melepaskan Gli yang berikatan dengan Sufu pada silia primer. Pemecahan dan fosforilasi Gli menjadi bentuk represor tidak terjadi sebagai akibat dari aktivitas PKA yang terhambat oleh penurunan dari kadar cAMP. Gli activator (GliA) translokasi ke nukleus dan menginduksi ekspresi gen target.⁹ Gen target utama dari jalur pensinyalan Hh meliputi gen Ptch1, Ptch2, dan Gli1. Aktivasi berlebihan dari gen-gen tersebut menyebabkan aktivasi jalur Hh terus menerus dan terjadi peningkatan kadar mRNA dan protein. Gen target lainnya dari jalur Hedgehog adalah Hedgehog-interacting protein (Hhip), cell cycle regulators (CCND2 dan CCNE1), regulator apoptosis (BCL2), MYCN, ABCG2, FGF4, VEGFA, PAX6, PAX7, PAX9, FOXM1, dan JAG1.⁹ Jalur pensinyalan Hedgehog juga sering berhubungan dengan jalur onkogenik lainnya, seperti transforming growth factor beta (TGF β), epidermal growth factor receptor (EGFR), insulin-like growth factor (IGF), tumor necrosis factor (TNF), dan Wnt.⁵



Gambar 1. Ilustrasi skematik dari Jalur Pensinyalan *Hedgehog*.⁷ A. Dengan tidak adanya ligan *Hh*, *Ptch1* berada di dasar PC (Primary Cilium) dan menghambat akumulasi dan aktivitas *Smo* di PC. Faktor transkripsi *Gli* (*Gli2*, *Gli3*), diasingkan di dalam sitoplasma oleh *Sufu* dan difosforilasi oleh PKA, CK1, dan GSK3b. GPR161, G-protein-coupled receptor, dapat mengaktifkan PKA melalui peningkatan level cAMP, memicu fosforilasi *Gli2* dan *Gli3*. *Gli2* dan *Gli3* yang terfosforilasi diubah menjadi bentuk penekan (*Gli2R*, *Gli3R*). B. Setelah ada ikatan ligan, *Smo* yang teraktivasi menghilangkan penekanan/supresi *Gli2* dan *Gli3* yang dimediasi oleh *Sufu*. Aktivitas PKA tertahan oleh penurunan level cAMP yang disebabkan karena degradasi cAMP oleh phosphodiesterase 4 (PDE4). Bentuk aktuator dari *Gli2* dan *Gli3* (*Gli2A*, *Gli3A*) translokasi ke nukleus dan menginduksi ekspresi gen target *Hh*.

Peranan Jalur Pensinyalan *Hedgehog* pada Karsinoma Sel Basal

Aktivasi jalur pensinyalan Hedgehog yang diperantara oleh mutasi pada gen supresor tumor *Patched* (*Ptch*) dan atau gen *Smoothened* (*Smo*) diketahui dapat memicu pensinyalan onkogenik dan mendorong pertumbuhan dari kanker.⁵ Disfungsi dan penyimpangan dari aktivasi jalur pensinyalan Hedgehog berhubungan dengan perkembangan kanker, seperti, karsinoma sel basal, *basal cell nevus syndrome* (BCNS)/*Gorlin syndrome* *medulloblastoma*, *rhabdomyosarcoma*, dan meningioma.

Terdapat tiga mekanisme penyimpangan aktivasi pensinyalan *Hh* pada kanker. Tipe I-*utonomous and ligand-independent type of Hh signalling*, disebabkan oleh mutasi aktivasi pada *Smo* atau mutasi inaktivasi pada *Ptch*, yang menyebabkan aktivasi konstitutif pensinyalan *Hh* pada keadaan tidak terdapat ligan *Hh*. Jalur tipe I ini dapat ditemukan pada kasus karsinoma sel basal.

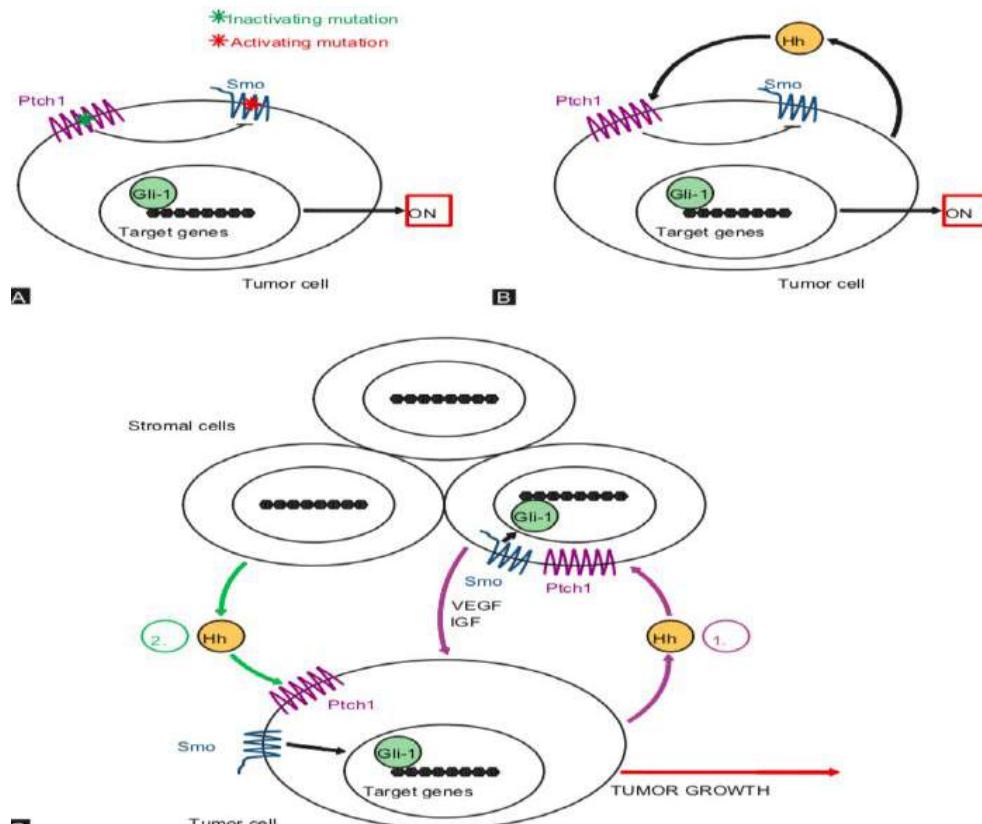
Tipe II-*ligand-dependent oncogenic Hh signalling in autocrine/juxtacrine manner* bergantung pada ligan dan merespon *Hh* secara

autokrin/juxtakrin yang mengarah pada pembentukan dan pertumbuhan tumor. Karena jalur *Hh* diaktifkan dengan cara *cell-autonomous*, ligan *Hh* diproduksi dan diambil oleh sel tumor yang sama atau sekitarnya. Ekspresi berlebihan dari jalur tipe ini ditemukan pada tumor pada lambung, esofagus, pankreas, kolorektal, ovarium, endometrium, payudara, prostat, paru-paru, dan glioma.

Tipe IIIa/b-*ligand-dependent Hh signalling in paracrine or reverse paracrine manner* bergantung pada ligan dan menggunakan pensinyalan parakrin. Aktivasi parakrin jalur *Hh* dalam sel stroma juga telah dikaitkan dengan berbagai kanker, seperti kanker prostat, pankreas, dan usus besar. Ligan *Hh*, disekresikan oleh sel tumor, mengikat reseptor *Ptch1* pada sel stroma tumor, yang kemudian menjalani aktivasi jalur *Hh*. Akibatnya, sel-sel stromal mengirimkan sinyal pertumbuhan (*vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *Wnt*, *PDGF*, dan *BMP*) ke sel-sel tumor, mendukung dan memicu proliferasi dan diferensiasi sel tumor.⁹ Model pensinyalan parakrin “reverse” ditemukan pada

keganasan hematologi seperti limfoma sel-B, multipel mieloma, dan leukemia. Pada model ini tumor menerima ligan *Hh* yang disekresikan langsung dari sumsum tulang atau sel stroma kelenjar getah bening. Dengan demikian, pada

kanker yang bergantung pada ligan parakrin “reverse”, sel-sel stroma menyediakan *micro-environment* yang menguntungkan untuk pertumbuhan tumor.⁹



Gambar 2. Mekanisme dasar dari aktivasi menyimpang pensinyalan Hedgehog. (A) Tipe I-*Ligand-independent Hedgehog signaling*. Tipe ini meliputi: Mutasi inaktivasi *Ptch1* (bintang hijau) atau mutasi aktivasi *Smo* (bintang merah), dengan demikian reseptor *Smoothened* tidak lagi bisa dihambat oleh *Patched1*. Hasilnya adalah aktivasi konstitutif jalur *Hedgehog* tanpa adanya ligan. (B) Tipe II-*Ligand-dependent autocrine/juxtacrine Hedgehog signaling*. Ligan *Hedgehog* disekresikan oleh sel tumor dan diambil ke dalam sel tumor yang sama (secara otokrin) atau ke dalam sel-sel tumor terdekat (dengan cara juxtacrine), sehingga mengaktifkan kaskade sinyal *downstream* jalur sinyal *Hedgehog*. (C-1) Tipe IIIa-*Ligand-dependent paracrine signaling*. Ligan *Hedgehog* disekresikan oleh sel-sel tumor dan diambil oleh sel-sel stroma. Sel-sel stroma yang diaktifkan mensintesis dan mengeluarkan sinyal, seperti *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan *insulin-like growth factor (IGF)*, yang kemudian dibawa kembali ke sel tumor untuk mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhannya. (C-2) Tipe IIIb-*Ligand-dependent reverse paracrine signaling*. Ligan *Hedgehog* secara langsung disekresikan oleh sel stroma dan diambil oleh sel tumor. Dengan demikian, ligan membantu proliferasi dan pertumbuhan sel tumor.⁹

Mutasi somatik akibat radiasi ultraviolet pada gen *Ptch* dan *Smo* dapat ditemukan pada karsinoma sel basal.⁹ Radiasi ultraviolet menghasilkan *photoproduct* mutagenik pada DNA, menyebabkan efek imunosupresif pada kulit, dan melemahkan aktivitas pengawasan antitumor.¹⁰ Mutasi inaktif pada *Ptch1* ditemukan pada sekitar 85% karsinoma sel basal dan mutasi

aktivasi *Smo* ditemukan pada 10% karsinoma sel basal. Selain itu, amplifikasi gen *Gli* juga ditemukan 8% pada kasus karsinoma sel basal.⁹ Sekitar 40% dari mutasi *Ptch1* yang ditemukan pada karsinoma sel basal menunjukkan tanda radiasi UV.⁹ Mutasi *Ptch1* menyebabkan peningkatan dari pelepasan protein transmembran *smoothened (Smo)*, yang memicu aktivasi

downstream dari jalur transkripsi *Gli* yang selanjutnya meningkatkan ekspresi dari gen target pada jalur *Hh*. Ekspresi berlebihan dari gen target menyebabkan proliferasi sel tumor secara terus menerus, peningkatan kelangsungan hidup sel tumor, dan menghambat aktivitas anti tumor.^{1,16,17}

Telah banyak penelitian yang secara konsisten mengamati ekspresi berlebihan dari protein *Ptch1* pada karsinoma sel basal, tetapi sedikit yang diketahui apakah ekspresi gen dan protein tersebut berbeda antara subtipen histologis karsinoma sel basal. Khalesi, *et al* mendapatkan bahwa pada karsinoma sel basal superfisial cenderung menunjukkan intensitas pewarnaan imunohistokima yang tinggi untuk *Ptch1* dibandingkan karsinoma sel basal subtipen nodular.¹⁸

Karsinoma Sel Basal

Faktor Risiko Karsinoma Sel Basal

Umur merupakan salah satu faktor risiko dari KSB, dimana semakin bertambahnya umur semakin meningkatkan risiko terjadinya KSB. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa pajanan radiasi ultraviolet (UV) merupakan faktor risiko paling penting untuk kejadian karsinogenesis dari KSB. Pajanan akut radiasi UV secara *intermittent* saat masa anak-anak dapat menyebabkan perkembangan KSB. Peningkatan insiden KSB mencapai puncaknya pada 30.000 jam akumulasi pajanan matahari lalu mereda, berbeda dengan resiko kejadian KSS yang meningkat tanpa batas terhadap peningkatan kumulatif pajanan sinar matahari. Faktor resiko lainnya yang berhubungan dengan kejadian KSB yaitu radiasi pengion, pajanan arsenik sistemik, dan transplantasi organ.^{1,19} Kulit yang terpajan sinar matahari merupakan lokasi tersering dari KSB. Gambaran histologi untuk KSB superfisial biasanya terdapat pada area tubuh (paling sering pada tungkai), sedangkan KSB nodular lebih banyak terdapat pada kepala dan leher.^{1,19}

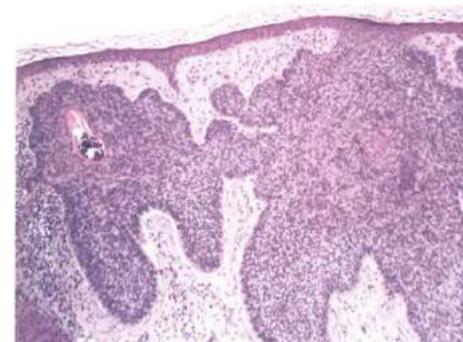
Gambaran dan Kriteria Diagnostik Karsinoma Sel Basal

Gambaran klinis dari KSB sangat beragam. Gambaran klasiknya adalah papul seperti mutiara yang sering disertai dengan dilatasi pembuluh darah subepidermal (telangiaktasis) yang bisa menjadi erosi atau ulkus. KSB superfisial memiliki gambaran plak anular agak

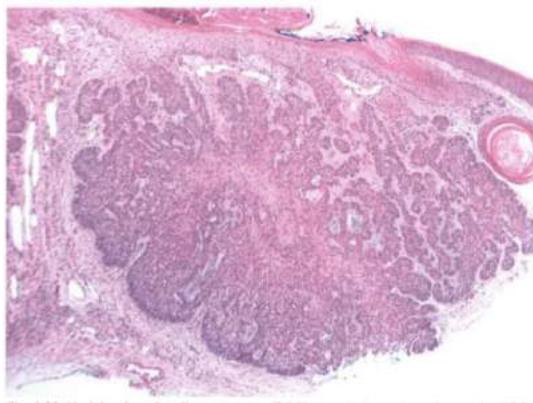
bersisik seperti pada tinea corporis. Pada subtipen *sclerosing/morphoeic* terdapat gambaran seperti jaringan parut (*scar-like*) dan berpigmen menyerupai melanoma.¹ Sebagian tumor menyerupai nevus melanositik atau melanoma karena sebagian tumor mengandung pigmen melanin.⁸ Gambaran mikroskopik dari KSB sangat beragam, gambaran yang paling sering adalah pulau-pulau atau sarang-sarang dari sel basal yang berjejer di tepi membentuk palisade dengan inti hiperkromatik, sedikit sitoplasma, dan dikelilingi oleh perubahan stroma fibromikroid. Melanosit dan keratinisasi juga dapat ditemukan pada sarang tumor.^{1,8}

Subtipen Karsinoma Sel Basal *Nodular BCC*

Merupakan varian KSB yang paling sering. Ditemukan nodul tumor yang besar pada lapisan dermis. Lokasi tersering dari varian ini adalah di area kepala dan leher. Pada *Nodular BCC* ditemukan gambaran plak atau nodul seperti mutiara sering disertai dengan telangiaktasis. Pada dermoskopi ditemukan pola pembuluh darah yang bercabang. Varian kistik mungkin dapat ditemukan sebagai nodul kistik yang translusen dan kistik yang berisi musin menyerupai *hidrocystoma*. Ulserasi dapat terjadi pada lesi yang besar disebut "*rodent ulcers*". Gambaran histopatologi dari KSB adalah adanya pulau-pulau sel basaloid dengan *palisading* perifer sampai ke dermis, susunan inti yang berantakan dengan apoptosis yang banyak. Varian dari KSB nodular yaitu KSB keratotik (sarang tumor dengan keratinisasi matur di tengah), *nodulocystic* / KSB kistik (degenerasi kistik pada pulau-pulau tumor), dan KSB adenoid (sarang-sarang kribriformis).¹



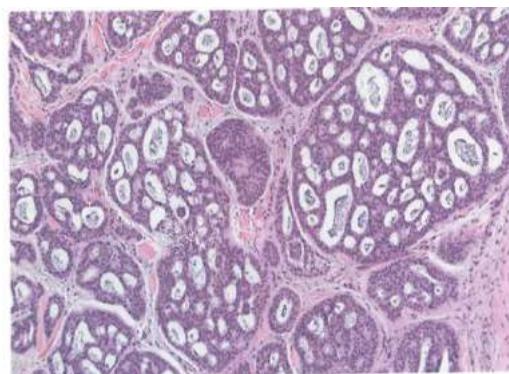
Gambar 3. *Nodular basal cell carcinoma. Palisading perifer, keratinisasi sentral, dan kalsifikasi distrofik sarang-sarang tumor.*¹



Gambar 4. *Nodular basal cell carcinoma*. Varian keratotik (*keratotic BCC*). Keratinisasi sentral dalam nodul tumor.¹



Gambar 5. *Nodular basal cell carcinoma*. Varian nodulokistik. Degenerasi kistik pada beberapa pulau-pulau tumor.¹

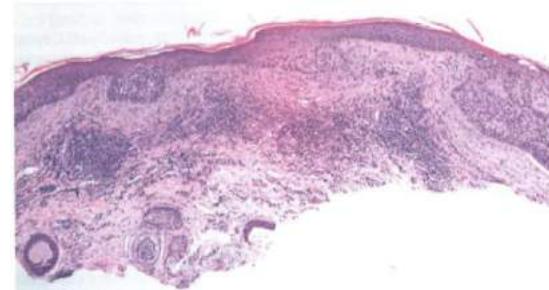


Gambar 6 . *Nodular basal cell carcinoma*. Varian Adenoid. Pulau-pulau tumor kribriformis.¹

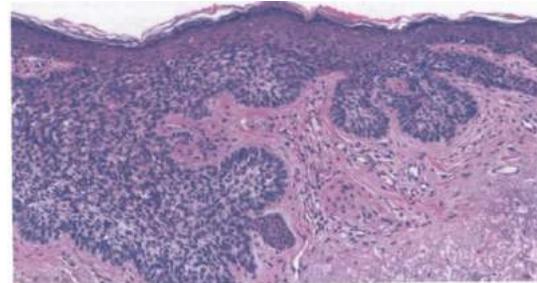
Superficial BCC

Karsinoma sel basal superfisial merupakan varian yang berhubungan langsung epidermis, terbatas pada dermis papiler. KSB superfisial

mempunyai ciri bercak eritematosa mulai dari beberapa milimeter hingga diameter lebih dari 10 cm. KSB superfisial menyumbang 10-30% dari KSB dan paling sering terjadi pada tubuh. Area regresi muncul sebagai berkas pucat atau fibrosis. KSB superfisial merupakan subtipen histologis yang memiliki risiko rendah secara klinis. Varian ini terdiri dari lobus sel basaloid superfisial yang diproyeksikan dari epidermis atau dari sisi folikel atau saluran ekskrin ke dalam dermis, biasanya dikelilingi oleh stroma mikroid longgar. Biasanya lobulus terbatas pada dermis papiler dan tebal <1 mm.¹



Gambar 7, *Superficial basal cell carcinoma*. Sarang-sarang sel basaloid menonjol dari epidermis.¹



Gambar 8, *Superficial basal cell carcinoma*. Sarang-sarang sel basaloid menempel di bawah permukaan epidermis.¹

Pigmented BCC

Pigmented basal cell carcinoma merupakan varian karsinoma sel basal yang mengandung pigmen melanin. Predileksinya terjadi pada bangsa Afrika, Hispanik, dan Asia. Pigmented basal cell carcinoma menunjukkan pigmentasi dan biasanya tumpang tindih dengan gambaran karsinoma sel basal klasik lainnya (tumor tanpa gambaran karsinoma sel basal klasik sulit dibedakan dari melanoma). Pigmentasi dapat lokal dan berupa bintik-bintik (*dot-like*). Gambaran dermoskopi meliputi sarang-sarang ovoid biru keabuan yang besar, globul-globul biru keabuan,

dan area seperti daun (*leaf-like*). Baik karsinoma sel basal tipe nodular maupun superfisial dapat mengandung pigmen, dan dapat dipertimbangkan masuk ke dalam kategori *pigmented basal cell carcinoma*. Pigmented basal cell carcinoma mengandung banyak melanosit dendritik di antara pulau-pulau tumor. Terdapat melanin yang terfagositosis di antara sel tumor dan di antara makrofag peritumoral.¹



Gambar 9, *Pigmented basal cell carcinoma*. Papul-nodul berpigmen dikelilingi oleh plak eritematosa.¹

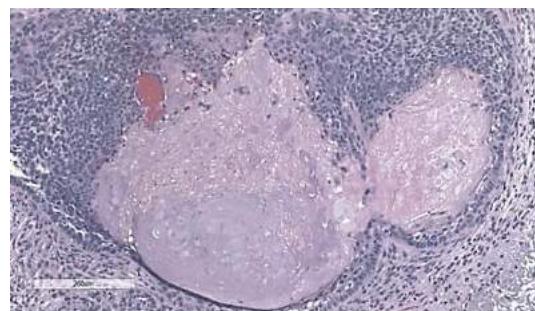


Gambar 10, *Pigmented basal cell carcinoma*. Nodul basaloid kistik yang berisi melanofag; melanosit dendritik dapat terlihat di antara sarang basaloid.¹

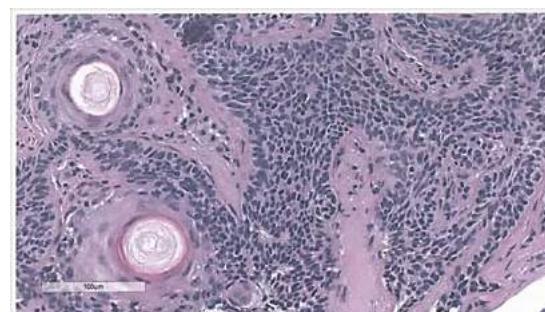
Infundibulocystic BCC (BCC with adnexal differentiation)

Karsinoma sel basal dengan diferensiasi adneksa merupakan varian karsinoma sel basal dengan diferensiasi menuju folikular, kelenjar sebasea, apokrin, atau ekrin. Karsinoma sel basal infundibulokistik dan karsinoma sel basal dengan diferensiasi duktus memiliki predileksi kulit periocular. Karsinoma sel basal dengan diferensiasi matrikal yang mengandung *shadow cells* indikasi dari diferensiasi maktriks rambut. KSB infundibulokistik menunjukkan diferensiasi

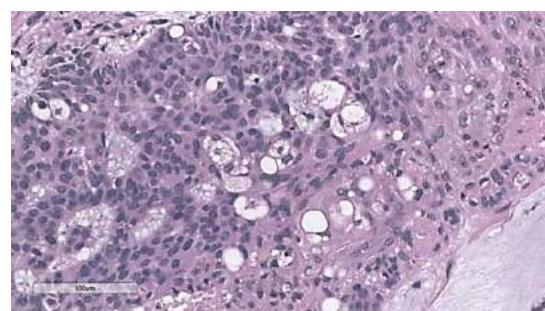
mengarah ke infundibulum folikular dengan untaian anastomosis dan sarang-sarang sel basaloid, diselingi oleh struktur *cyst-like* infundibular kecil. KSB dengan diferensiasi sebasea menunjukkan sebocytes matur. KSB dengan diferensiasi ductal mengandung duktus menyerupai yang ada pada kelenjar apokrin atau ekrin.¹



Gambar 11, Karsinoma sel basal dengan diferensiasi matriks. Tumor basaloid infiltratif mengandung pulau-pulau *shadow cell* indikasi untuk diferensiasi matriks rambut.¹



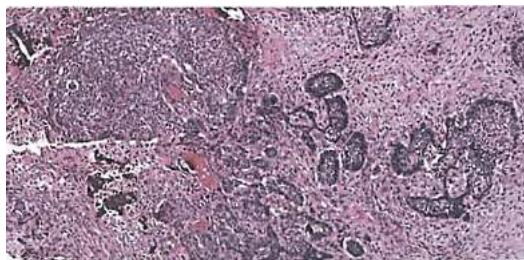
Gambar 12, Karsinoma sel basal infundibulokistik. *Anastomosing cords* dari sel tumor basaloid diselingi kista kecil berisi keratin.¹



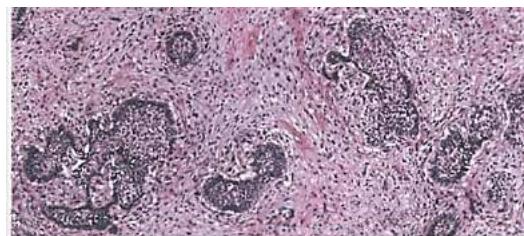
Gambar 13, Karsinoma sel basal dengan diferensiasi sebasea. Tumor basaloid mengandung sebocytes matur multivakuola.¹

Karsinoma Sel Basal dengan Diferensiasi Sarkomatoid

Karsinoma sel basal dengan diferensiasi sarkomatoid merupakan varian karsinoma sel basal yang mempunyai komponen epitelial basaloid dan stroma sarkomatosa, yang dapat menunjukkan beragam gambaran histologis. Varian ini banyak terjadi pada laki-laki usia lanjut, pada area yang terpajang matahari pada kepala, leher, dada, dan lengan bawah. Komponen karsinoma sel basal dicampur dengan komponen mesenkimal maligna, yang terdiri dari *pleomorphic undifferentiated sarcoma*, osteosarcoma, kondrosarkoma, leiomiosarkoma, dan atau *rhabdomyosarcoma*. Komponen stroma dianggap sebagai hasil diferensiasi mesenkimal divergen dari komponen epithelial, tetapi biasanya negatif untuk penanda epithelial (*markers*).¹



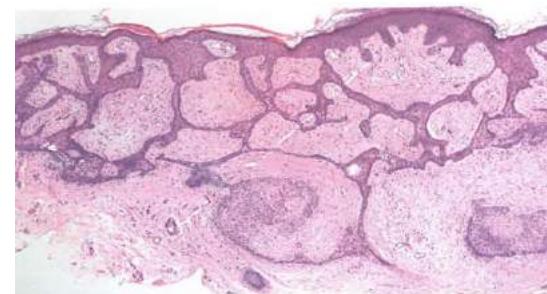
Gambar 14, Karsinoma sel basal dengan diferensiasi sarkomatoid. Sarang-sarang KSB dikelilingi komponen stroma sarkomatoid yang hiperseluler terutama sel spindle; area fokal menunjukkan diferensiasi osteosarkomatosa.¹



Gambar 15, Karsinoma sel basal dengan diferensiasi sarkomatoid. Pembesaran lebih tinggi menunjukkan sarang-sarang KSB dikelilingi stroma sarkomatoid hiperselular, yang meliputi *atypical plump* dan sel spindle pada latar fibromiksoid.¹

Fibroepithelial BCC

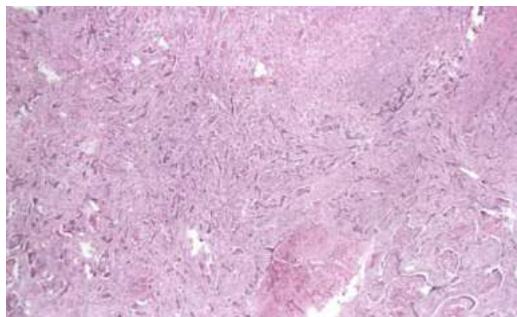
Karsinoma sel basal fibroepitelial merupakan varian karsinoma sel basal yang terdiri atas untaian interanastomosing sel basaloid yang halus dikelilingi oleh stroma fibroblastik yang banyak. Nama lain dari varian ini adalah *fibroepithelioma of Pinkus*. Lesi ini kebanyakan mengenai badan, terutama punggung. Karsinoma sel basal fibroepitelial memperlihatkan gambaran nodul berwarna *fleshy*. Karsinoma sel basal fibroepitelial menunjukkan gambaran percabangan basaloid ke arah bawah dari epidermis. Terdapat untaian sel basaloid yang mengelilingi stroma fibrotik.



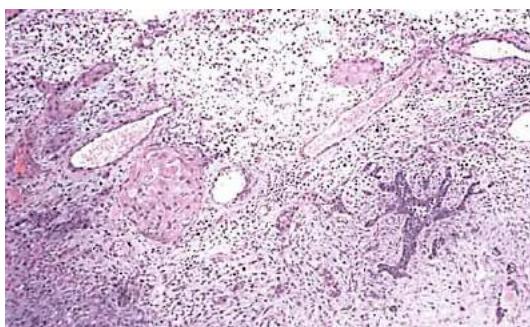
Gambar 16, Karsinoma sel basal fibroepitelial. Percabangan basaloid dari epidermis dan dikelilingi stroma fibroblastik.¹

Basosquamous carcinoma

Karsinoma basoskuamosa dianggap sebagai varian agresif dari karsinoma sel basal. Varian ini memiliki gambaran karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa, serta area transisi di antara keduanya. Karsinoma basoskuamosa muncul paling sering pada kulit yang terpapar sinar matahari pada pria kulit putih. Lesi muncul sebagai papula atau nodul yang berkembang perlahan yang mungkin mengalami ulserasi. Gambaran dermoskopinya yaitu massa keratin, permukaan yang berskuama, ulserasi dan area putih tidak berstruktur. Pulau-pulau sel basaloid bercampur dengan sel skuamosa atipikal dengan sitoplasma eosinofilik yang banyak. Sel skuamosa atipikal dapat fokal atau tersebar di seluruh lesi. Area transisi mengandung sel dengan gambaran menengah di antara keduanya.¹



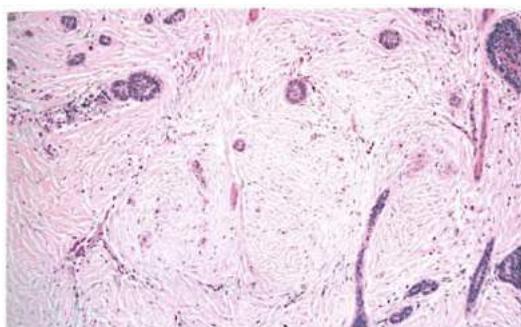
Gambar 17, Karsinoma basoskuamosa. Area basaloid (bagian atas) berbaur dengan area epitelium skuamosa maligna (bagian bawah).¹



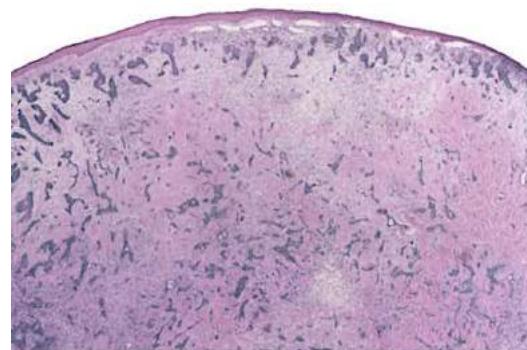
Gambar 18, Karsinoma basoskuamosa. Untaian basaloid infiltratif bercampur dengan pulau-pulau sel skuamosa atipikal poligonal.¹

Sclerosing/morphoeic BCC

Karsinoma sel basal sklerosing/morphoeic merupakan varian karsinoma sel basal yang ditandai dengan untaian sel basaloid yang sangat tipis dikelilingi stroma kolagen yang banyak. Untaian tumor yang tipis (tebal 1-5 sel) didesak oleh stroma kolagen yang sklerotik. Tumor ini menembus ke dalam dan menunjukkan tepi infiltratif yang dalam dan irregular dengan stroma di sekitarnya.¹



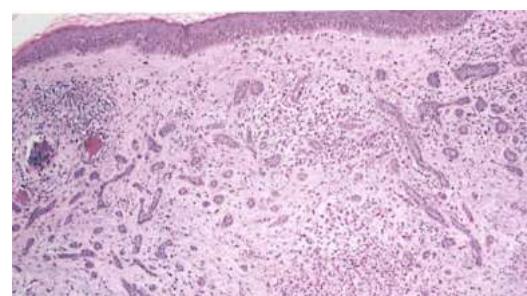
Gambar 19, Karsinoma sel basal *sclerosing/morphoeic*. Pulau-pulau sempit dari sel tumor dikelilingi kolagen yang banyak.¹



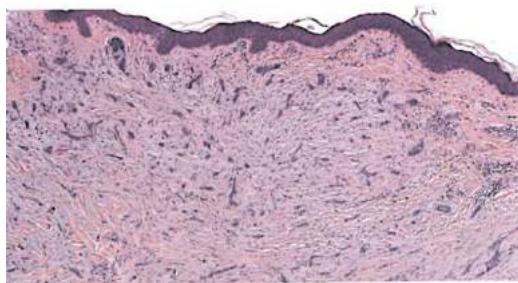
Gambar 20, Karsinoma sel basal *sclerosing/morphoeic*. Tumor infiltratif yang dalam ditemukan di antara stroma sklerotik.¹

Infiltrating BCC

Karsinoma sel basal infiltratif merupakan varian karsinoma sel basal yang ditandai dengan untaian dan sarang tumor yang sempit dengan pola pertumbuhan infiltratif yang irregular. Tumor ini memiliki gambaran seperti scar dan sering terjadi pada tubuh bagian atas, kepala dan leher. Tumor ini lebih sering terjadi pada usia <35 tahun daripada usia yang lebih tua. Sel tumor basaloid yang memiliki ukuran bervariasi kadang-kadang bergerigi menginfiltrasi kolagen kulit normal. Sarang tumor biasanya memiliki ketebalan >5-8 sel dan sekitar satu pertiga karsinoma sel basal infiltratif dicampur dengan komponen karsinoma sel basal nodular. Invasi perineural lebih sering terjadi pada subtype ini. Subtype ini memiliki risiko tinggi untuk berulang.¹



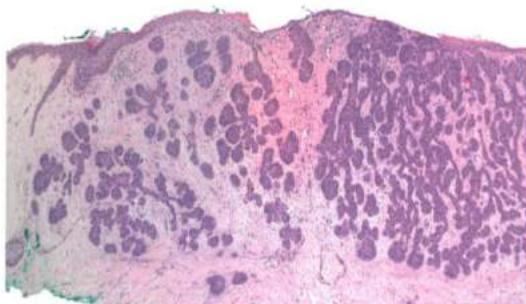
Gambar 21, Karsinoma sel basal infiltratif. Beragam ukuran untaian sempit dari sel basaloid dikelilingi oleh stroma tumor yang luas.¹



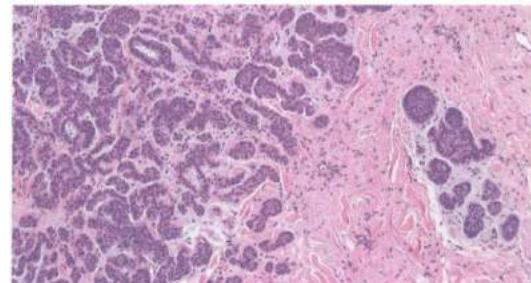
Gambar 22, Karsinoma sel basal infiltratif. Untaian infiltratif dan sarang-sarang sel epithelial ditemukan di antara stroma fibrotik.¹

Micronodular BCC

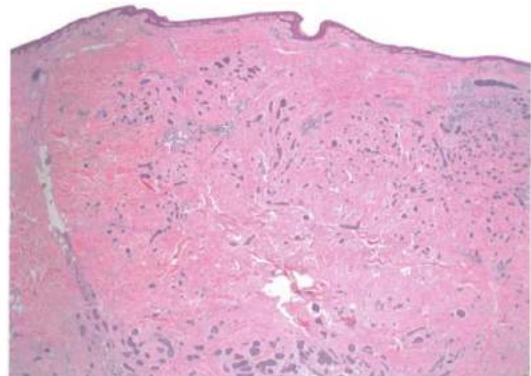
Karsinoma sel basal mikronodular merupakan varian karsinoma sel basal yang memiliki risiko tinggi. Varian ini ditandai dengan sarang-sarang kecil, yang sering meluas ke dalam dermis. Karsinoma sel basal mikronodular menunjukkan lesi yang meninggi atau datar dan sering terdapat pada kepala dan leher. Varian ini diklasifikasikan ke dalam tumor berisiko tinggi, dengan potensi berulang setelah operasi. Karsinoma sel basal mikronodular menunjukkan tumor mikronodular yang sering tersebar di seluruh dermis dan subkutis, dan mungkin muncul sebagai satelit terpisah yang dibatasi oleh tepi tipis stroma, dipisahkan oleh dermis normal. Tumor memiliki tepi yang irregular, tentacular, dan tersusun terutama (>50%) nodul diskrit kecil (diameter <0,15 mm). Tumor dapat mencapai ukuran besar dan dapat melibatkan perineural. Pola ini sering dicampur dengan yang lain, seperti karsinoma sel basal nodular.¹



Gambar 23, *Micronodular basal cell carcinoma*. Menunjukkan pulau-pulau tumor kecil pada dasar lesi.¹



Gambar 24, *Mixed micronodular dan adenoid basal cell carcinoma*. Lesi menunjukkan pola mikronodul (kanan) dan pola adenoid (kiri).¹



Gambar 25. *Micronodular basal cell carcinoma*. Nodul kecil diskret tersebar di seluruh dermis.¹

Prognosis

Pada penentuan stadium atau *staging* pada karsinoma sel basal tidak ada sistem yang formal untuk menilai stratifikasi risiko spesifik pada pasien karsinoma sel basal. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines* menstratifikasi varian dari karsinoma sel basal berdasarkan rendah atau tingginya risiko rekurensi, lokasi, ukuran, subtipen patologikal, dan adanya keterlibatan perineural. Kelompok subtipen histologik karsinoma sel basal dengan risiko rekurensi rendah di antaranya adalah varian nodular, superfisial, *pigmented BCC*, *infundibulocystic BCC*, dan fibroepitelial. Sedangkan kelompok subtipen histologik karsinoma sel basal dengan risiko rekurensi tinggi di antaranya varian basoskuamosa, *sclerosing/morphoeic*, *infiltrating*, karsinoma sel basal dengan diferensiasi sarkomatoid, dan varian mikronodular.^{1,2,19,20}

Meskipun sebagian besar karsinoma sel basal merupakan tumor dengan pertumbuhan yang lambat, mereka dapat bermanifestasi menjadi agresif seperti invasi perineural dan

metastasis. Invasi perineural yang merupakan invasi sel-sel ganas pada ruang perineural, telah dilaporkan kurang dari 0,2% kasus. Manifestasi klinis dari penyakit perineural di antaranya kelumpuhan alis mata karena keterlibatan cabang temporal saraf wajah dan parestesia wajah bagian tengah karena keterlibatan saraf trigeminal. Kejadian metastasis pada karsinoma sel basal telah dilaporkan sekitar 28 kasus per 1.000.000 diagnosis karsinoma sel basal. Lebih dari 80% kejadian tersebut berasal dari karsinoma sel basal primer kepala dan leher. Karsinoma sel basal yang bermetastasis ke kelenjar getah bening atau organ yang jauh dikenal sebagai karsinoma sel basal lanjut.²

Terapi Karsinoma Sel Basal Operasi

Terapi operatif untuk karsinoma sel basal di antaranya eksisi standar, *Mohs micrographic surgery*, kuretase, dan *cryotherapy*. Eksisi standar dilakukan pada karsinoma sel basal yang kecil (kurang dari 2 cm) pada tubuh atau ekstremitas dan tanpa gambaran histologis yang agresif. Beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan yang lebih tinggi pada pengangkatan sel tumor berulang dengan teknik *Mohs micrographic surgery* (MMS) dibandingkan dengan eksisi standar. MMS merupakan terapi pilihan untuk karsinoma sel basal berulang dan untuk karsinoma sel basal yang terletak pada lokasi anatomi yang memerlukan konservasi jaringan maksimal untuk mempertahankan fungsi dan kosmetik. Telah dibuktikan bahwa MMS memiliki tingkat kesembuhan 99% untuk karsinoma sel basal primer dibandingkan terapi lainnya. Pada karsinoma sel basal berulang, setelah dilakukan MMS, kekambuhan kedua terjadi pada angka 5,6%, dibandingkan eksisi standar (17,6%) dan terapi radiasi (9,8%).²

Non Operasi

Terapi non operatif untuk karsinoma sel basal terdiri dari imunoterapi topikal dan kemoterapi, terapi radiasi, dan terapi target molekuler terhadap gen *Smo*. Terapi topikal *Imiquimod* digunakan untuk karsinoma sel basal superfisial kurang dari 2 cm pada lokasi anatomi dengan risiko rendah, yang tidak dapat dilakukan terapi operatif. 5-Fluorouracil (5-FU) digunakan secara topikal untuk pengobatan *actinic keratoses* dan karsinoma sel basal superfisial. Terapi radiasi

seperti *superficial x-ray therapy* (XRT), *external beam radiation therapy* dan *brachytherapy* juga dapat digunakan pada terapi karsinoma sel basal. Sebuah penelitian menunjukkan tingkat rekurensi 2% dalam 2 tahun dan 4,2% dalam 5 tahun setelah diberikan terapi XRT superfisial lima sesi pada karsinoma sel basal. Namun terapi ini memiliki kekurangan seperti tidak dapat dilakukan verifikasi histologik dari tumor, lamanya durasi pengobatan, dan dapat merupakan predisposisi menjadi agresif dan berulang. *External beam radiation therapy* digunakan pada pasien yang tidak dilakukan operasi atau sebagai terapi adjuvan untuk karsinoma sel basal dimana post operatif ditemukan margin positif atau pada keterlibatan perineural. *Brachytherapy* efektif untuk karsinoma sel basal yang kecil (kurang dari 2 cm), primer, atau superfisial (kedalaman kurang dari 2 mm). Terapi ini bertujuan untuk mendapatkan hasil fungsional dan kosmetik yang baik.²

Pada karsinoma sel basal ditemukan mutasi inaktivasi *Ptch1* atau mutasi aktivasi *Smo*, sehingga penargetan jalur ditingkat gen tersebut adalah strategi yang cukup viabel. Molekul yang menghambat protein reseptor *Smoothened (Smo)* adalah yang paling maju dalam pengembangan klinis. *Vismodegib* adalah inhibitor *Smo* yang berpotensi sebagai terapi karsinoma sel basal metastatis atau lanjut.^{13,19,21,22} Namun terapi ini terbatas pada durasinya dikarenakan efek samping dan terapi ini belum sepenuhnya diketahui apakah benar-benar kuratif atau diperlukan terapi lanjutan. Regimen dosis intermiten untuk meningkatkan tolerabilitas serta penggunaan neoadjuvant dari inhibitor jalur *Hh* saat ini sedang diteliti.^{5,23-25}

RINGKASAN

Pajanan radiasi UV merupakan faktor risiko utama dari kejadian karsinoma sel basal. Radiasi UV menyebabkan mutasi pada gen *Ptch* dan *Smo* pada jalur Hedgehog yang berhubungan dengan karsinogenesis karsinoma sel basal. Jalur Hedgehog merupakan jalur transmisi sinyal dari membran sel ke inti. Komponen utama yang berperan pada jalur Hedgehog antara lain gen *Hedgehog*, *Ptch*, *Smo*, *Gli*, *Sufu*, dan gen-gen targetnya. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines* mengklasifikasikan karsinoma sel basal berdasarkan rendah tingginya risiko rekurensi, lokasi, ukuran, subtipo patologikal, dan adanya keter-

libatan perineural. Terapi karsinoma sel basal di antaranya adalah terapi operatif, yaitu eksisi standar, *Mohs micrographic surgery*, kuretase, dan *cryotherapy*, serta terapi non operatif, yaitu imunoterapi topikal dan kemoterapi, terapi radiasi, dan terapi target molekuler terhadap gen *Smo*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya haturkan kepada kedua pembimbing saya, dr. Riesye Arisanty, SpPA(K) dan Dra. Supri Irianti Handayani, M.Biomed yang telah meluangkan waktunya dan membimbing saya hingga tinjauan pustaka ini selesai. Terima kasih juga saya ucapkan kepada teman PPDS satu angkatan, para senior, serta keluarga atas segala bentuk dukungan dan masukan selama proses pembuatan tinjauan pustaka ini. Semoga tinjauan pustaka ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Messina J, Epstein EH. Basal cell carcinoma. In: Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R, editors. WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon: The International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018. p. 26-34.
2. Lewin J, Carucci J. Advances in the management of basal cell carcinoma. F1000Prime Rep. 2015;7(April 2016).
3. Tan ST, Ghaznawie M, Reginata G. Deteksi dini karsinoma sel basal. Indones J Cancer. 2016;10(2):61-6.
4. Johnston RB. Skin Weedon's Pathology essentials. Florida, USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
5. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome. Cancer Res. 2014;74(18):4967-75.
6. Arsip Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM. Data Kasus Karsinoma Sel Basal RS Cipto Mangunkusumo tahun 2014-2017. Jakarta;
7. Wu F, Zhang Y, Sun B, McMahon AP, Wang Y. Hedgehog signaling: from basic biology to cancer therapy. Cell Chem Biol. 2017; 24: 252-80.
8. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
9. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. Bosn J Basic Med Sci. 2018; 18: 8-20.
10. Montagna E, Lopes OS. Molecular basis of basal cell carcinoma. Vol. 92, Anais Brasileiros de Dermatologia. 2017.p.517-20.
11. Pandolfi S, Stecca B. Cooperative integration between Hedgehog-Gli signalling and other oncogenic pathways: Implications for cancer therapy. Expert Rev Mol Med. 2015;17(February):1-36.
12. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. Mol Carcinog. 2017; 56: 2543-57.
13. Otsuka A, Levesque MP, Dummer R, Kabashima K. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. J Dermatol Sci [Internet]. 2015; 78: 95-100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.02.007>
14. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small molecule inhibitors of the hedgehog pathway in the treatment of basal cell carcinoma of the skin. Am J Clin Dermatol. 2018; 19: 195-207.
15. Pan YB, Gong Y, Ruan HF, Pan LY, Wu XK, Tang C, et al. Sonic hedgehog through Gli2 and Gli3 is required for the proper development of placental labyrinth. Cell Death Dis. 2015; 6: 1-11.
16. Jee BA, Lim H, Kwon SM, Jo Y, Park MC, Lee IJ, et al. Molecular classification of basal cell carcinoma of skin by gene expression profiling. Mol Carcinog. 2015; 54: 1605-12.
17. Jia Y, Wang Y, Xie J. The Hedgehog pathway: role in cell differentiation, polarity and proliferation. Arch Toxicol. 2015; 89: 179-91.
18. Khalesi M, Waterhouse M, Whiteman DC, Johns R, Rosendahl C, Hackett T, et al. Comparison of Ptch1, COX-2, p53, and Ki-67 protein expression in basal cell carcinomas of nodular and superficial subtypes arising on the head and trunk. Int J Dermatol. 2016; 55: 1096-05.
19. Basset-Seguin N, Sharpe HJ, de Sauvage FJ. Efficacy of Hedgehog pathway inhibitors in basal cell carcinoma. Mol Cancer Ther. 2015; 14: 633-41.
20. Hoorens I, Vossaert K, Ongenae K, Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma

- worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *Br J Dermatol.* 2016; 174: 1258-65.
21. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma a systematic review and pooled analysis of interventional studies. *JAMA Dermatology.* 2016; 152: 816-24.
22. Erdem GU, Sendur MAN, Ozdemir NY, Yazıcı O, Zengin N. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 743-56.
23. Xie P, Lefranc P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. 2018;
24. Mpekris F, Papageorgis P, Polydorou C, Voutouri C, Kalli M, Pirentis AP, et al. Sonic-hedgehog pathway inhibition normalizes desmoplastic tumor microenvironment to improve chemo- and nanotherapy. *J Control Release* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.022>
25. Di Magno L, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G. Digging a hole under Hedgehog: Downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta-Rev Cancer* [Internet]. 2015; 1856: 62-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.06.003>