

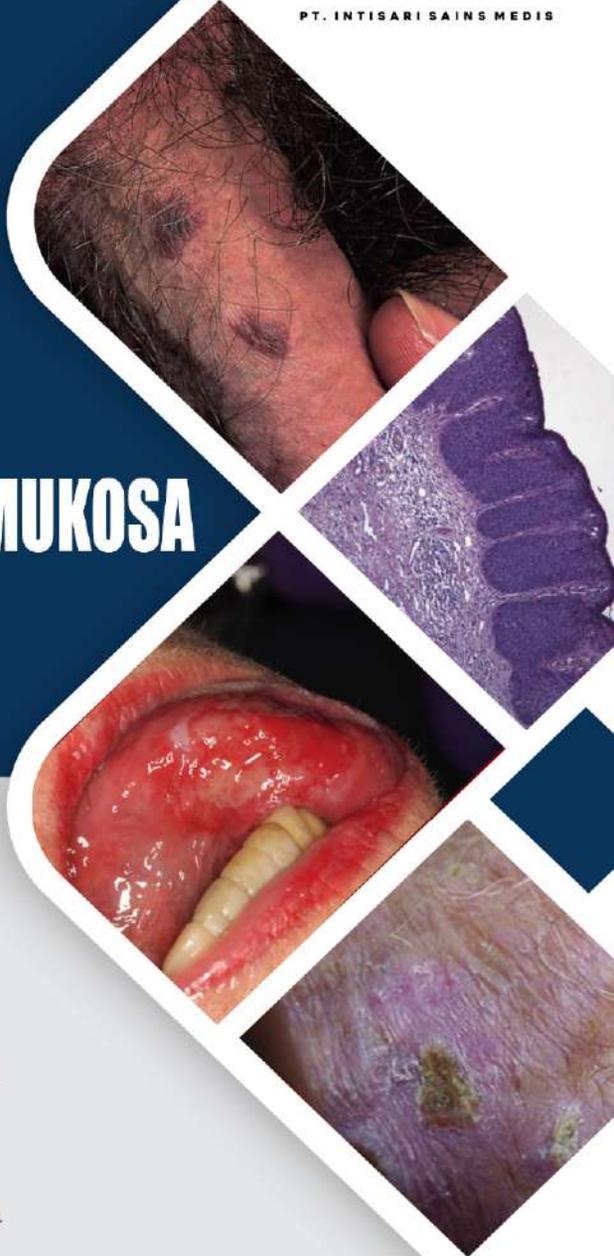


Penerbit

**ISAINS  
MEDIS**

PT. INTISARI SAINS MEDIS

# NEOPLASIA PRAKANKER PADA KULIT DAN MUKOSA



**Penulis:**  
**Ketut Kwartantaya Winaya**

**Penyunting:**  
**Ida Bagus Amertha Putra Manuaba**  
**Pande Agung Mahariski**

# **NEOPLASIA PRAKANKER PADA KULIT DAN MUKOSA**

**Penulis:**

**Ketut Kwartantaya Winaya**

**Penyunting:**

**Ida Bagus Amertha Putra Manuaba**

**Pande Agung Mahariski**

**Kontributor:**

**Ida Ayu Uttary Priyadarshini**

**Roslina Horo**

**Nevristia Pratama**

**Michael Hostiadi**

**Luh Gede Melia Puspita Sari**

**Ni Kadek Setyawat**

**Penerbit :**



**PT. INTISARI SAINS MEDIS**

# **NEOPLASIA PRAKANKER PADA KULIT DAN MUKOSA**

## **Penulis:**

**Dr. dr. Ketut Kwartantaya Winaya, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV**

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

RS Universitas Udayana, Jimbaran, Bali, Indonesia

## **Penyunting:**

**dr. Ida Bagus Amertha Putra Manuaba, S.Ked, M.Biomed**

Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

**dr. Pande Agung Mahariski, S.Ked**

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

## **Kontributor:**

**dr. Ida Ayu Uttary Priyadarshini, Sp.DV**

**dr. Roslina Horo, Sp.DV**

**dr. Nevristia Pratama, Sp.DV**

**dr. Michael Hostiadi, Sp.DV**

**dr. Luh Gede Melia Puspita Sari**

**dr. Ni Kadek Setyawati**

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

## **Penerbit :**

PT. Intisari Sains Medis

## **Redaksi :**

Jl. Batanghari IIIC, No. 9

Kelurahan Panjer, Denpasar Selatan

Denpasar - Bali

## **Edisi Pertama**

Cetakan pertama : September 2023

2023, iv+ 171 hlm, 14.5 x 20.5 cm

## **ISBN :**

**Hak cipta dilindungi undang-undang**

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya yang telah memberikan kemampuan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan buku dengan judul “**Neoplasia Prakanker Pada Kulit dan Mukosa**”.

Tumor jinak saat ini menjadi perhatian dalam bidang Dermatologi dan Venereologi karena meningkatkan risiko terjadinya malignansi atau keganasan serta meningkatkan morbiditas pada penderitanya di seluruh dunia. Penelusuran faktor risiko, pengenalan penyakit dan penanganan lebih dini dapat memberikan luaran yang baik dari segi kesembuhan penyakit hingga tampilan kosmetik.

Buku ini difokuskan pada pembahasan mengenai beberapa neoplasia prakanker pada kulit dan mukosa, baik dari pengenalan penyakit hingga tatalaksananya. Buku ini difokuskan untuk dokter dan peserta didik Spesialis Dermatologi dan Venereologi atau dokter Spesialis Kulit dan Kelamin, namun buku ini juga dapat menjadi referensi pada bidang lain untuk dapat meningkatkan pemahaman mengenai neoplasia jinak pada kulit dan mukosa

Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan buku ini. Kiranya buku ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Penulis

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
1. Aktinik keratosis.....	1
2. Keratoakantoma.....	24
3. Penyakit bowen.....	56
4. Bowenoid papulosis .....	74
5. Epidermodisplasia verusiformis .....	82
6. Neoplasia prakanker pada anogenital.....	140
7. Leukoplakia dan eritoplakia.....	94

## PENDAHULUAN

Aktinik keratosis (AK) atau yang disebut juga solar keratosis merupakan perubahan kondisi kulit menjadi kasar dan bersisik dikarenakan paparan sinar matahari berlebih selama bertahun-tahun. Kondisi ini umumnya menyerang bagian tubuh yang sering terpapar sinar matahari, seperti kepala, wajah, bibir, telinga, leher, lengan, sisi belakang tangan, dan juga tungkai.<sup>1</sup>

Aktinik keratosis cenderung lebih sering dialami oleh laki-laki daripada perempuan. Selain itu juga AK lebih sering ditemukan pada individu yang berusia lebih dari 40 tahun yang sering beraktivitas di bawah sinar matahari untuk jangka waktu yang lama. Tidak semua kondisi akan diawali dengan gejala atau mungkin gejala yang muncul tidak mudah dikenali penderita. Walau jarang, kondisi ini berpotensi menyebabkan kanker kulit.<sup>2</sup>

Penyebab utama solar keratosis adalah paparan terhadap sinar matahari, atau tepatnya sinar ultraviolet (UV) secara berlebih. Kondisi ini biasanya terjadi di negara dengan cuaca terik seperti Indonesia dan Australia.<sup>3</sup>

Aktinik keratosis merupakan salah satu konsultasi medis terbanyak di bidang dermatologi di Amerika Serikat. Menurut sebuah studi observasional di negara tersebut, pada tahun 1990-1999, AK terdiagnosis sebanyak 47 juta konsultasi, atau 14% dari keseluruhan kunjungan ke dermatologis di Amerika Serikat.<sup>4</sup> Sedangkan dalam hasil studi yang telah dilaksanakan di Brasil pada tahun 2006, AK adalah diagnosis keempat paling

sering ditemukan dari total 57.343 konsultasi, atau 5,1% dari total kunjungan pada dermatologis.<sup>5</sup>

Gejala AK yang sering ditemukan biasanya berupa kulit yang kasar dan mengeras, sisik yang timbul di atas permukaan kulit, atau dapat juga berupa perubahan warna kulit menjadi kemerahan atau kecokelatan.<sup>7</sup>

Terapi untuk AK dibagi ke dalam dua kategori: terapi yang menargetkan pada lesi (*lesion directed*) atau terapi yang menargetkan pada bidang (*field directed*).<sup>8</sup> Terapi yang menargetkan lesi adalah terapi yang adekuat untuk lesi yang terdefinisi dengan baik dan mungkin berguna ketika respon lengkap terapi tidak dicapai dengan metode lain. Perkembangan terapi terbaru saat ini telah bergeser ke arah terapi yang menargetkan bidang.<sup>9</sup> Kedua tipe terapi tersebut juga dapat dikombinasikan untuk mendapatkan hasil pengobatan yang optimal.

## **DEFNISI**

Aktinik keratosis (AK) merupakan suatu neoplasma intraepitelial jinak yang menyebabkan perubahan kondisi kulit menjadi kasar dan bersisik dikarenakan paparan sinar matahari berlebih selama bertahun-tahun.<sup>1</sup> Aktinik keratosis umumnya terjadi pada daerah tubuh yang sering terpapar sinar matahari, orang lanjut usia, serta individu dengan kulit yang cerah.<sup>8</sup>

Kelainan kulit ini juga dapat berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa (KSS), dan merupakan lesi pra-kanker yang paling umum ditemukan pada manusia.<sup>9</sup> Pasien dengan AK biasanya memiliki beberapa lesi, yang mencerminkan kerusakan aktinik yang dapat mengarah menjadi pertumbuhan kanker. Konsep ini menunjukkan bahwa kulit yang tampak normal di

sekitar lesi AK akan memiliki perubahan genetik yang terkait dengan karsinogenesis.<sup>10</sup>

## **EPIDEMIOLOGI**

Di Amerika Serikat, AK merupakan salah satu konsultasi medis dilaporkan paling banyak di bidang dermatologi. Menurut sebuah studi observasional di negara tersebut, pada tahun 1990-1999, AK terdiagnosis sebanyak 47 juta konsultasi, atau 14% dari keseluruhan kunjungan ke dermatologis. di Amerika Serikat.<sup>5</sup> Sedangkan dalam hasil studi yang telah dilaksanakan di Brasil pada tahun 2006, AK adalah diagnosis keempat paling sering ditemukan dari total 57.343 konsultasi, atau 5,1% dari total kunjungan kunjungan pada dermatologis.<sup>6</sup> Studi cross-sectional lain yang dilakukan di Perancis pada tahun 2008 juga menunjukkan 4,7% kasus yang didiagnosis sebagai AK, dari total 78.300 kunjungan pada dermatologis.<sup>8</sup>

Aktinik keratosis adalah kondisi umum yang sering ditemukan pada populasi orang dewasa, terutama setelah berusia 50 tahun. Di Australia, diperkirakan sekitar 40-50% populasi berusia 40 tahun ke atas ditemukan setidaknya satu lesi aktinik keratosis pada kulitnya. Sebuah penelitian di Italia menunjukkan bahwa saat pertama kali konsultasi pada dermatologis, pasien memiliki menunjukkan rata-rata enam hingga delapan lesi AK pada kulitnya.<sup>8,11</sup>

Dalam penyelidikan populasi yang dilakukan pada 567 orang dewasa (usia > 30 tahun) dari komunitas asal Jepang di negara bagian São Paulo, prevalensi AK ditemukan 13,4%, dengan usia rata-rata adalah 69 tahun. Di sisi lain, sebuah studi di Italia dengan peserta lebih dari 12 ribu orang (usia > 45 tahun) menunjukkan prevalensi AK hanya 1,4%, namun studi ini

membuktikan bahwa beberapa faktor genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi risiko pengembangan AK.<sup>12</sup>

Ada beberapa studi yang mengatakan bahwa insiden AK telah meningkat selama beberapa dekade terakhir, meskipun faktanya penelitian dengan metodologi yang memadai belum dilakukan untuk mengidentifikasi kecenderungan tersebut. Penelitian di Korea Selatan baru-baru ini yang telah memeriksa kunjungan rawat jalan dermatologi selama 16 tahun sebelumnya menunjukkan peningkatan 2,14 kali lipat dalam insiden AK.<sup>13</sup>

## **FAKTOR RISIKO**

Aktinik keratosis umumnya berkembang sebagai konsekuensi terhadap paparan UV jangka panjang pada individu yang memiliki faktor-faktor risiko. Faktor-faktor yang dianggap berisiko untuk perkembangan AK adalah usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, tempat lahir dengan indeks ultraviolet yang lebih tinggi, kelompok etnis Kaukasia, riwayat neoplasia kulit sebelumnya, pekerjaan di luar ruangan, status sosial ekonomi rendah dan fototip cahaya.<sup>14</sup>

AK lebih sering terjadi pada orang-orang yang tinggal di daerah yang lebih dekat ke garis katulistiwa. Pengaruh musiman dalam diagnosis AK juga dicatat, yang menunjukkan bahwa perubahan suhu, radiasi matahari atau tingkat paparan sinar matahari dapat mempengaruhi klinis AK.<sup>15</sup>

Selain itu, tabir surya secara signifikan mengurangi jumlah AK hingga 40%, dan efek perlindungannya (30%) telah diverifikasi.<sup>16</sup>

Kontak dengan karsinogen lingkungan juga terkait dengan peningkatan risiko kanker kulit non-melanoma. Hidrokarbon dapat mempengaruhi kulit secara kontak langsung, sedangkan arsenik akan berdampak terutama melalui air yang

terkontaminasi. Konsumsi arsenik sering dikaitkan dengan peningkatan insiden lesi kulit pra-ganas, dan hal ini diperkuat oleh faktor-faktor lain seperti paparan sinar matahari, asap rokok, dan pestisida.<sup>17</sup>

Vitiligo juga dikaitkan dengan peningkatan risiko pengembangan AK. hal ini disebabkan karena kurangnya melanin pada kulit, sehingga menyebabkan tidak adanya perlindungan terhadap paparan UV. Hal ini juga menyebabkan proses terapi menjadi berkepanjangan.<sup>18</sup>

Sebuah studi nutrisi prospektif yang dilakukan selama lima tahun mengidentifikasi efek pencegahan AK pada orang-orang yang mengkonsumsi minyak ikan dan anggur secara rutin. Kandungan gizi pada minyak ikan dan anggur diyakini memiliki efek anti-inflamasi dan anti-oksidasi. Berdasarkan hasil studi ini, disimpulkan bahwa diet dengan tingkat rendah lemak juga dapat dikaitkan dengan terjadinya AK. Walaupun begitu, hasil penelitian ini masih sering diperdebatkan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.<sup>19</sup>

## **PATOFISIOLOGI**

Sinar ultraviolet (UV) dianggap sebagai karsinogen khususnya pada kulit, karena bertindak dalam inisiasi dan promosi neoplasma epitel, seperti yang terjadi pada perkembangan AK.<sup>20</sup>

Evaluasi spektral menunjukkan bahwa UVB (290-320 nm) adalah sinar ultraviolet dengan panjang gelombang yang paling merusak DNA keratinosit. Selain itu, UVA (320-400 nm) juga dapat meningkatkan kerusakan yang disebabkan oleh UVB dengan merangsang produksi spesies oksigen reaktif, Imunupresi dan stimulus proliferasi parakrine dari fibroblas.<sup>20</sup>

Walaupun tidak banyak dilaporkan, AK dapat juga disebabkan oleh paparan sinar X dan radioterapi yang terlalu

sering. Paparan UV buatan dengan fototerapi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko AK dan KSS (46% dan 19%), terutama pada pasien dalam perawatan dengan UVA (PUVA).<sup>20,21</sup>

Radiasi UVB secara khusus mempromosikan pembentukan dimer timidin pada DNA dan RNA yang terutama dapat menyebabkan mutasi gen telomerase dan p53 tumor supresor. Perubahan pada jalur protein p53 mempromosikan angiogenesis dan menekan apoptosis, yang memungkinkan pertumbuhan dan proliferasi keratinosit yang bermutasi, yang dapat berpotensi ganas. Beberapa studi menyatakan bahwa mutasi pada gen protein p53 lebih sering pada lesi awal AK, yang menciptakan lingkungan permisif untuk proliferasi sel dan mutasi pada protein lain dari jalur ini.<sup>20</sup>

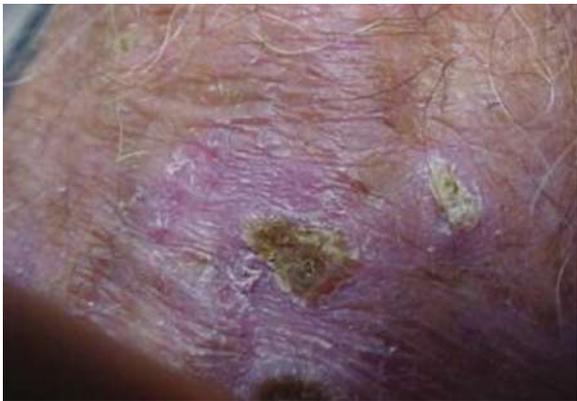
Mutasi pada p53 juga dapat dideteksi pada kulit keratinosit normal yang secara klinis terkena sinar matahari. Keratinosit dengan mutasi p53 terjadi pada *patch* klonal kulit yang lebih besar dan lebih sering terkena sinar matahari. Temuan ini membuktikan dasar klonal pada radiasi UV yang menginduksi KSS dan memberi kesan bahwa mutasi p53 merupakan awal perkembangan KSS.<sup>1,20</sup>

Peran virus dalam pengembangan AK belum dapat dijelaskan dengan pasti. Hubungan dengan infeksi oleh papillomavirus (HPV) telah ditetapkan untuk beberapa jenis kanker epitel, seperti kanker serviks, tetapi tidak ada korelasi yang terbukti dengan kehadiran mereka di AK karena, biasanya, DNA virus juga dapat teridentifikasi pada kulit normal, selain pada lesi AK. Sebuah penelitian yang dilakukan di Swedia telah mengevaluasi keberadaan DNA HPV dalam biopsi dari lesi AK, dengan hasil 83% positif mengandung HPV, walaupun begitu, hasil positif ini diduga karena ada kontaminasi superfisial.<sup>20,21</sup>

## PRESENTASI KLINIS

Oleh karena asal-usul AK berhubungan dengan paparan terhadap UV secara kronis, daerah yang paling sering dilaporkan terkena adalah wajah, leher, dada, punggung tangan, bahu dan kulit kepala (pada pria dengan alopecia androgenetik).<sup>1,22</sup>

Kebanyakan lesi AK adalah berupa makula, plak, atau papula berwarna merah hingga kecoklatan yang tumbuh lambat, dengan ukuran 1-2 cm, kering, dapat berpigmen disertai telangiectasis, serta hampir selalu tertutup oleh skuama kering berwarna kuning atau coklat dengan sedikit atau tidak adanya infiltrasi. Aktinik keratosis umumnya asimtomatis, namun beberapa penderita dapat mengeluhkan adanya rasa gatal atau sensasi terbakar pada daerah kulit yang terkena.<sup>1,23</sup> Tingkat infiltrasi, hiperkeratosis, pigmentasi dan ulserasi sekunder bisa sangat bervariasi. Daerah kulit di sekitar lesi dapat menunjukkan bukti kerusakan akibat paparan sinar matahari kronis seperti telangiectasis, kerutan kulit, kelainan pigmentasi, skar ataupun warna kekuningan pada kulit.<sup>22</sup> AK pada dorsum tangan dan lengan bawah biasanya lebih tebal dan lebih hiperkeratosis, dan beberapa dari lesi tersebut ternyata merupakan lesi KSS.<sup>1</sup>



**Gambar 1.** Aktinik keratosis pada tangan<sup>12</sup>



**Gambar 2.** Aktinik keratosis pada wajah<sup>12</sup>



**Gambar 3.** Aktinik keratosis pada dorsum hidung<sup>22</sup>



**Gambar 4.** Aktinik keratosis multipel di lengan pada pasien vitiligo<sup>22</sup>

Sejak tahun 2007, presentasi klinis lesi AK diklasifikasikan menjadi tiga tingkat, yaitu: tingkat 1, AK dengan lesi yang sedikit teraba (lebih jelas bila diraba daripada dilihat); tingkat 2, AK dengan ketebalan lesi sedang (terlihat dan teraba dengan jelas); tingkat 3, AK dengan lesi sangat tebal, lesi terlihat sangat jelas dan hiperkeratotik. Perlu diwaspadai bahwa AK tingkat 3 memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi KSS.<sup>23</sup> Parameter klinis yang digunakan untuk mengindikasikan lesi dengan risiko keganasan adalah adanya indurasi, peradangan, diameter lesi lebih dari 1 cm, pertumbuhan cepat, perdarahan, eritema, dan ulserasi.<sup>22</sup> Walaupun begitu, terkadang lesi AK bisa sangat kecil dan sulit dievaluasi, dengan mata telanjang. Pemeriksaan dermoskopi dan histopatologi akan sangat membantu menegakkan diagnosis.<sup>23</sup>

## Diagnosis

Diagnosis AK didasarkan pada presentasi klinis, tetapi gambaran klinis AK dapat sangat menyerupai penyakit lain seperti liken planus dan *actinic cheilitis*. Selain itu, tidak mudah untuk membedakan lesi AK dengan gejala kanker kulit seperti KSS.<sup>22</sup> Menurut penelitian yang pernah dilakukan, dilaporkan 25 pasien dari 271 pasien yang didiagnosis AK secara klinis, setelah dilakukan pemeriksaan histologis didapatkan gambaran yang sesuai dengan KSS.<sup>24</sup>

Lesi AK dapat secara klinis sering keliru dengan beberapa penyakit, seperti keratosis seboroik, penyakit Bowen, KSS, karsinoma sel basal (KSB), diskoid lupus eritematosus, *solar lentigo*, dan *viral warts*.<sup>22</sup>

Langkah awal dalam menentukan diagnosis adalah memeriksa kondisi kulit pasien dan menanyakan riwayat penyakit serta jenis aktivitas sehari-hari. Pastikan untuk menanyakan ada atau tidaknya riwayat paparan dengan sinar matahari secara kronis ataupun paparan dengan bahan-bahan karsinogen.<sup>25</sup> Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan dermoskopi dan pemeriksaan histopatologi juga dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis AK.

## PENATALAKSANAAN

Pada pasien AK, pemberian terapi disarankan dalam praktek klinis. Hal ini dikarenakan belum ada cara yang dapat memastikan lesi AK mana yang akan berkembang menjadi KSS, maka dari itu rekomendasi dari konsensus yang berlaku dari para ahli adalah mengobati semua lesi AK. Terapi untuk AK dibagi ke dalam dua kategori: terapi yang menargetkan pada lesi (*lesion directed*) atau terapi yang menargetkan pada bidang (*field directed*).<sup>29</sup> Terapi yang menargetkan lesi adalah terapi yang adekuat

untuk lesi yang terdefinisi dengan baik dan mungkin berguna ketika respon lengkap terapi tidak dicapai dengan metode lain. Perkembangan terapi terbaru saat ini telah bergeser ke arah terapi yang menargetkan bidang.<sup>30</sup> Kedua tipe terapi tersebut juga dapat dikombinasikan untuk mendapatkan hasil pengobatan yang optimal.<sup>31</sup> Pemilihan pengobatan bervariasi sesuai dengan presentasi klinis, lokasi, jumlah dan luas lesi. Oleh karena itu, perawatan harus disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing pasien. Khususnya, 25-75% dari pasien yang dirawat akan membutuhkan perawatan ulang dalam waktu 12 bulan karena munculnya lesi baru, menunjukkan kronisitas kondisi ini. Secara klasik, pasien dapat diklasifikasikan dalam empat subkelompok sesuai dengan perluasan penyakit untuk menentukan modalitas terapeutik terbaik yang akan digunakan: 1) pasien dengan lesi tunggal (<5 lesi per area tubuh); 2) pasien dengan beberapa lesi ( $\geq 6$  lesi per area tubuh); 3) pasien dengan area *field cancerization*, dan 4) pasien yang mengalami immunosupresi.<sup>32</sup>

## 1. Terapi yang Menargetkan Lesi

Terapi yang menargetkan pada lesi umumnya melibatkan prosedur ablatif fokal. Berikut ini beberapa terapi yang termasuk kategori terapi yang menargetkan pada lesi.

### a) Bedah Krio atau Bedah Beku

Bedah Krio adalah terapi yang telah lama digunakan untuk AK, dimana pada terapi ini membutuhkan semprotan krio atau kapas wol dan nitrogen cair.<sup>33</sup> Terapi ini merupakan teknik destruktif untuk pengobatan keratosis aktinik tunggal, yang menggunakan nitrogen cair untuk mencapai proses pembekuan dan pencairan jaringan, yang bertujuan untuk merusak jaringan.

Terapi ini dilakukan dengan mengaplikasikan nitrogen cair sebagai semprotan atau pada objek yang memberikan tekanan langsung pada kulit, seperti swab. Temperatur nitrogen cair adalah  $-196^{\circ}\text{C}$ , dan idealnya mencapai sekitar  $-50^{\circ}\text{C}$  jika kontak dengan kulit. Area pembekuan dapat mencapai 10 mm, sesuai dengan durasi dan jarak dari kulit yang diaplikasikan. Perubahan histologis setelah siklus tunggal bedah krio dengan durasi 10 detik termasuk penurunan keratinosit atipikal di dalam epidermal dan ketebalan stratum corneum, dan pada infiltrat limfositik.<sup>32</sup>

Bedah krio ini adalah pengobatan yang paling sering digunakan dan merupakan 'standar emas' dalam penanganan AK saat ini. Tingkat kesembuhan dengan terapi ini adalah sekitar 68-75% dalam 3 bulan, dengan satu dan dua aplikasi, dan 82,5-88% dalam 24 minggu (dengan dua aplikasi).<sup>29</sup> Efek samping yang disebabkan oleh terapi ini mencakup nyeri dan sensasi terbakar selama aplikasi, serta eritema, edema, vesikulasi pada hari berikutnya, dan hipopigmentasi residual. Bedah krio adalah modalitas terapi dengan biaya yang rendah, aksesibilitas mudah, dan kepatuhan yang baik oleh pasien. Selain itu, dapat digunakan pada lesi lokal dalam hubungannya dengan perawatan *field cancerization*.<sup>32</sup>

#### b) Pendekatan bedah

Bedah eksisi pada AK tidak rutin dilakukan, dan biopsi umumnya tidak diperlukan untuk AK lesi tunggal dengan ukuran dan presentasi tipikal. Namun, biopsi mungkin diperlukan untuk lesi berulang dan lesi baru yang memerlukan diagnosis histologis untuk menyingkirkan kemungkinan KSS invasif. Eksisi shave biasanya digunakan untuk menghilangkan AK hipertrofik.<sup>34</sup> Bedah eksisi pada lesi AK, dianggap sebagai pengobatan standar

untuk AK yang dicurigai dapat berkembang menjadi KSS invasif. Bedah eksisi bisa dilakukan pada seluruh area kulit (kulit kepala, punggung tangan) yang dilakukan dalam kasus AK yang sangat spesifik dan yang tidak dapat ditangani dengan terapi lokal.<sup>29</sup> Kerugian dari prosedur bedah adalah bahwa hanya sejumlah lesi yang tampak yang dapat diobati, penggunaan anestesi diperlukan dalam prosedur penanganannya, depigmentasi permanen, jaringan parut, infeksi, perdarahan, dan hasil kosmetik yang cenderung buruk.<sup>34</sup>

c) Kuretase dan elektrokoagulasi

Kuretase adalah proses pengerutan secara mekanis jaringan abnormal dengan menggunakan alat kuret tajam yang diikuti dengan elektrokoagulasi. Metode ini dapat menjadi alternatif untuk terapi lini pertama selain krioterapi. Terapi ini diindikasikan untuk lesi hiperkeratotik yang tebal atau AK dengan jumlah lesi yang terbatas. Prosedur terapi ini cepat dan memastikan hemostasis, termasuk pada pasien yang menerima antikoagulan. Namun, belum ada data tentang efektivitasnya yang dipublikasikan.<sup>29</sup> Kemungkinan komplikasi yang dapat terjadi termasuk nyeri, perdarahan, infeksi, dan jaringan parut.<sup>31</sup>

d) Terapi laser

*Resurfacing* laser dapat digunakan pada seluruh bidang kulit untuk menginduksi pembentukan kolagen baru dan remodeling. Fraksional laser menargetkan zona microtermal dengan jarak yang sama untuk meminimalkan kerusakan termal. Laser ablatif pada panjang gelombang yang lebih tinggi berfungsi untuk menghancurkan epidermis dan dermis dibandingkan dengan laser nonablatif. Saat ini laser sedang diselidiki sebagai monoterapi dan sebagai aplikasi tambahan dalam pengobatan AK.<sup>30</sup>

Ablasi dengan karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) dan laser erbium;yttrium aluminium garnet (Er;YAG) untuk mengablasi epidermis pada kedalaman yang bervariasi, memungkinkan reepitelialisasi dengan keratinosit adneksal atau keratinosit pada lesi yang bersebelahan yang lebih tidak mengalami kerusakan aktinik. Laser ablatif ultrapulse Er:Yag dan laser CO<sub>2</sub> diindikasikan untuk AK lesi tunggal dengan jumlah yang terbatas. Efek termal dan penguapan jaringan non-selektif, dengan hilangnya zat dan koagulasi nekrosis margin, mengarah ke fase penyembuhan yang menghasilkan eritema, nyeri, iritasi, pruritus, edema, dan kadang-kadang infeksi sekunder.<sup>29</sup>

Laser fraksional non-ablatif (Er: Yag dan CO<sub>2</sub>) digunakan untuk membuat saluran mikro sehingga dapat mengoptimalkan penetrasi perawatan topikal atau kromofor. Oleh karena mekanisme kerja laser fraksional non-ablatif menargetkan dermis, maka tidak terlalu efektif pada terapi AK. Meskipun laser fraksional non-ablatif tidak secara signifikan mengurangi jumlah AK, terapi ini dapat meningkatkan kualitas kulit.<sup>29</sup> Efek samping meliputi nyeri yang intens dan eritema berkepanjangan.<sup>30</sup>

## **2. Terapi yang Menargetkan Bidang**

### **a) 5-Fluorouracil**

5-Fluorouracil (5-FU) merupakan analog pirimid yang penggunaannya dioleskan secara topikal dan telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA).<sup>35</sup> Mekanisme kerja 5-FU dengan menghambat sintetase timidilat, yang diperlukan untuk sintesis DNA. Mekanisme ini juga dapat mengganggu pembentukan dan fungsi RNA. Terapi ini adalah telah banyak digunakan karena fleksibel dan murah.<sup>33</sup>

Krim 5-FU 5% telah digunakan sebagai terapi topikal untuk pengobatan AK selama bertahun-tahun.<sup>31</sup> Krim 5-FU

tersedia dalam sediaan 5%, 1%, dan 0,5%.<sup>30</sup> Krim 5-FU 5% direkomendasikan untuk digunakan dua kali sehari di atas area lesi untuk jangka waktu dua hingga empat minggu. Area yang dirawat tidak boleh melebihi 500 cm<sup>2</sup> dalam perawatan tunggal.<sup>29</sup> Sebuah studi *split-face* membandingkan efektivitas krim 5-FU 0,5% sekali sehari dengan krim 5-FU 5% dua kali sehari diterapkan selama periode empat minggu. Hasil pengamatan menunjukkan efektivitas yang sama dalam persentase pengurangan jumlah AK dan pada pasien yang mencapai pembersihan penuh lesi, selain itu, 5-FU pada konsentrasi 0,5% lebih unggul dalam mengurangi AK total dan konsentrasinya memiliki tolerabilitas yang lebih baik. Respon lengkap dengan 5-FU 5% dicapai pada sekitar 50-96% pasien.<sup>32</sup> Sekitar 65% pasien dilaporkan mengalami lesi yang berulang setelah 12 bulan pengobatan.<sup>29</sup>

Studi tentang kombinasi 5-FU 0,5% dengan asam salisilat 10% juga dijelaskan. Dalam hal ini, asam salisilat bertindak sebagai agen akeratolitik untuk meningkatkan efek 5-FU, dan diindikasikan untuk pengobatan keratosis aktinik grade I dan II, yang digunakan untuk periode 6-12 minggu. Tingkat rekomendasi kombinasi ini rendah untuk pasien imunokompeten, baik untuk lesi terisolasi maupun multipel, termasuk *field cancerization*.<sup>32</sup> Efek samping pengobatan dengan krim 5-FU dapat menyebabkan dermatitis yang parah, kadang-kadang disertai luka dengan infeksi, pruritus, nyeri, dan ulserasi, dengan jaringan parut yang berlangsung selama durasi perawatan. Terapi ini juga bisa menginduksi inflamasi berat sehingga pasien berhenti sebelum mendapatkan pengobatan yang memadai dan reaksi fotosensitifitas juga membatasi penggunaannya di musim panas.<sup>31</sup>

b) Diklofenak

Diklofenak (DFS) adalah obat antiinflamasi topikal, nonsteroid, dan telah disetujui FDA. Mekanisme kerja terapi ini adalah penghambatan siklooksigenase-2 (COX-2), yang mengarah pada penurunan sintesis prostaglandin dan penghambatan diferensiasi dan angiogenesis sel, induksi apoptosis, dan perubahan dalam proliferasi sel. Diclofenak juga mengaktifkan reseptor hormon nuclear yang terlibat dalam diferensiasi sel dan apoptosis.<sup>32</sup> Penggunaan gel diklofenak 3% ditambah asam hialuronat 2,5%, digunakan untuk mengoptimalkan penetrasi diklofenak dalam epidermis. Terapi ini direkomendasikan untuk diterapkan dua kali sehari selama periode minimum 60-90 hari. Penggunaan gel diklofenak selama 90 hari menghasilkan pembersihan lesi lengkap pada 50% pasien yang diobati dan, jika digunakan selama 60 hari, pada 33% pasien.<sup>29</sup>

Segatto *et al.* membandingkan penggunaan 5-FU 5% dua kali sehari selama empat minggu vs gel diklofenak 3% dua kali sehari selama 12 minggu; meskipun pengurangan jumlah total keratosis aktinik secara signifikan lebih tinggi pada kelompok 5-FU, ada toleransi yang lebih besar dan jumlah efek samping yang lebih rendah pada kelompok diklofenak (93,3% untuk 5-FU vs 38,4% untuk diklofenak). Kekurangan dari pengobatan AK dengan diklofenak gel adalah kepatuhan pasien terhadap pengobatan, karena durasi pengobatan yang lama antara 60 dan 90 hari. Oleh karena itu, perawatan gel diklofenak dapat menjadi pilihan bagi pasien yang belum menoleransi modalitas pengobatan topikal lainnya untuk keratosis aktinik. Diklofenak umumnya ditoleransi dengan baik; walaupun tetap memiliki efek samping, yaitu pruritus, eritema, dan kulit kering.<sup>32</sup> Pedoman Australia menyarankan penggunaan diklofenak dalam kombinasi dengan bedah krio untuk AK hipertrofi atau resisten.

Sebagai obat anti-inflamasi nonsteroid, diklofenak dapat menyebabkan reaksi fotosensitifitas dalam kasus yang jarang terjadi yang biasanya dikaitkan dengan radiasi UV; namun, efek samping yang lebih umum adalah dermatitis kontak.<sup>31</sup>

### c) Imiquimod

Mekanisme kerja dari imiquimod dengan menginduksi aktivasi *Toll-like Receptor-7* dan menstimulasi sintesis dan pelepasan sitokin (misalnya interferon- $\alpha$ , IL-12). Mekanisme tersebut secara tidak langsung bekerja sebagai antineoplastik dan digunakan untuk mengobati AK dan *field cancerization* dengan merangsang imunitas *innate* kulit.<sup>29</sup> Selain itu, imiquimod mengaktifkan jalur pro-apoptosis. Imiquimod topikal untuk AK dapat tersedia dengan konsentrasi: 2,5%, 3,75%, dan 5%. Imiquimod 3,75% direkomendasikan untuk digunakan setiap hari selama dua minggu, diikuti dengan jeda dua minggu, dan kemudian siklus dua minggu.<sup>32</sup>

Imiquimod krim 5% dalam 250 mg sachet digunakan pada bidang permukaan yang akan diterapi dengan luas tidak lebih dari 25 cm<sup>2</sup>.<sup>29</sup> Imiquimod 5% untuk pengobatan AK direkomendasikan digunakan dua kali tiga hari seminggu, selama periode 4-16 minggu; setelah aplikasi, produk harus tetap pada kulit selama 8 jam. Penggunaan imiquimod 5% tiga kali seminggu selama empat minggu lebih efektif daripada 5-FU 5% dan krioterapi. Imiquimod 5% direkomendasikan untuk mengobati lesi AK non-hiperkeratotik, beberapa AK pada wajah atau kulit kepala. Para ahli juga merekomendasikan penggunaannya di lokasi lain, meskipun belum dievaluasi. Tingkat remisi lengkap setelah satu tahun adalah 73% pada pasien yang menggunakan imiquimod.<sup>32</sup> Tingkat kekambuhan pada tahun pertama adalah 17,4-39% pada area yang dirawat.<sup>29</sup>

Efek samping terapi ini dapat menyebabkan reaksi lokal dan sistemik. Reaksi lokal seperti pruritus, terbakar, eritema, nyeri, edema, kulit kering, pengerasan kulit, erosi dan ulserasi.<sup>29,30</sup> Reaksi sistemik seperti kelelahan, mual, gejala seperti influenza, dan mialgia. Reaksi tersebut terjadi lebih sedikit selama siklus pengobatan kedua. Terapi ini harus digunakan dengan hati-hati jika pasien sedang mendapatkan terapi immunosupresif, terutama pada pasien transplantasi organ.<sup>29</sup>

#### d) Ingenol Mebutate

Ingenol Mebutate (IM) berasal dari tanaman *Euphorbia peplus*, yang merupakan terapi topikal terbaru untuk AK pada orang dewasa. Terapi ini diindikasikan untuk perawatan beberapa AK non-hiperkeratotik, terletak di bidang 25 cm<sup>2</sup> pada wajah dan kulit kepala serta badan dan ekstremitas.<sup>29</sup> Ingenol Mebutate memiliki dua mekanisme kerja, yaitu efek sitotoksik dan imunomodulator yang dimediasi oleh neutrofil. Efek sitotoksitas secara langsung menyebabkan terjadinya edema mitokondria dan disolusi membran sitoplasma; dan penundaan imunomodulasi imunitas *innate* melalui produksi sitokin inflamasi (IL-8 dan TNF-alpha) dan rekrutmen neutrofil.<sup>29,32</sup> Mekanisme ini secara istimewa menyebabkan kematian sel dalam keratinosit yang ditransformasi dan menginduksi reaksi inflamasi yang membunuh sel-sel kanker yang tersisa.<sup>31</sup>

Ketersediaan IM untuk penggunaan komersial dalam konsentrasi 0,015% untuk perawatan AK di area wajah dan kulit kepala, diindikasikan untuk digunakan selama tiga hari berturut-turut (satu vial/hari), dan konsentrasi 0,05% digunakan pada area non-wajah selama dua hari berturut-turut.<sup>32</sup> Dalam suatu analisis dari dua uji coba yang melibatkan wajah dan kulit kepala dan dua uji coba lain yang melibatkan badan dan ekstremitas,

pembersihan lesi secara lengkap diamati setelah 2 bulan perawatan masing-masing 42% dan 34% pasien. Setelah 12 bulan, tingkat kekambuhan terlihat pada 54% pada wajah dan kulit kepala, dan 56% pada badan dan ekstremitas. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan dengan terapi ini adalah 98%.<sup>29</sup>

Sama seperti efek samping terapi topikal lainnya, ingenol mebutate memiliki efek samping kulit lokal termasuk eritema (94%), edema (79%), vesikulasi (56%), pembentukan kerak (80%), deskuamasi (85%), erosi dan ulserasi (32%), dengan intensitas tertinggi terjadi empat hari setelah perawatan selesai pada lesi wajah dan antara hari ketiga dan kedelapan untuk lesi non-wajah.<sup>32</sup> Ingenol mebutate tidak menunjukkan sifat fototoksik atau fotosensitisasi sehingga dapat digunakan sepanjang tahun.<sup>31</sup> Reaksi kulit lokal dapat hilang dalam 2-4 minggu, tergantung pada lokasi. Ingenol mebutate adalah pengobatan topikal pertama dengan durasi aplikasi yang singkat.<sup>29</sup>

#### e) Terapi Fotodinamik (PDT)

PDT terdiri dari penggunaan agen fotosensitisasi dan sumber cahaya pada panjang gelombang tertentu untuk menghasilkan tipe oksigen reaktif, yang kemudian dapat menghancurkan lesi target melalui reaksi fotokimiawi. Reaksi ini dicapai dengan pengaplikasian asam 5-aminolevulinic (5-ALA) atau *Methylaminolevulinate* (MAL), yang merupakan prekursor metabolit fotoaktif (*protoporphyrin IX*). Metabolit ini terakumulasi dalam sel neoplastik dan ketika diaktifkan oleh cahaya tampak, akan mengarah pada pembentukan tipe oksigen reaktif dan oksigen singlet. Akibatnya, tipe oksigen reaktif ini memulai kaskade biokimia yang menyebabkan kematian sel target oleh apoptosis atau nekrosis dan efek imunomodulator. Reaksi fotokimiawi

untuk masing-masing zat fotosensitisasi terjadi setelah iradiasi dengan sumber cahaya pada panjang gelombang tertentu dalam spektrum cahaya tampak. Ada empat puncak penyerapan porfirin dalam spektrum ini, yang terbesar adalah dalam spektrum cahaya biru, pada 410 nm, dengan puncak yang lebih kecil pada 540 nm, 580 nm, dan 635 nm. Cahaya merah (625-740 nm) menembus lebih dalam dari biru, mencapai hingga 3 mm, oleh karena itu lebih disukai dalam merawat lesi yang lebih tebal. Spektrum cahaya biru (440-485 nm) mencapai kedalaman 1-2 mm dan umumnya digunakan untuk mengobati lesi superfisial.<sup>32</sup>

Perangkat *Light Emitting Diode* (LED) adalah sumber cahaya yang paling banyak digunakan untuk PDT, dan dianggap sebagai standar emas, tetapi cahaya *intense pulsed*, cahaya halogen atau xenon, laser argon, laser Nd: YAG, dan *pulsed dyelaser* juga dapat digunakan. Sebelum penerapan agen fotosensitif pada area lesi yang akan dirawat, kuretase superfisial direkomendasikan untuk dilakukan. Selain itu, beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi agen fotosensitisasi, seperti *microneedling*, laser fraksional ablatif, dan aplikasi kalsipotriol.<sup>32</sup>

Menurut tinjauan Cochrane untuk pengelolaan AK, PDT dengan ALA atau MAL efektif baik menggunakan lampu LED merah atau lampu LED biru, dengan kemanjuran yang serupa. Dalam protokol PDT konvensional, lapisan tipis 1 mm produk harus diterapkan ke area yang akan dirawat, yang ditutup selama 3 jam, maka area tersebut harus dibersihkan dan disinari dengan sumber cahaya yang dipilih. Uji coba terkontrol acak utama yang mengevaluasi tingkat respons penuh tiga bulan setelah melakukan ALA PDT menunjukkan bahwa 69-91% dari pasien yang dirawat mencapai remisi lengkap lesi. Remisi lengkap

dengan MAL PDT pada tiga bulan terjadi pada 90% kasus. Selain itu, hasil kosmetik yang sangat baik diamati pada 91-98% pasien yang diobati. Satu tahun setelah PDT, seperempat pasien menunjukkan kekambuhan lesi (24%). Namun, PDT sering menimbulkan efek samping. Sekitar 20% pasien mengeluh sakit parah (tingkat nyeri lebih dari 6 pada skala 0-10) selama emisi LED, dan eritema dan deskuamasi yang intens hingga 21 hari. Keterbatasan PDT adalah penggunaannya pada lesi berpigmen, yang mengurangi efektivitas reaksi fotokimia, karena pigmen melanin bersaing dengan protoporphyrin IX dalam penyerapan cahaya, mengurangi efek fotodinamik yang diinginkan.<sup>32</sup>

Baru-baru ini, *daylight* PDT sebagai teknik dengan tingkat respons yang sama seperti PDT konvensional, tetapi lebih sedikit efek samping yang berhubungan dengan iradiasi.<sup>29</sup> Teknik ini terdiri dari penerapan krim MAL dan setelah 30 menit inkubasi, tanpa oklusi, pasien terpapar sinar matahari selama kurang lebih 2 jam untuk memungkinkan aktivasi MAL oleh cahaya tampak, berkisar antara 380 hingga 740 nm. *Daylight* PDT terutama direkomendasikan untuk pengobatan keratosis aktinik derajat I dan II yang tidak berpigmen. Studi membandingkan PDT konvensional dengan *daylight* PDT menunjukkan efektivitas dan keamanan yang sama dari kedua teknik untuk perawatan AK grade I dan II pada wajah dan kulit kepala.<sup>32</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chia A, Moreno G, Lim A, Shumack S. Actinic keratoses. Aust Fam Physician. 7. 2007;36:539-43.
2. Feldman SR, Fleischer AB Jr, McConnell RC. Most common dermatologic problems identified by internists, 1990-1994. Arch Intern Med. 1998;158:726-30.
3. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 2003;149 Suppl 66:31-3.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas

- dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2006;81:549-58.
5. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a crosssectional survey. *Dermatology.* 2008;216:194-9.
  6. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 12. 1994;131:455-64.
  7. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007;46:895-904.
  8. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:21-4.
  9. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:18-20.
  10. Ishioka P, Marques SA, Hirai AT, Marques ME, Hirata SH, Yamada S. Prevalence of precancerous skin lesions and non-melanoma skin cancer in Japanese-Brazilians in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009;25:965-71.
  11. Kim HS, Cho EA, Bae JM, Yu DS, Oh ST, Kang H, et al. Recent trend in the incidence of premalignant and malignant skin lesions in Korea between 1991 and 2006. *Korean Med Sci.* 2010;25:924-9.
  12. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients-where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008;8:2192-8.
  13. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2011;86:292-305.
  14. Keller B, Braathen LR, Marti HP, Hunger RE. Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13036.
  15. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:18-22. 25.
  16. Berking C. The role of ultraviolet irradiation in malignant melanoma. *Hautarzt.* 2005;56:687-96.
  17. Arrington JH 3rd, Lockman DS. Thermal keratoses and squamous cell carcinoma in situ associated with erythema ab igne. *Arch Dermatol.* 1979;115:1226-8.
  18. Eskelinen A, Halme K, Lassus A, Idänpään-Heikkilä J. Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Photodermatol.* 1985;2:10-4.
  19. Lever LR, Farr PM. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. *Br J Dermatol.* 1994;131:215-9.
  20. Muller-Decker K, Charyalertsak S, Albert C, Reinert G, Marks F, Furstenberger G. Cyclooxygenase-2: a molecular target for

- chemoprevention of epithelial tumors of skin and colon. *Adv Exp Med Biol.* 2002;507:445-8.
21. Muller-Decker K, Neufang G, Berger I, Neumann M, Marks F, Furstenberger G. Transgenic cyclooxygenase-2 overexpression sensitizes mouse skin for carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:12483-8.
  22. Tiano HF, Loftin CD, Akunda J, Lee CA, Spalding J, Sessoms A, et al. Deficiency of either cyclooxygenase (COX)-1 or COX-2 alters epidermal differentiation and reduces mouse skin tumorigenesis. *Cancer Res.* 2002;62:3395-401.
  23. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002;146:810-5.
  24. Zalaudek,I; Giacomel,J; Argenziano, G; Hofmann-Wellenhof, R; Micantonio, T; DiStefani,A; Oliviero, M.; Rabinovitz, H.; Soyer, H.P; Peris, K. Dermatoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2006, 155, 951-956.
  25. Zalaudek, I; Ferrara, G; Leinweber, B; Mercogliano, A; D'Ambrosio, A; Argenziano, G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005 , 53, 1071-1074.
  26. Dreno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J EADV;* 2014; 28: 1141-1149.
  27. 30. Huang A, Nguyen JK, Austin E, Mamalis A, Jagdeo J. Updates on Treatment Approaches for Cutaneous Field Cancerization. *Current Dermatology Reports;* 2019; 8:122-132.
  28. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb);* 2015; 5:19-35.
  29. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol;* 2019; 30(20)
  30. Berker D, McGregor JM, Mustapa MFM, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *British Journal of Dermatology;* 2017; 176:20-43.
  31. Poulin Y, Lynde CW, Barber K, Vender R, Claveau J, Bourcier M, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery;* 2015; 19(3): 227-238.
  32. Lanoue J, Do T, Goldenberg G. Therapies for Actinic Keratosis With a Focus on Cosmetic Outcomes. *Cosmetic Dermatology;* 2015;96:165-172

## PENDAHULUAN

Keratoakantoma (KA) merupakan tumor epitel pada kulit dan membran mukosa dengan karakteristik pertumbuhan yang cepat dan cenderung mengalami regresi spontan.<sup>1-3</sup> Keratoakantoma pertama kali dideskripsikan oleh Hutchinson pada tahun 1889, namun istilah keratoakantoma baru diperkenalkan pada tahun 1949 oleh Rook dan Whimser.<sup>4</sup> Beberapa ahli berpendapat KA merupakan tumor kulit jinak dengan prototipe "*pseudomalignant*", dan beberapa ahli lain berpendapat bahwa KA sebagai tumor kulit ganas dan dianggap sebagai varian karsinoma sel skuamosa (KSS).<sup>5</sup>

Insiden terjadinya keratoakantoma secara pasti belum diketahui. KA lebih sering ditemukan pada individu berkulit putih (tipe kulit *Fitzpatrick* I dan II). Prevalensi pada KA hampir sama pada kedua jenis kelamin dengan kemungkinan predileksi sedikit lebih tinggi pada laki-laki. Secara epidemiologi, keratoakantoma menyebar sporadis dan insidennya mencapai 104 sampai 150 per 100.000 penduduk per tahun pada populasi di Australia dan Hawaii.<sup>5,6</sup>

Etiologi KA masih belum diketahui secara pasti dan beberapa faktor nampaknya berperan dalam patogenesis terjadinya KA, termasuk paparan sinar ultraviolet, karsinogen kimia, trauma kulit, merokok, kondisi imunodefisiensi, infeksi *human papilloma virus (HPV)* dan kecenderungan genetik.<sup>7,8</sup>

Manifestasi klinis KA pada umumnya berupa papul dengan

warna kulit atau kemerahan, berbentuk bulat, konsistensi keras, tumbuh cepat dalam waktu 4-6 minggu menjadi nodul berdiameter 1-2 cm, dengan bentuk kubah dan dibagian tengah berisi sumbatan keratin tertutup krusta, bila sumbatan keratin diangkat maka akan tampak seperti kawah atau “*volcano like appearance*”.<sup>8</sup> Umumnya predileksi KA terjadi di area yang sering terpapar sinar matahari.<sup>9</sup>

Keratoakantoma cenderung mengalami regresi spontan sehingga sebagian para ahli berpendapat untuk hanya melakukan observasi terhadap perkembangan lesi ini. Namun beberapa ahli lainnya berpendapat bahwa keratoakantoma perlu diterapi karena KA seringkali sulit dibedakan dengan karsinoma sel skuamosa (KSS).<sup>10-12</sup>

## **DEFINISI**

Keratoakantoma adalah tumor kulit yang umum, namun jarang dilaporkan. KA berasal dari folikel rambut, namun dapat pula terlihat pada area yang tidak berambut, seperti mukosa mulut, bantalan kuku, telapak tangan, dan telapak kaki.<sup>1,6,13</sup> Keratoakantoma juga dikenal sebagai “*molluscum sebaceum*”, “*pseudotumor*”, dan “*self-healing squamous cell carcinoma*”. Dua ciri yang mencolok dari KA adalah perilaku klinisnya dengan regresi spontan setelah pertumbuhan yang cepat dan posisi nosologisnya berada diantara neoplasma jinak dan ganas, serta seringkali KA sulit dibedakan dengan karsinoma sel skuamosa (KSS).<sup>6</sup>

## **EPIDEMIOLOGI**

Insiden sebenarnya dari KA tidak jelas mungkin dikarenakan beberapa hal, seperti kesalahan diagnosis sebagai KSS, KA yang tidak dilaporkan oleh dokter, atau regresi spontan sebelum

diagnosis ditegakkan. Sebuah studi Carr dan Houghton melaporkan perbedaan besar dalam rasio KSS berbanding KA yakni berkisar dari 2.5:1 hingga 139:1 yang dilaporkan oleh ahli patologi dari berbagai pusat di Inggris dan Irlandia.<sup>6,14</sup>

Keratoakantoma lebih sering terjadi pada individu berkulit terang dan jarang pada individu kulit gelap dan ras Jepang. Laki-laki memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk terkena keratoakantoma dibandingkan wanita dengan perbandingan 2:1.<sup>15</sup> Sebagian besar penelitian menunjukkan insiden KA lebih rendah dibandingkan KSS.<sup>5,6</sup> Dilihat dari usia, insiden puncak KA telah bergeser pada kelompok usia 65 hingga 71 tahun dari penelitaian sebelumnya usia 50 hingga 69 tahun.<sup>6</sup> Studi yang dilakukan pada populasi tertentu di Hawaii mengatakan bahwa KA meningkat seiring dengan bertambahnya usia, hal ini mirip seperti pengamatan pada karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa kulit, sangat jarang pada usia muda, kecuali KA tipe familial yang terjadi pada masa remaja dan pernah dilaporkan kasus pada neonatal.<sup>5,16</sup>

## **ETIOLOGI DAN PATOGENESIS**

Terjadinya KA dikaitkan dengan berbagai faktor etiologi, diantaranya paparan sinar matahari kronis, paparan sinar radiasi, bahan kimia karsinogen, perokok, faktor genetik, adanya kondisi immunosupresi, trauma serta infeksi *Human Pappiloma Virus* (khususnya tipe 19, 25, 48 yang ditemukan pada pasien HIV dan tipe 6, 9, 14, 16, 35, 37, 58, dan 61) yang dianggap masih kontroversial.<sup>5,7,17</sup> Faktor etiologi yang berbeda mungkin terlibat dalam perkembangan KA pada pasien yang berbeda, namun faktor-faktor yang berbeda tersebut nampaknya bertindak secara sinergis untuk menginduksi timbulnya lesi tertentu.<sup>5,8</sup>

Peran paparan ultraviolet alami dan buatan merupakan faktor risiko utama untuk KA, yang teridentifikasi melalui

seringnya lesi KA pada daerah yang terpapar matahari, ditemukannya kasus KA pada pasien xeroderma pigmentosum, peningkatan kasus KA pada musim panas dan pada pasien yang menjalani pengobatan PUVA jangka panjang. Studi Kwiek dkk, mengamati perkembangan KA pada tangan yang terpapar sinar-X pada ahli radiologi intervensi, ditemukan radiasi rontgen merupakan faktor penyebab yang terdokumentasi dengan baik untuk KA.<sup>6</sup> Paparan sinar UV sendiri tidak hanya berperan secara langsung sebagai karsinogenik, namun paparan jangka panjang dikatakan dapat menyebabkan immunosupresi lokal pada area kulit.<sup>5</sup>

Terdapatnya hubungan KA yang diinduksi bahan kimia karsinogen telah dilaporkan pada manusia dan beberapa hewan coba. Dilaporkan kejadian KA lebih tinggi pada kota-kota industri dan pekerja industri yang bersentuhan dengan resin, minyak mineral, dan tar. Perokok tampaknya juga lebih berisiko terjadi KA dibanding non perokok.<sup>4,5</sup>

Hubungan HPV dalam patogenesis KA masih kontroversial. Bukti adanya infeksi HPV pada lesi KA didapatkan dari pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR), tetapi penelitian lain gagal mendeteksi material virus pada lesi KA.<sup>5</sup>

Faktor genetik mungkin memiliki peran utama pada KA tipe familial. Pada varian KA lainnya, aspek genetik nampaknya berinteraksi dengan faktor etiologi lainnya (seperti sinar UV, trauma, infeksi) dimana dengan adanya predisposisi genetik dapat terjadi perkembangan tumor.<sup>5</sup> Sedangkan predisposisi genetik untuk KA soliter yang sporadis tidak diketahui.<sup>6</sup> Keratoakantoma umumnya terjadi juga pada penderita dengan sindrom Muir-Torre dikarenakan kegagalan perbaikan DNA, ini menunjukkan bahwa defek genetik pada sindrom ini juga berperan dalam perkembangan KA.<sup>5,6</sup> Selain itu, pada KA multipel Ferguson-Smith ditemukan mutasi spesifik terkait penyakit

pada *transforming growth faktor beta receptor 1* (TGFβR1).<sup>17</sup>

Beberapa obat seperti imiquimod, BRAF *inhibitors* (vemurafenib, dan sorafenib) dapat menginduksi terjadinya KA sebagai efek samping.<sup>17,18</sup> Keratoakantoma juga ditemukan pada pasien dengan penyakit kulit lainnya seperti psoriasis, lupus eritematosus, liken planus, dermatitis stasis, dermatitis atopik, herpes zoster, akne konglobata dan pemfigus foliaceus.<sup>5</sup>

**Tabel 2.1 Faktor pemicu keratoakantoma<sup>6</sup>**

Kelompok Faktor	Faktor Pemicu
Imunosupresi/ defisiensi imun	<p>Iatrogenik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obat immunosupresif dan immunomodulator: Imunosupresan klasik (misalnya, azathioprine, siklofosamid, kortikosteroid)</li> <li>• Obat biologis (tumor necrosis factor-alfa inhibitor)</li> <li>• Fotokemoterapi</li> </ul> <p>Non Iatrogenik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defisiensi imun bawaan</li> <li>• Defisiensi imun yang didapat: Kusta, leukemia</li> </ul>
Radiasi elektromagnetik	UVA, UVB, UVC, sinar-X termasuk radiasi megavoltage
Koebnerisasi trauma	<p>Iatrogenik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prosedur operasi</li> <li>• Pengelupasan kimiawi</li> <li>• Dermabrasi/ mikrodermabrasi</li> <li>• Laser ablatif dan koagulasi</li> <li>• Krioterapi</li> <li>• Terapi Fotodinamik</li> <li>• Iritasi setelah pengobatan topikal (imiquimod)</li> </ul> <p>Non Iatrogenik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tato</li> <li>• Trauma</li> </ul>

Faktor kimia	Tar, minyak mineral
Obat yang mempengaruhi siklus sel	BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) Hedgehog pathway inhibitor (vismodegib)
Benda asing	Tato Asam hialuronat dengan hydrogel akrilik Collagen fillers

## Jalur Molekuler yang Berkontribusi pada Formasi KA

- a. TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta receptor 1 signaling*) pada KA

Implikasi dari TGF $\beta$  (*transforming growth factor beta signaling*) pada formasi KA ditunjukkan dari studi Goudie dkk, dimana pada studi tersebut ditemukan korelasi antara mutasi pada gen TGF $\beta$ r1 dengan fenotipe MSSE (*multiple self-healing squamous epithelioma*).<sup>17</sup> Melalui sekuensing genom, mereka mengidentifikasi lokus penyakit pada kromosom 9 dan dengan sekuensing exome mereka melokalisasi beberapa mutase yang berbeda pada TGF $\beta$ r1 dalam tiga famili yang tidak terkait.<sup>19</sup> Secara total, 11 mutasi monoallelic telah dijelaskan, dan terjadi pada domain *cytoplasmic kinase* atau pada domain *ligand-binding* ekstraseluler. Di daerah reseptor sitoplasmik terjadi mutasi nonsense atau *frameshift* menghasilkan *null mutation*.<sup>17</sup> Pada domain *ligand binding* ekstraselular, telah dilaporkan adanya mutasi *frameshift*, nonsense atau missense yang mempengaruhi ikatan TGF $\beta$  atau interaksi dengan TGF $\beta$ R2. Peran paradoks dari TGF $\beta$  *signaling* dapat menjelaskan evolusi dan involusi KA yang cepat setelah ablasi dari transduksi sinyal yang dimediasi oleh TGF $\beta$ . Selain itu, ekspresi membran yang terputus diamati pada KA spontan tetapi jarang pada KSS.<sup>19</sup>

*Transforming growth factor receptor beta 1 dan 2 (TGF $\beta$ R1*

dan TGFbR2) adalah transmembran serin/ treonin kinase yang menginduksi sinyal superfamili protein TGFb dari permukaan sel ke sitoplasma.<sup>17</sup> Pensinyalan hilir terjadi sebagian besar melalui protein SMAD tetapi juga memengaruhi jalur Ras, PI3K (*phosphoinositide-3-kinase*) / Akt- atau MAPK (Mitogen activated pathway kinase). TGFb *signaling* ditemukan di sejumlah besar jaringan dan mengontrol diferensiasi serta pertumbuhan. Gangguan pada TGFb *signaling* terkait dalam transformasi maligna keratinosit dan tumorigenesis.<sup>17,20</sup>

Tikus transgenik yang mengekspresikan TGFb secara berlebihan, terlindungi dari perkembangan awal tumor tetapi kemudian memicu metastasis tumor dalam tumorigenesis.<sup>17</sup> Hipotesis yang diterima secara luas adalah bahwa efek yang mendukung perkembangan tumor dimediasi oleh parakrin *signaling*, merangsang angiogenesis dan peradangan pada tahap akhir sedangkan autokrin *signaling* tampaknya berfungsi sebagai penghambat tumor setidaknya pada tahap awal.<sup>21</sup> Efek sekunder seperti onset inflamasi atau angiogenesis pada ekspresi berlebih TGFb tampaknya bertanggung jawab atas hiperproliferasi keratinosit pada epitel kepala dan leher *in vivo*.<sup>17</sup>

Penghapusan TGFbR1 menyebabkan HNSCC (*head and neck squamous cell carcinoma*) secara spontan pada sejumlah kecil hewan, sehingga menunjukkan bahwa hilangnya reseptor bukanlah peristiwa inisiasi dalam pembentukan tumor. Hilangnya TGFbR1 dan PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) secara bersamaan memicu pembentukan tumor spontan. Kombinasi ablasi TGFbR2 dengan ekspresi berlebih onkogenik K-ras atau pengobatan DMBA (Dimetilbenz-(a)Antrasena) dengan cepat memicu terjadinya pertumbuhan agresif KSS.<sup>17,20</sup>

Fakta bahwa timbulnya KA dan KSS terkait dengan

perubahan TGFb tidak cukup untuk menyimpulkan bahwa mereka adalah satu entitas.<sup>17</sup> Karena latar belakang molekul KA dan KSS sangat berbeda maka sangat mungkin bahwa hasil dari pensinyalan TGFb juga berbeda.

b. Pensinyalan Par3 (*Protease-activated receptor-3*) dalam pembentukan KA

Jalur Par3 berimplikasi pada pembentukan KA dan mempengaruhi target hilir TGFbR1 seperti PI3K/ Akt dan MAPK.<sup>17</sup> Secara khusus, Par3 terlibat dalam polaritas sel apiko-basal dan pembelahan sel asimetris. Hilangnya polaritas sel tampaknya menjadi prasyarat dalam pembentukan dan perkembangan tumor.<sup>21</sup> Dalam model tumor DMBA/ TPA, ekspresi berlebih Par3 memfasilitasi pembentukan papiloma tetapi mengurangi perkembangan KA. Efek berlawanan diamati pada model tumor yang sama dengan ablasi Par3.<sup>17</sup> Apakah pewarnaan Par3 dapat membantu dalam histopatologi perlu diinvestigasi lebih lanjut.

c. Penghambat RAF (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*) mendukung perkembangan KA

Keratoakantoma dengan kategori spesifik muncul pada pasien melanoma yang diobati dengan penghambat BRAF.<sup>17</sup> Sembilan puluh persen dari semua mutasi BRAF adalah perubahan pada V600E, menyebabkan aktivitas BRAF yang lebih tinggi sehingga mengaktifkan jalur *signaling* MAPK yang independen dari RAS.<sup>19</sup> Efek samping obat mutasi spesifik BRAF V600E vemurafenib pada pasien melanoma adalah munculnya KA pada 15-20% pasien. Enam puluh persen dari lesi epidermal ini memiliki mutasi RAS yang menyebabkan aktivasi jalur MAPK paradoks yang dimediasi oleh penghambat BRAF dalam sel BRAF *wild-*

*type*. Pasien melanoma yang diobati dengan Sorafenib juga mengembangkan lesi KA hingga 7% dari kasus.<sup>17</sup>

d. Pengobatan interferon

Imiquimod, analog nukleosida dari keluarga imidazoquinolone, biasanya digunakan untuk pengobatan aktinik keratosis (AK) dan karsinoma sel basal (KSB). Penggunaan ini menyebabkan peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi karena aktivasi jalur NFkB. Baru-baru ini terdapat bukti mengenai KA yang diinduksi imiquimod sebagai efek sekunder pengobatan imiquimod.<sup>17</sup>

## DIAGNOSIS

Diagnosis KA didasarkan pada 3 prinsip, yaitu adanya manifestasi klinis khas dari tumor *crateriform*, pertumbuhan cepat (mingguan) dengan perjalanan trifasik dan pemeriksaan histopatologi dari spesimen biopsi yang sesuai.<sup>6</sup>

### 1. Manifestasi Klinis

Keratoakantoma terutama terjadi pada daerah yang terpapar sinar matahari, seperti pada kulit wajah, lengan, dan bagian punggung tangan. Kerusakan aktinik umumnya ditemukan di sekitar kulit. Dalam kebanyakan kasus, KA terletak pada kulit dengan rambut, tetapi lesi dengan aspek klinis serupa telah dijelaskan di rongga mulut, daerah subungual, mukosa genital, dan konjungtiva.<sup>3,5,6</sup>

Contoh stereotip KA diwakili oleh lesi soliter yang tumbuh dengan cepat dalam beberapa minggu, dan kemudian menunjukkan involusi yang lambat selama beberapa bulan. Tiga tahap klinis telah dijelaskan yaitu proliferasi, matur, dan penyembuhan. Lesi pada tahap proliferasi adalah papula eritematosa yang membesar dengan cepat yang tumbuh hingga

dimensi 1–2 cm atau lebih. Pada tahap ini, lesi simetris dan tegas serta menunjukkan permukaan yang halus. Pada tahap matur terdapat nodul simetris, tegas, eritematosa atau berwarna kulit dengan inti keratotik pada sentral. Bagian tengah dapat tampak berbentuk kawah (*crateriform*) jika inti keratotik diangkat. Ghadially membagi KA matur menjadi tiga tipe morfologi utama: tipe 1, atau berbentuk kuncup/ *bud shaped*; tipe 2, atau berbentuk kubah/ *dome shaped*; dan tipe 3, atau berbentuk buah beri. Lesi yang regresi ditandai dengan keratotik, sebagian nodul nekrotik yang menjadi datar secara progresif setelah sumbatan keratotik dihilangkan, yang akhirnya meninggalkan bekas luka yang terhipopigmentasi.<sup>5</sup>

Keratoakantoma dapat dikaitkan dengan beberapa kanker internal pada pasien dengan sindroma Muir-Torre dan sindrom kanker kolorektal nonpolyposis hereditas. Pasien dengan KA multipel harus selalu dievaluasi untuk mengetahui adanya gambaran sindroma Muir-Torre, dimana tumor sebasa kulit dan keganasan viseral tingkat rendah dapat ditemukan (paling umum karsinoma saluran pencernaan, tetapi dapat pula karsinoma paru-paru dan sistem genitourinari, dan, kadang-kadang polip kolon). Keratoakantoma juga dapat terjadi pada pasien dengan xeroderma pigmentosum dan, kadang pada pasien dengan papulosis limfomatoid. Keratoakantoma subungual dapat diamati pada pasien dengan incontinentia pigmenti.<sup>5,6,17</sup> Beberapa varian KA dengan perbedaan morfologi telah diamati pada pasien KA, dengan jenis yang tersering yaitu KA soliter.<sup>3,5</sup>

a. Keratoakantoma soliter

Karakteristik KA soliter adalah tumbuh cepat sampai 2 cm, dengan penampakan nodul seperti mawar (*rose nodule*) dengan

epidermis teregang mengkilap dan sentral keratotik. Setelah fase matur dengan durasi 6 bulan, lesi mengecil dan akhirnya regresi sempurna.<sup>17</sup> Adapun beberapa varian dari KA soliter, antara lain *giant* KA, KA centrifugum margina, KA subungual, KA di daerah mukosa.

***Giant* KA:** umumnya KA berkembang lebih dari 2cm, dalam beberapa kasus bahkan dapat mencapai dimensi 15 cm. Predileksi *giant* KA antara lain di hidung, kelopak mata dan punggung tangan.<sup>22</sup> Dalam beberapa kasus, pertumbuhan tumor mungkin terkait dengan kerusakan jaringan di bawahnya.<sup>17,23</sup>

**Keratoakantoma centrifugum margina:** tipe KA eksoendofit yang langka dan ditandai oleh beberapa tumor yang tumbuh di area terlokalisasi, biasanya di wajah, batang tubuh, dan ekstremitas. Tumor berbentuk anular, polisiklik, atau sirkular, morfologinya dengan ekspansi perifer progresif dan penyembuhan sentral atrofi. Daerah yang terkena bisa mencapai diameter 20 cm. Resolusi dari tumor secara spontan dan involusi secara sempurna umumnya terjadi pada minggu ke-12.<sup>5,24</sup>

**Keratoakantoma subungual:** varian KA yang langka dan berbeda dari jenis KA lainnya karena persisten dan sering menyebabkan kerusakan tulang di bawahnya.<sup>25</sup> Tumor berasal dari bantalan kuku bagian distal, memisahkan lempeng kuku dari bantalan kuku, dan dapat tumbuh dengan cepat menyebabkan kerusakan pada seluruh tulang jari/ phalang.<sup>5,17</sup>

**Keratoakantoma di daerah mukosal:** KA jenis ini sangat jarang dan juga tidak memiliki kecenderungan untuk regresi. KA tipe ini ditemukan di mukosa mulut, konjungtiva, hidung,

dan genital.<sup>25</sup> KA tipe ini mungkin muncul dari kelenjar ektopik sebaceous mengingat muncul pada membran mukosa mulut yang tidak memiliki folikel. Faktanya, keterlibatan mukosa mulut dan genital sering terjadi pada KA eruptif generalisata/ generalized eruptive KA (GEKA) tipe Grzybowski.<sup>26</sup> KA yang timbul di daerah mukosa, terutama pada mukosa mulut, secara klinis muncul sebagai lesi kawah (*crateriform*) yang tumbuh lambat yang cenderung bertahan selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun.<sup>5,17</sup>

b. Keratoakantoma multipel

**Keratoakantoma multiple tipe Ferguson-Smith:** KA tipe Ferguson-Smith yang juga dikenal sebagai *multiple self healing squamous epithelioma* (MSSE) adalah bentuk tersering dari KA multiple dan merupakan tipe familial dari KA yang mempengaruhi kedua jenis kelamin dengan tingkat keparahan yang hampir sama, yang ditandai dengan munculnya KA multiple dan kadang mencapai ratusan, masing-masing dengan aspek klinikopatologi dari KA soliter. Kelainan ini diturunkan secara autosom dominan, dan mayoritas kasus telah dilaporkan pada keluarga di Skotlandia. Pasien mulai timbul KA umumnya pada saat remaja atau saat dewasa muda, namun onset pada saat anak-anak juga dapat terjadi. Dipikirkan setidaknya beberapa dari pasien tersebut juga mungkin mengalami bentuk sindroma Muir-Torre inkomplit. Pada tahun 2011 ditemukan 11 mutasi monoalel pada TGFbR1 yang menjadi penyebab fenotipe MSSE.<sup>5,17</sup>

**Keratoakantoma eruptif generalisata (GEKA) Grzybowski**  
: varian yang ditandai dengan adanya ratusan hingga ribuan papula keratotik folikel kecil yang tersebar di seluruh tubuh

yang muncul secara spontan selama 6-8 bulan, dengan dominasi di area yang terpapar sinar matahari. Keterlibatan wajah biasanya parah, dan penggabungan lesi di sekitar mata dapat menyebabkan ektropion. Daerah mukosa (mulut, genital) dapat terpengaruh, sedangkan telapak tangan dan telapak kaki biasanya tidak terkena. Usia onsetnya mirip dengan KA soliter, dan pengelompokan dalam keluarga belum diteliti.<sup>5,17</sup>

**Keratoakantoma multiple tipe Witten dan Zak:** KA tipe ini muncul dalam rentang 1–30 papula yang tetap kecil atau ukurannya sangat membesar. Lesi menunjukkan penyembuhan sentral dan siklus hidup dengan resolusi sempurna yang terjadi setelah beberapa bulan. KA tipe ini etiologinya dipikirkan terkait predisposisi familial dan juga paparan sinar matahari.<sup>17</sup>

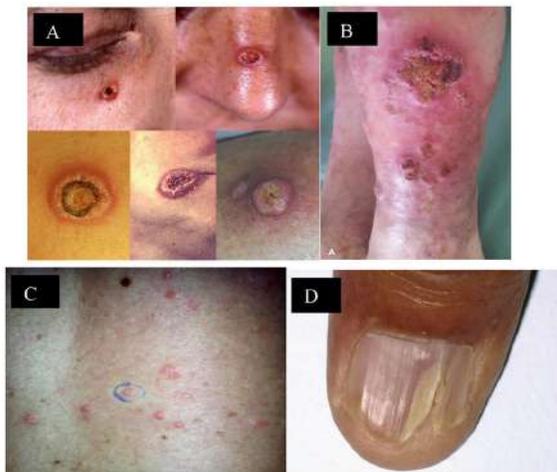
**Keratoakantoma pada sindrom Muir-Torre:** KA ini dapat muncul soliter atau multipel. Sindrom Muir-Torre adalah genodermatosis dominan autosomal bersamaan dengan keganasan viseral, terutama kanker usus besar dengan neoplasma sebaceous. Sindrom ini disebabkan oleh mutasi germline dari gen hMSH2 dan hMLH1. Keratoakantoma yang muncul pada sindrom dapat dijelaskan dengan kesamaan asal dari kelenjar pilosebaceous.<sup>17</sup>

**Keratoakantoma pada pasien yang menderita xeroderma pigmentosum (XP):** xeroderma pigmentosum merupakan gangguan resesif autosomal dengan penetrasi 100%, disebabkan oleh kerusakan pada gen yang mengkode enzim perbaikan DNA. Dibandingkan dengan sel normal, sel XP pasien gagal untuk memperbaiki lesi DNA yang diinduksi UV. Kegagalan sistem perbaikan ini menyebabkan perkembangan melanoma, KBB,

KSS dan KA pada anak usia dini di area tubuh yang terkena sinar matahari.<sup>17</sup>

**Keratoakantoma persisten non-familial:** KA ini digambarkan sebagai varian berbeda yang muncul sporadis, idiopatik tanpa resolusi spontan. Keratoakantoma ini ditemukan di konjungtiva, telapak tangan dan telapak kaki, serta dalam satu kasus, tumor terus tumbuh selama jangka waktu 35 tahun.<sup>17</sup>

**Keratoakantoma reaktif diinduksi oleh pengobatan penghambat BRAF kinase (vemurafenib atau sorafenib) pasien melanoma:** Pasien ini sering berkembang menjadi KA soliter yang diseminata multipel di daerah yang terpapar sinar matahari dan tidak terpapar sinar matahari. Pembentukan tumor iatrogenik biasanya terjadi 8 minggu setelah inisiasi terapi inhibitor akibat aktivasi paradoksikal jalur ERK MAPkinase.<sup>17</sup>

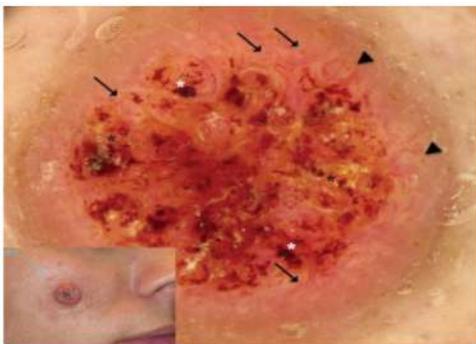


**Gambar 2.1** Gambaran keratoakantoma (A) KA tipe soliter dengan gambaran masing-masing tahapan (B) KA tipe multipel (C) GEKA Grzybowski (D) KA subungual<sup>6,21</sup>

## 2. Pemeriksaan Penunjang

### a. Dermoskopi

Dermoskopi merupakan pemeriksaan penunjang non invasif yang bermanfaat untuk membantu menegakkan diagnosis Pada pemeriksaan dermoskopi, KA dan KSS tidak dapat dibedakan secara jelas karena memiliki gambaran dermoskopi yang serupa, namun membantu untuk membedakan KA dari nodul non-pigmen lainnya, seperti karsinoma sel basal nodular, karsinoma intraepidermal hipertrofik dan melanoma amelanotic.<sup>6,27</sup> Kriteria diagnostik dermoskopi pada KA ditandai adanya massa keratin tidak berstruktur berwarna putih-kekuningan di bagian tengah, dan dikelilingi oleh pembuluh darah dengan berbagai bentuk dan lingkaran putih (*whitish halo*, yang menyebabkan tumor seolah-olah berada dalam latar belakang berwarna putih).<sup>27-29</sup> Keratin memiliki sensitivitas tertinggi untuk KA dan KSS (79%) dan lingkaran putih memiliki spesifisitas tertinggi (87%), serta keratin sentral paling sering ditemukan pada KA dibandingkan dengan KSS (51.2% vs 30.0%).<sup>6,30</sup> Studi yang dilakukan oleh Pyne dkk melaporkan pada 510 kasus KA dan KSS didapatkan gambaran dermoskopi pembuluh darah yang bercabang lebih banyak ditemukan pada kasus KA dibanding dengan KSS (20% vs 12.4%).<sup>31</sup>



**Gambar 2.2.** Pemeriksaan dermoskopi (pembesaran 10x) pada nodul keratotic eritematosa pipi kanan menunjukkan *blood spots* (bintang putih), keratin (bintang hitam), mutiara keratinisasi (panah hitam), dan pembuluh melingkar dan berkelok-kelok (hitam panah)<sup>27</sup>

## b. Pemeriksaan histopatologi KA

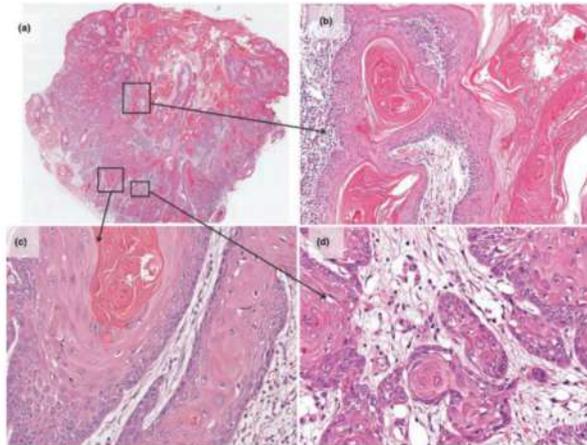
Beberapa penulis mengusulkan tiga tahapan pada masa hidup lesi KA pada individu dan dikenal dengan konsep trifasik yaitu tahap proliferasi awal, tahap berkembang sempurna/ *well-develop*. dan regresi. Konsep ini didasarkan pengamatan eksperimental tentang kemiripannya dengan siklus rambut.<sup>5,17,32</sup> Secara histopatologi, temuan patologi dasar KA ditandai dengan temuan-temuan berikut:<sup>2</sup>

1. Relatif batas jelas dan simetris
2. Lesi multilobular dengan sumbat keratin sentral
3. Bibir epitel yang menjorok dan ditutupi oleh epidermis normal

### **Tahap proliferasi awal**

Tahap proliferasi awal ditandai dengan beberapa hingga banyak invaginasi struktur infundibular terisi keratin dan beranastomosis atau bergabung satu sama lain, tetapi belum membentuk tanduk keratin sentral. Adanya invaginasi ini menunjukkan keratinisasi berlapis dengan butiran keratohialin yang menonjol, dan dikenal dengan *pale pink cells* dengan sitoplasma berlimpah dan seperti kaca di bagian yang lebih dalam. Batas dalam terkadang tidak berbatas tegas dan menunjukkan beberapa infiltrasi ke stroma sekitarnya.<sup>2,33</sup> Pada studi yang dilakukan Kossard dkk, KSS infundibulokistik yang berdiferensiasi baik diduga sebagai KA stadium awal/ proliferasi.<sup>6</sup> Untuk mendiagnosis KA stadium awal/ proliferasi secara akurat, penilaian histopatologi harus mengkonfirmasi ketiadaan virtual atipia nukleus dalam sel-sel yang berproliferasi dari struktur epidermal atau infundibular yang terinvaginasi.<sup>6</sup> Misago et al, melaporkan bahwa pada tahap ini, KA diasumsikan memiliki diferensiasi infundibular folikel dan dari investigasi

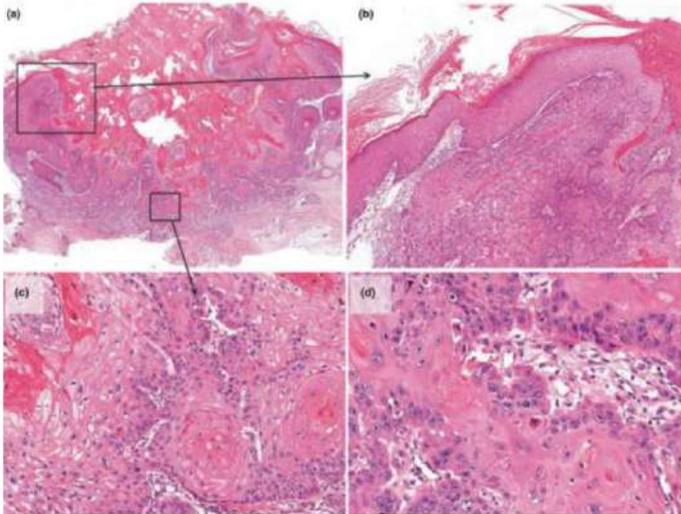
imunohistokimia berupa *cytokeratin* (CK1, CK10, CK15, CK16 dan CK17).<sup>34,35</sup>



**Gambar 2.3** Histopatologi keratoakantoma tahap proliferasi **(a)**struktur infundibular terinvaginasi beranastomosis tanpa sumbat keratotic sentral **(b)**keratinisasi lamellar, tanpa nuklea atypia **(c)** pertumbuhan *pale pink cell* yang besar **(d)**perbatasan infiltrasi dan nuklea atypia pada pinggiran lobulus<sup>6</sup>

### **Tahap berkembang sempurna/ *well-develop***

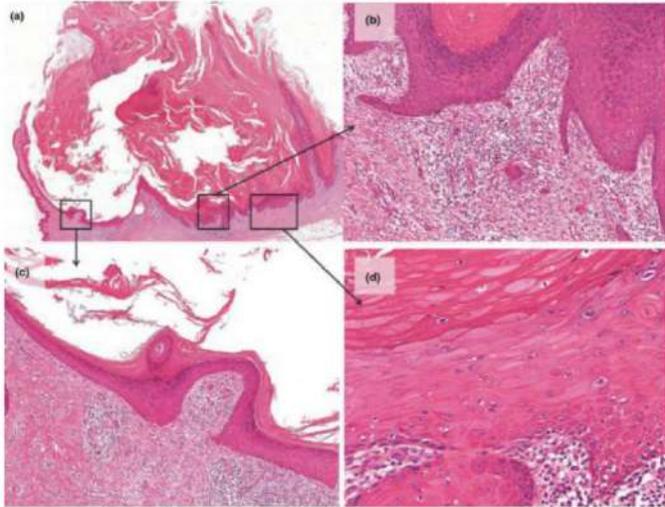
Pada tahap ini, histopatologi KA menunjukkan karakteristik arsitektur seperti kawah (lesi eksoendofit dengan sumbat keratolitik besar sentral yang dibentuk oleh gabungan infundibula melebar), bibir epitel menjorok yang ditutupi dengan epidermis normal dan lobulus neoplastik dengan proliferasi sel besar berwarna merah muda pucat dengan sitoplasma eosinofilik seperti kaca yang menunjukkan keratinisasi padat.<sup>2,33</sup> Pada tahap ini, KA dilaporkan menunjukkan diferensiasi terhadap folikel bagian isthmus, terutama di bagian yang terutama terdiri dari apa yang disebut sel merah muda pucat, seperti yang ditunjukkan oleh studi imunohistokimia.<sup>34</sup>



**Gambar 2.4** Histopatologi keratoakantoma tahap berkembang sempurna **a)**lesi bersifat eksoendofit dan multilobular dengan batas infiltrasi minimal **(b)**bibir epitel menjorok dengan sumbat keratotic sentral **(c)**lobulus *pale pink cells* yang besar mendominasi, nuklea atipia umumnya tidak dijumpai **(d)** nuklea atipia dan mitosis terjadi di daerah perifer <sup>6</sup>

### Tahap regresi

Pada tahap regresi, secara histopatologis KA ditandai dengan struktur berbentuk cangkir, dangkal, berisi 1/2 keratin dibatasi oleh epitel tipis dengan inflamasi dermal dan fibrosis. Epitelnya menunjukkan karakteristik infundibular dengan keratinisasi berlapis dan beberapa sel merah muda.<sup>2,35</sup> Studi yang dilakukan melaporkan lesi KA pada tahap ini menunjukkan kehadiran kembali fitur infundibulum dengan hilangnya sel merah muda pucat. Keratoakantoma yang mengalami regresi total menunjukkan kehilangan fitur diferensiasi isthmus.<sup>34</sup>



**Gambar 2.5** Histopatologi tahap regresi berupa struktur berbentuk cangkir, dangkal, berisi 1/2 keratin dibatasi oleh epitel tipis dengan inflamasi dermal dan fibrosis<sup>6</sup>

## DIAGNOSIS BANDING

Presentasi klinis dan histopatologi KA dapat muncul menyerupai berbagai penyakit lain, termasuk diantaranya karsinoma sel skuamosa (KSS), aktinik keratosis (AK), penyakit bowen *crateriform*, keratosis seboroik *crateriform*, veruka *crateriform*.<sup>2</sup>

Perbedaan klinis dan morfologi antara KA dan KSS dapat menyulitkan pada beberapa kasus. Selain itu pertanyaan dan pembahasan mengenai apakah KA adakah entitas penyakit tersendiri atau merupakan varian dari KSS dibahas secara kontroversi sampai identifikasi mutasi molekuler TGF $\beta$ 1 pada sindrom Ferguson Smith dan studi genetik mengklarifikasi bahwa setidaknya KA familial memiliki penyebab patogenetik tersendiri.<sup>17,35</sup> Pendapat mengenai KA pada dasarnya adalah jinak juga diperdebatkan karena terkadang ada sifat malignan

dari KA. Apakah KA benar-benar dapat menyebabkan metastasis juga diperdebatkan, berbeda dengan KSS yang bermetastasis pada 5% kasusnya. Seperti yang dilaporkan KA yang bermetastasis dapat saja tidak tepat dalam diagnosis/misdiagnosis sebagai KA namun sebenarnya merupakan KSS. Pada kenyataannya 10% tumor dengan diagnosis KA sebenarnya adalah KSS yang maligna dan progresif. Tanda penting dari tumor maligna seperti mitosis yang dominan, sitologi atipia tidak ditemukan pada KA. Regresi spontan dan tidak adanya karakteristik fenotipe maligna mengarahkan pada kesimpulan bahwa KA adalah neoplasma jinak.<sup>17</sup>

Keratoakantoma subungual dan mukosa bersama-sama juga termasuk dalam nama KA secara umum dan timbul dari bagian tubuh tanpa folikel. Tumor *borderline* ini secara histologi berbeda dengan KA dan KSS, serta regresi hanya pada sedikit kasus. Bahkan pada KA subungual menunjukkan kecenderungan untuk tumbuh progresif dibandingkan terjadi involusi spontan, namun atipia seluler dan indeks mitosisnya lebih rendah dibanding KSS dan beberapa penulis tetap memandang kondisi tersebut adalah jinak. Berdasarkan adanya pemicu mutasi TGFbR1 pada KA familial, studi hibridisasi genom komparatif, eksperimen *microarray* dan tidak adanya karakteristik fenotipe maligna pada KA disimpulkan KA dan KSS adalah dua lesi yang berbeda.<sup>17</sup>

**Tabel 2.2.** Perbedaan keratoakantoma dengan karsinoma sel skuamosa<sup>17</sup>

KA	KSS
<b>Perbedaan biologik</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertumbuhan cepat sampai 1-2cm</li> <li>• Involusi</li> <li>• Exoendophytic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertumbuhan lambat</li> <li>• Tidak involusi</li> <li>• Predominan endophytic</li> </ul>
<b>Perbedaan histopatologik</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epitel bibir / <i>Epithelial lips</i></li> <li>• Tidak ada stromal desmoplasia</li> <li>• Abses intraepithelial pada lesi</li> <li>• Ulserasi jarang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -</li> <li>• Stromal desmoplasia</li> <li>• Jarang ada abses intraepithelial pada lesi</li> <li>• Umum terjadi ulserasi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tepi tegas antara tumor dan stroma</li> <li>• -</li> <li>• Abses intraepitel dengan sel akantolitik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batas tumor dan stroma tidak jelas</li> <li>• anaplasia</li> <li>• Tidak ada kaitan antara eosinophil dan sel akantolitik</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bentuk labu (flask)</li> <li>• <i>Epithelial collarette</i></li> <li>• simetris</li> <li>• -</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -</li> <li>• Jarang ditemui</li> <li>• asimetris</li> <li>• Terdapat melanosit</li> </ul>

Untuk membedakan KA dengan KSS diperlukan eksisi komplit dari lesi mencapai subkutis meliputi *crater*, kedua bibir, dan epidermis sekelilingnya yang tidak terlibat. Keratoakantoma adalah eksoendofit sedangkan mayoritas KSS menunjukkan proliferasi interior. Cribier et al melaporkan 5 kriteria yang signifikan antara lain (1) epitel bibir, (2) batas luar yang tegas antara tumor dan stroma lebih mengarah kepada KA, (3) ulserasi, (4) banyaknya sel mitosis, (5) pleomorfisme/ anaplasia lebih mengarah kepada KSS. Pada studi lain dilaporkan bahwa

inflamasi dan pola keratinisasi juga dapat menjadi petunjuk membedakan KA dengan KSS.<sup>17,36</sup> Pada pemeriksaan PCR juga ditemukan peningkatan IL-10 dan penurunan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) pada KA dibandingkan dengan KSS.<sup>37</sup> Beberapa studi juga melaporkan distribusi *transforming growth factor a* (TGFa) pada mayoritas KA.<sup>17</sup>

Keratoakantoma dengan transformasi maligna secara histopatologis menunjukkan juga kombinasi komponen KA dan KSS dengan batas yang jelas antara KA yang tipikal dengan bagian KSS (sarang sel anaplastik dengan berbagai bentuk dan ukuran).<sup>36</sup> Komponen KA dapat berupa gambaran dari berbagai stadium baik dini, terbentuk sempurna, atau regresi. Rasio dari komponen KA dan KSS juga bisa berbeda pada setiap lesi dan bahkan berbeda pada setiap bagian dari lesi tunggal.<sup>2</sup>

Aktinik keratosis (AK), neoplasma kulit terdiri dari proliferasi keratinosit epidermal yang abnormal secara sitologis dan disebabkan oleh paparan sinar UV yang kronis. AK juga memiliki predileksi yang sama dengan KA yaitu lebih sering terjadi pada individu tua, berkulit putih serta lokasi pada daerah terpapar sinar matahari. Lesi AK berupa papul eritema berukuran diameter 2-6 mm yang kasar dan berskuama, lebih mudah untuk dirasakan daripada dilihat, dengan ukuran mencapai beberapa sentimeter. Dapat ditemukan rasa gatal, nyeri tersengat dan terjadi perdarahan Lesi lebih sering bersifat multipel namun lesi soliter juga dapat terjadi. Pada pemeriksaan dermoskopi, AK ekstrasial menunjukkan gambaran skuama dan pembuluh darah berbentuk titik-titik, namun gambaran skuama dapat menutupi gambaran pembuluh darah sehingga menjadi tantangan dalam pemeriksaan dermoskopi AK. Gambaran histologis menunjukkan adanya parakeratosis,

diskeratosis, atipia seluler dan keratinosit dengan gambaran mitosis. Keratinosit atipikal terdapat pada epidermis dengan jumlah yang bervariasi, namun tidak terjadi pada seluruh ketebalan epidermis. Parakeratosis fokal disertai dengan menghilangnya lapisan granuler merupakan gambaran konstan yang terjadi pada AK. Pada dermis atas dapat terlihat elastosis solar.<sup>38</sup>

Penyakit bowen *crateriform*, ini merupakan tipe penyakit bowen yang langka. Walaupun penyakit ini mempunyai gambaran histopatologi yang menyerupai KA, namun ini merupakan subtype penyakit bowen karena ditemukannya komponen penyakit bowen yang konvensional, yaitu displasia keratinositik pada seluruh lapisan epidermis kecuali lapisan basal.<sup>2,39</sup>

Lesi keratosis seboroik *crateriform* umumnya memiliki proyeksi eksofitik menyerupai jari, karakteristik hiperkeratosis dan akantosis dengan proliferasi sel basaloid seperti yang terlihat pada keratosis seboroik konvensional. Kista pseudohorn juga sering kali tampak dan tidak terdapat sel merah muda pucat atau tidak terdapat keratinosit neoplastik atipia.<sup>2,39</sup>

Ogita dkk, menerangkan terdapatnya kelompok neoplasma veruka menyerupai KA namun harus dibedakan dengan KA karena perbedaan histopatologik. Mereka mengusulkan terminologi *crateriform verruca* (CFV) dan menjelaskan karakteristik utama dari lesi jinak ini berupa struktur epitel menyerupai bibir pada perifer, melekat pada sumbat keratin sentral yang mirip arsitektur KA *crateriform* namun CFV juga memiliki gambaran veruka seperti proyeksi eksofitik menyerupai jari, hiperkeratosis, parakeratosis atau ortokeratosis, fokal hipergranulosis dan akantosis. Sama seperti veruka viral konvensional, parakeratosis terlihat pada bagian atas dari proyeksi eksofitik, lapisan granular

menebal secara fokal, serta hipergranulosis pada bagian dasar dari proyeksi epitel. *Crateriform verruca* terdiri dari susunan keratinosit neoplastik yang teratur dan sama ukurannya, serta pada sel batas tidak terdapat atau hanya sedikit inti atipia, berbeda dengan KA dini yang mungkin menunjukkan inti atipia dan gambaran mitosis dari keratinosit neoplastik di perifer. Sel neoplastik pada lapisan sel basal CFV memiliki inti lebih kecil dibandingkan dengan KA.<sup>2,39</sup>

### **TATALAKSANA**

Pada sebagian besar kasus KA menunjukkan kecenderungan untuk regresi spontan, pilihan terapi dapat berupa strategi pemantauan/ *watchful-waiting*. Namun karena kesulitan membedakan KA dan KSS secara klinis, pada kebanyakan kasus disarankan pengangkatan dengan bedah eksisi.<sup>5,7,24</sup> Bedah eksisi fusiform dengan margin 5mm merupakan terapi baku emas untuk KA karena mudah dilakukan, memberikan hasil kosmetik yang baik dan jaringan yang dieksisi dapat diperiksa histopatologi untuk membantu menegakkan diagnosis KA.<sup>6,40</sup> Selain itu, pada KA dapat pula dilakukan tindakan penyuntikan agen intralesi, pengangkatan dengan bedah mohs, elektrodiesikasi dan kuretase, terapi laser, radioterpi, terapi fotodinamik, *cryotherapy*, terapi sistemik dan topikal.<sup>40,41</sup>

Terapi penyuntikan agen kemoterapi intralesi (IL) diketahui memberikan hasil yang sama dengan operasi pengangkatan, namun efek samping yang lebih sedikit dan hasil kosmetik yang lebih baik dapat dilihat dibandingkan dengan perawatan sistemik.<sup>7</sup> Keunggulan ini membuat terapi intralesi menjadi alternatif pengobatan yang diinginkan, namun pedoman untuk perawatan intralesi KA belum ditetapkan.<sup>6,7</sup> Terapi ini terutama digunakan pada kasus *giant* KA dan yang berdekatan

dengan struktur vital yang mungkin memerlukan rekonstruksi ekstensif.<sup>40</sup> Methotrexate (MTX) adalah agen intralesi yang paling sering digunakan, diikuti oleh 5-fluorouracil (5-FU), interferon alpha (INF $\alpha$ ), bleomycin dan kortikosteroid.<sup>5,7</sup> Terapi intralesi dapat dilakukan sebagai monoterapi atau sebagai terapi tambahan untuk mengurangi ukuran lesi KA sebelum dilakukan pembedahan. Masalah utama dari perawatan intralesi termasuk kebocoran agen yang diinjeksi dan nyeri yang berhubungan dengan injeksi.<sup>7</sup>

Methotrexate merupakan antagonis folat dengan mengikat enzim reduktase dihidrofolat yang menghambat metabolisme folat sehingga menghambat sintesis DNA. Keratoakantoma soliter yang diobati dengan IL-MTX menunjukkan angka kesembuhan yang tinggi yaitu 71-92%.<sup>40,42,43</sup> Dosis umum dengan MTX adalah 12,5 atau 25 mg, dengan jarum berukuran 30 dan dilakukan dengan interval 1-2 minggu antara injeksi.<sup>7</sup> 5-fluorouracil merupakan jenis antimetabolit dari agen kemoterapi yang menghambat replikasi DNA dan menghentikan pertumbuhan cepat sel neoplastik. Dosis 5-FU yaitu 15mg/ minggu dan memerlukan anestesi topikal sebelum penyuntikan agen.<sup>7,44</sup> Interferon- $\alpha$  merupakan glikoprotein endogen alami memiliki efek antineoplastik sekunder untuk tindakan imunomodulator dan efek antiproliferatif. Grob et al, melaporkan pengobatan yang berhasil (lima dari enam kasus) dengan dosis 3  $\times$  3 juta IU per minggu intralesi dan resolusi total terjadi rata-rata setelah 5 minggu, serta tidak ada kekambuhan yang diamati.<sup>7,44</sup> Bleomycin merupakan agen antineoplastik dan antibakteri yang diisolasi dari *Streptomyces verticillus*. Obat ini memberikan efek sitotoksiknya dengan menginduksi putusny untai tunggal DNA dan memblokir siklus sel pada fase G2. Bleomycin diberikan dengan dosis 0,2-0,4 mg/ minggu intralesi dan resolusi

lengkap terjadi setelah 2-6 minggu.<sup>7</sup> Suntikan bleomycin dapat menimbulkan rasa sakit, oleh karena itu dapat di aplikasikan anestesi topikal sebelum penyuntikan untuk meningkatkan kemanjurannya.<sup>7</sup> Kortikosteroid intralesi juga dapat dijadikan pilihan terapi untuk KA, meskipun sebagian besar hasil menunjukkan bahwa mereka tidak seefektif alternatif lain yang tersedia. Mengingat KA berasal dari folikel rambut, Sanders et al mengasumsikan bahwa kortikosteroid dapat menghambat pertumbuhan KA dengan menghambat siklus pertumbuhan rambut pada fase anagen.<sup>7</sup> Salah satu penggunaan kortikosteroid intralesi yang menjanjikan ialah pada pengobatan KA multipel dan GEKA erupsi jenis Grzybowski.<sup>45</sup>

Elektrodesikasi dan kuretase dari seluruh KA dapat menjadi pendekatan alternatif untuk KA kecil, dan dilanjutkan dengan evaluasi histologi. Tindakan ini dapat meningkatkan rasio KSS berbanding KA dalam laporan patologi, karena ahli dermatopatologi cenderung mendiagnosis KSS secara berlebihan ketika mereka tidak memiliki spesimen dengan ketebalan penuh.<sup>6</sup>

Terapi fotodinamik dengan asam  $\delta$ -aminolevulinic, merupakan pilihan pengobatan tambahan untuk KA tipe soliter dan multipel. Perawatannya sederhana dan telah terbukti mencapai hasil terapeutik dan kosmetik yang baik.<sup>5,46</sup>

Retinoid sistemik, merupakan pilihan lini pertama untuk varian KA multipel, sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan pembedahan atau terapi kemoterapi intralesi.<sup>45</sup> Dosis bervariasi dari 0,5 hingga 1,0 mg/ kg pada awalnya pengobatan dan dapat di *tap off* apabila dibutuhkan, didapatkan lesi merespon dengan pengobatan ini, namun pembersihan total jangka panjang hampir tidak pernah tercapai.<sup>6,47</sup>

Penggunaan agen sitostatik sistemik, seperti MTX masih

bersifat anekdot. Berbeda dengan MTX intralesi, kemanjuran MTX sistemik kurang dapat diprediksi. Siklofosamid terbukti efektif dalam kasus resisten retinoid dan MTX pada beberapa KA mutipel, dengan pemberian dosis denyut 1 g per bulan untuk mengurangi dosis kumulatif dan reaksi toksisitas.<sup>6</sup>

Erlotinib, merupakan penghambat reseptor faktor pertumbuhan epidermal, adalah pendekatan baru yang menjanjikan untuk KA resisten, namun pengalaman dengan obat ini masih terbatas.<sup>6</sup>

**Tabel 2.3** Alternatif terapi pada keratoakantoma soliter<sup>6</sup>

<b>Modalitas Terapi</b>	
Lasik ablatif Krioterapi	Kedua modalitas ini cocok untuk KA yang kecil ketika pembedahan tidak tersedia atau tidak memungkinkan dan harus dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi
Radioterapi	Paska pembedahan saat diprediksi kemungkinan perjalanannya agresif atau saat pilihan lain dikontraindikasikan
Terapi fotodinamik	Beberapa sesi diperlukan untuk mencapai remisi. Kasus agravasi atau induksi KA oleh terapi ini pernah dilaporkan
Terapi topikal - 5FU - Imiquimod - Podophyllin	Dapat digunakan sebagai monoterapi atau terapi sekuensial setelah lasik ablatif atau teknik destruksi lainnya. Untuk imiquimod 4-11 minggu pemakaian perhari atau tiap 2-3 hari diperlukan untuk mencapai remisi komplet
Erlotinib sistemik	Epidermal growth factor receptor inhibitor dapat digunakan untuk KA sentrifugum saat perjalanannya agresif dan bedah atau kombinasi terapi intralesi dengan beda tidak memungkinkan atau tidak efektif
Retinoid sistemik	Pada KA sentrifugum saat opsi/pilihan terapi lain tidak tersedia atau kontraindikasi

**Tabel 2.4.** Pemberian agen yang berbeda untuk pengobatan keratoakantoma<sup>7</sup>

Agen	Ukuran jarum	Dosis	Interval	Durasi	Keuntungan
MTX	30 G	12.5-25 mg	1-2 minggu	3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketidaknyamanan saat injeksi relatif &lt; dibandingkan dengan 5-FU</li> <li>• Ditoleransi dengan baik oleh banyak pasien tanpa anestesi local</li> <li>• Biaya rendah</li> <li>• Leukovorin penawar yang efektif tersedia untuk MTX</li> </ul>
5-FU	30 G	15 mg	1 minggu	3-4 minggu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paling efektif dalam tahap pertumbuhan yang cepat dan paling banyak digunakan untuk lesi besar (KCM)</li> <li>• Biaya rendah</li> </ul>
INF- $\alpha$ 2	30 G	3 MIU	1 minggu	5-7 minggu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memiliki efek antivirus bersamaan terhadap HPV</li> </ul>
Bleomycin	27 G	0.2-0.4 mg	1 minggu	2-6 minggu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jumlah injeksi relatif lebih sedikit</li> <li>• Perjalanan klinis lebih pendek</li> </ul>

## PROGNOSIS DAN *FOLLOW UP*

Pada sebagian besar kasus, KA soliter berperilaku sebagai tumor jinak, namun pada pengamatan sejumlah kecil kasus dapat terjadi metastasis ke kelenjar getah bening dan viseral. Keratoakantoma wajah sentral mungkin berperilaku agresif,

serta KA ungu yang tidak menunjukkan kecenderungan regresi spontan dan sering menjadi penyebab kerusakan tulang massif, namun metastasis jauh belum diamati pada jenis KA ungu dan mukosa.<sup>5</sup>

Pasien dengan KA yang diterapi dengan pembedahan eksisional memiliki prognosis yang sangat baik dengan angka kesembuhan mencapai 97%.<sup>48</sup> Tingkat rekurensi berkisar sekitar 1-8% dan dapat timbul kembali pada lokasi yang diterapi dalam 1 minggu sampai 8 bulan paska terapi karena fenomena koebner.<sup>6</sup> Pasien dianjurkan untuk menghindari faktor pencetus, terutama paparan matahari yang berlebihan, dan disarankan untuk melakukan evaluasi berkala pada area predisposisi.<sup>6</sup> Transformasi maligna KA menjadi KSS dapat terjadi terutama pada pasien usia tua (> 85 tahun) yang disertai kondisi imunokompromais.<sup>49</sup>

## PREVENTIF

Pencegahan terhadap perkembangan KA memiliki kemiripan terhadap yang dilakukan pada pasien karsinoma sel basal (KSB) dan KSS pada kulit. Pasien dengan faktor predisposisi seperti memiliki kulit putih, riwayat aktinik keratosis multipel, KSB atau KSS sebelumnya, harus menghindari paparan sinar matahari langsung dan menggunakan tabir surya.<sup>5</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Baykal C, Yazganoglu DK. Clinical Atlas of Skin Tumors. 1<sup>st</sup> Ed. New York: Springer Heidelberg; 2014.p. 55-9.
2. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. *J Dermatol.* 2017;44(3):304-14.
3. Lonsdorf AS, Hadaschik EN. Squamous Cell Carcinoma and Keratoacanthoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2019;110.1901-18.

4. Chaiben CL, Bohn JC, Kuczynski A, et al. Keratoacanthoma in the inferior lip of an immunosuppressed patient: A case report. *Baltic Dental an Maxillofacial Journal*. 2013;15:61-4.
5. Cerroni L, Kerl H. Keratoacanthoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolf K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p.1312-18.
6. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1220-33.
7. Kiss N, Avci P, Bánvölgyi A, et al. Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):2872.
8. TSzabo BA, Şovrea AS, Bartoş DM, et al. Keratoacanthoma of the conjunctiva - case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(4):1605-09.
9. Joseph TI, Girish KL, Sathyan P. Pseudocarcinoma: a case report and review. *Oral and Maxillofacial Pathology Journal*. 2016; 7(1):683-86.
10. Higgins JC, Maher MH, Douglas MS. Diagnosing common benign skin tumors. *Am Fam Physician*. 2015; 92(7):601-7.
11. Alain J. Management of keratoacanthoma. *Curr Derm Rep*. 2012;(1):64-8.
12. Enghelberg M, Camargo AD, Guibor P. Keratoacanthoma vs Squamous Cell Carcinoma of the Eyelid: Case Report, Histopathological Update and Treatment Modalities. *Vis Pan-Am*. 2016;15(4):126-8.
13. Zargarán M, Baghaei F.A. Clinical, histopathological and immunohistochemical approach to the bewildering diagnosis of keratoacanthoma. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2014;15(3):91-7.
14. Carr RA, Houghton JP. Histopathologists approach to keratoacanthoma: a multisite survey of regional variation in Great Britain and Ireland. *Journal of Clinical Pathology*. 2014;67:637-38.
15. Zito PM, Scharf R. Keratoacanthoma. *StatPearls Publishing*. 2020:1-8.
16. Vergilis K, Kriseman Y, Goldberg LH. Keratoacanthomas; overview and comparison between Houston and Minneapolis experiences. *J Drug Dermatol*. 2019;9:117-21
17. Gleich T, Chiticariu E, Huber M, et al. Keratoacanthoma: a distinct entity?. *Exp Dermatol*. 2016 Feb;25(2):85-91.
18. Arnault J P, Mateus C, Escudier B, et al. *Clin Cancer Res*. 2012;18:263–272.
19. Lim YH, Fisher JM, Bosenberg MW, Choate KA, et al. Keratoacanthoma Shares Driver Mutations with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1737-41.
20. Nobeyama Y, Nakagawa H. Aberrant DNA Methylation in Keratoacanthoma. *PLoS One*. 2016;27:11.
21. Patil S. Tumor immunotherapy- A lot to learn from Keratoacanthoma. *Med Hypotheses*. 2020;14:109719.

22. Girijala RL, Kwak Y, Wright D, et al. Solitary Palmar Keratoacanthoma: Case Report. *Cureus. J Invest Dermatol.* 2018;10(3):233.
23. Pica Alfieri E, Sisti A, Nisi G, et al. A giant keratoacanthoma of the cheek. *Acta Biomed.* 2019;90(4):580-2.
24. Kim Y, Helm KF, Billingsley EM, et al. Spontaneous Regression of a Keratoacanthoma Centrifugum Marginatum. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(2):157-9.
25. Paulson N, Gibson J, Glusac E. Perianal and perineal keratoacanthoma: Two cases demonstrating histologic similarity to subungual keratoacanthoma. *J Cutan Pathol.* 2019;46(10):794-7.
26. Li JY, Lewis DJ, Duvic M. Generalised Eruptive Keratoacanthomas of Grzybowski. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(5):439.
27. Kuonen F, Durack A, Gaide O. Clues in DeRmoscopy: Dermoscopy of keratoacanthoma. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):419-20.
28. Adya KA, Inamadhar AC, Palit A. Dermoscopy of Keratoacanthoma Centrifugum Marginatum. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):360-2.
29. Zalaudek I, Cameron A, Rosendahl C. Actinic keratosis, bowen's disease, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma. In: Marghoob AA, Malvehy J, Braun RP, editors. *Atlas of Dermoscopy.* 2<sup>nd</sup> Ed. USA: Informa Healthcare; 2012.p. 48-57.
30. Rosendhal C, Cameron A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1386-92.
31. Pyne JH, Windrum G, Sapkota D, et al. Keratoachantoma versus invasive squamous cell carcinoma: a comparison of dermatoscopic vascular features in 510 cases. *Dermatology Practical & Conceptual.* 2013; 4(3): 37-41.
32. Nagarajan P. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma-In quest of the holy grail. *J Cutan Pathol.* 2020;47(4):418-20.
33. Gibbons M, Ernst A, Patel A, et al. R. Keratoacanthomas: A review of excised specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1794-6.
34. Misago N, Takai T, Toda S, et al. The changes in the expression levels of follicular markers in keratoacanthoma depend on the stage: keratoacanthoma is a follicular neoplasm exhibiting infundibular/isthmic differentiation without expression of CK15. *J Cutan Pathol* 2014;41: 437-46.
35. Misago N. The distinction of keratoacanthoma from various types of squamous cell carcinoma with crateriform architecture. *J Cutan Pathol.* 2016;43(12):1234-7.
36. Paolino G, Donati M, Didona D, et al. Histology of Non-Melanoma Skin Cancers: An Update. *Biomedicine.* 2017;5(4):71.

37. Ni C, Su A, Ra S, et al. Squamous Cell Carcinoma Arising From Keratoacanthoma: An Evaluation by RT-PCR. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(3):247-9.
38. Heptt MV, Schlager G, Berking C. Epitelial Precancerous Lesions. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2019;110.1857-67
39. Misago N, Inoue T, Koba S, et al. Keratoacanthoma and other types of squamous cell carcinoma with crateriform architecture: classification and identification. *J Dermatol* 2013;40: 443– 52.
40. Doerfler L, Hanke CW. Treatment of Solitary Keratoacanthoma of the Nose With Intralesional Methotrexate and Review of the Literature. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(7):693-6.
41. Gaitanis G, Bassukas ID. Cryosurgery, Intralesional Methotrexate and Imiquimod for Keratoacanthoma: Tuning the Combination. *Dermatol Med.* 2019;3489748.
42. Moss M, Weber E, Hoverson K, et al. Management of Keratoacanthoma: 157 Tumors Treated With Surgery or Intralesional Methotrexate. *Dermatol Surg.* 2019;45(7):877-83.
43. Seger EW, Tarantino IS, Neill BC, et al. Relative Efficacy of Nonoperative Treatment of Keratoacanthomas. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(1):41-6.
44. Que SKT, Compton LA, Schmults CD. Eruptive squamous atypia (also known as eruptive keratoacanthoma): Definition of the disease entity and successful management via intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):111-22.
45. Mascitti H, De Masson A, Brunet-Possenti F, et al. Successful Treatment of Generalized Eruptive Keratoacanthoma of Grzybowski with Acitretin. *Dermatol Ther.* 2019;9(2):383-8.
46. Liang X, Lin S, Yan J. Photodynamic therapy for keratoacanthoma on the upper lip. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;30:101798.
47. Mizuta H, Takahashi A, Mori T, et al. Efficacy of oral retinoids for keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):13291.
48. Willsman-Theis D, Wenzel J, Betten HH, et al. A Rapidly Growing Squamous Cell Carcinoma or Keratoacanthoma or Both? *Acta Dermato-Venereologica.* 2007;8:447-8.
49. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology.* 4<sup>th</sup> Ed. USA: Churchill Livingstone Elsevier; 2016.p. 815-35.

## PENDAHULUAN

Penyakit Bowen (PB) adalah sebuah karsinoma sel skuamosa in situ (KSS) yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1912 oleh seorang dokter bernama JT Bowen. Penyakit bowen merupakan kelainan kulit langka.<sup>1</sup>

Secara klinis, PB tampak sebagai bercak atau plak eritematosa yang membesar perlahan, berbatas tegas dan memiliki permukaan bersisik atau berkerak. Dalam beberapa kasus dapat menjadi berpigmen atau verrucous. Biasanya terletak di tungkai bawah dan di kepala dan leher. Tetapi PB juga dapat terlihat subungual atau periungual, palmar, genital dan perianal. Biasanya PB adalah lesi soliter, tetapi pada 10% sampai 20% terjadi pada beberapa tempat. Risiko berkembang menjadi karsinoma invasif adalah 3% sampai 5% pada lesi ekstrasgenital dan sekitar 10% pada lesi genital. Penyakit ini sangat umum pada populasi Kaukasia dengan insidensi 1,42 per 1000 pada beberapa populasi.<sup>1,2</sup>

Beberapa faktor etiologis PB telah dilaporkan, seperti iradiasi (iradiasi ultraviolet, radioterapi, fototerapi), bahan karsinogen (misalnya, arsenik), kondisi immunosupresi (misalnya, setelah transplantasi organ, penderita AIDS), infeksi virus (hubungan kuat lesi perianal dan genital dengan HPV ; 47% dari oral dan 24% dari PB ekstrasgenital mengandung genom HPV) dan beberapa lainnya seperti cedera kronis atau dermatosis.<sup>2</sup>

Perbandingan efikasi dan evaluasi berbagai pilihan

pengobatan dan studi pengobatan PB sulit karena ada berbagai protokol yang berbeda dan keberhasilan modalitas pengobatan tergantung pada beberapa faktor misalnya, lokasi tubuh, ukuran lesi dan ketebalan, peralatan yang berbeda.<sup>1,3</sup>

Pilihan pengobatan dipilih berdasarkan efektifitas, lokasi dan ukuran PB, jumlah lesi, ketersediaan terapi, keahlian dokter, faktor pasien (usia, status imunitas, obat yang bersamaan, komorbiditas dan kepatuhan pasien), serta hasilnya secara kosmetik.<sup>3</sup>

Secara umum, orang dengan penyakit Bowen memiliki prognosis yang sangat baik karena penyakit ini biasanya tumbuh lambat dan merespons pengobatan dengan baik. Lesi bersifat persisten dan bisa progresif dengan potensi kecil (diperkirakan 3%) untuk berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa invasif. Efektivitas relatif dari perawatan yang tersedia tidak diketahui untuk penyakit Bowen dan alasan perawatan adalah untuk mencegah perkembangan menjadi lesi kanker dan juga untuk meningkatkan penampilan kosmetik.<sup>3,4</sup>

## **DEFINISI**

Penyakit Bowen adalah istilah klinis untuk karsinoma sel skuamosa *in situ* pada kulit. Lesi kulit muncul sebagai bercak eritematosa bersisik yang asimtomatik, terutama pada kulit yang terpapar sinar matahari.<sup>1</sup>

## **EPIDEMIOLOGI**

Di Amerika Serikat, karena tidak ada *database* kesehatan nasional yang mengumpulkan jumlah kanker kulit nonmelanoma dan karena perbedaan tingkat kejadian regional, memperkirakan frekuensi PB sulit. Pada tahun 1991, sebuah penelitian dari Minnesota melaporkan tingkat rata-rata tahunan penyakit

Bowen sebanyak 14,9 kasus per 100.000 orang kulit putih. Pada tahun 1994, sebuah penelitian dari Hawaii melaporkan angka 10 kali lipat, 142 kasus per 100.000 orang kulit putih.<sup>2</sup>

Berdasarkan ras, penyakit Bowen paling sering dilaporkan di situs kulit putih yang terpapar sinar matahari. Penyakit bowen jarang terjadi pada pasien dengan kulit berpigmen lebih gelap; jika terjadi, biasanya memengaruhi situs yang tidak terpapar.<sup>1,2</sup> Berdasarkan seks, rasio penyakit Bowen kira-kira sama antara pria dan wanita. Penyakit bowen lebih sering ditemukan di kepala dan leher pria dan pada tungkai bawah dan pipi wanita.<sup>2</sup> Berdasarkan usia, penyakit Bowen terjadi pada usia dewasa, dengan insiden tertinggi pada pasien yang lebih tua dari 60 tahun.<sup>3</sup>

### **ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO**

Penyakit bowen dapat timbul secara *de novo* atau dari aktinik keratosis yang sudah ada sebelumnya. Etiologinya kemungkinan besar multifaktorial.<sup>3</sup> Paparan radiasi UV kronis: Usia dan distribusi tubuh yang terkena sinar matahari dari penyakit Bowen menunjukkan pentingnya kerusakan akibat sinar matahari kronis sebagai faktor dalam karsinogenesis penyakit Bowen.<sup>3,4</sup>

Paparan arsenik: Literatur mendukung hubungan antara penyakit Bowen dan paparan arsenik, sering terjadi setelah jeda waktu 10 tahun. Sumber utama paparan arsenik termasuk larutan Fowler, obat yang sebelumnya digunakan untuk mengobati psoriasis; Solusi gay, obat yang sebelumnya digunakan untuk mengobati asma; air sumur yang terkontaminasi; dan pestisida tertentu.<sup>4</sup>

Human papillomavirus: Human papillomavirus tipe 16 sejauh ini merupakan subtipe yang paling umum diisolasi dari

lesi penyakit Bowen, meskipun subtype lain, seperti HPV 2, 18, 31, 33, 54, 56, 61, 62, dan 73 juga telah ditemukan.<sup>4,5</sup>

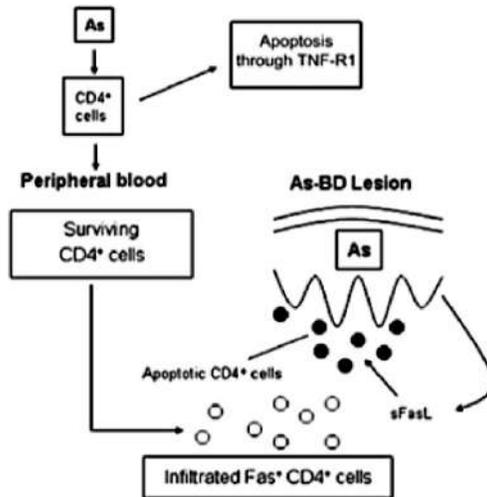
Imunosupresi: Pasien immunosupresan dengan penyakit Bowen lebih cenderung memiliki beberapa tumor dan tumor yang lebih agresif.<sup>5</sup>

Kemungkinan penyebab lain termasuk faktor genetik, trauma, karsinogen kimia lainnya, dan radiasi sinar-x.<sup>6</sup>

## **PATOFISIOLOGI**

### **1. Arsenik**

Arsenik adalah karsinogen manusia yang terkenal. Ini juga merusak fungsi kekebalan tubuh dan aktivasi dalam banyak aspek. Namun, hanya sebagian kecil dari populasi yang terpapar arsenik yang mengembangkan kelainan kulit, termasuk PB dan kanker kulit. Aktivasi kekebalan yang berbeda di antara individu mungkin menjelaskan kerentanan yang berbeda. Pada pasien dengan penyakit Bowen yang diinduksi arsenik, terdapat apoptosis sel T CD4 selektif melalui jalur *tumor necrosis factor-alpha*, penurunan diferensiasi makrofag dan fagositosis, pengurangan jumlah sel dan dendrit Langerhans, perubahan distribusi sel T regulator, dan kekebalan lainnya perubahan. Beberapa garis bukti dari studi tikus dan ikan juga mengkonfirmasi efek ampuh dan beragam arsenik dalam sistem kekebalan tubuh. Basis molekuler dari immunosupresi oleh arsenik dalam limfosit mungkin termasuk kelainan kromosom dan DNA, penurunan aktivasi reseptor sel-T, dan status seluler oksidasi dan metilasi. Artikel ini juga meninjau peran kausatif dan diferensial dari apoptosis sel CD4 selektif dan karsinogenesis penyakit Bowen yang diinduksi oleh arsenik.<sup>6</sup>



**Gambar 1.** Skema apoptosis sel CD4 selektif dalam patogenesis penyakit Bowen yang diinduksi arsenik.<sup>3</sup>

## 2. Arsenik Hidrokarbon Aromatik Polisiklik

Hidrokarbon aromatik *polycyclic* (PAH) ada dalam produk-produk tar batubara dan minyak seperti tar batubara coklat (tar batubara lunak), tar batubara (tar batubara hitam), *pitch* tar batubara, minyak tar batubara, minyak tar batubara, emisi oven kokas, karbon hitam (jelaga), creosote, anthracene, bahan bakar dan minyak diesel, parafin mentah, aspal, dan ter dari produk penyulingan minyak serpih. Di dalam tubuh, PAH akan dikonversi menjadi metabolit karsinogenik oleh enzim monooksigenase (CYP 1A1, 1A2, 1B1) dan dapat ditemukan dalam folikel rambut. PAH diketahui mempengaruhi gen penekan tumor p53 pada kanker paru-paru, tetapi mekanisme PAH dalam perkembangan kanker kulit tidak diketahui.<sup>3</sup> Kontak kulit secara langsung dengan PAH dapat menginduksi BCC dan SCC.<sup>3</sup> Fase laten dapat

berlangsung beberapa tahun hingga beberapa dekade dari awal paparan kanker kulit. Kanker kulit dapat berkembang bahkan setelah paparan telah dihentikan.<sup>7</sup>

### 3. Sinar ultraviolet

Spektrum sinar ultraviolet (UV) terdiri dari panjang gelombang 100-400 nm, lebih pendek dari cahaya tampak (400-780 nm). Tergantung pada panjang gelombangnya, radiasi UV dibagi menjadi UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm), dan UVC (100-280 nm). Berdasarkan sumber cahaya, sinar UV dapat dibedakan menjadi alami dan cahaya buatan. Sumber sinar UV alami adalah sinar matahari, dan lampu buatan dapat dihubungkan dengan paparan di tempat kerja, seperti proses pengelasan, industri makanan, industri kesehatan, dan lain-lain.<sup>6,7</sup> Radiasi UV bersifat karsinogenik, baik secara langsung dengan menginduksi kerusakan sel (mutasi DNA), atau secara tidak langsung dengan menginduksi immunosupresi (penekanan limfosit T). Radiasi UVB bekerja secara khusus pada gen penekan tumor onkogen dan p53 yang memulai dan berkembang menjadi keganasan kulit. Radiasi UV, terutama UVB, membentuk dimer pirimidin pada asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA). Peristiwa ini menyebabkan mutasi dan transformasi keratinosit menjadi neoplasma. UVA kurang bersifat mutagenik jika dibandingkan dengan UVB. Sinar UVA dapat menginduksi kerusakan DNA tidak langsung melalui mekanisme yang dimediasi oleh stres fotooksidatif. Kejadian ini menghasilkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS mampu berinteraksi dengan lipid dan protein untuk menghasilkan produk antara yang dapat menyatu dengan DNA untuk membentuk aduk (bahan karsinogenik yang membentuk ikatan kovalen dengan DNA).<sup>5,6,7</sup>

Radiasi UVA dapat menembus untuk mencapai lapisan kulit yang dalam. Radiasi ini meningkatkan efek karsinogenik dari UVB, yang pada gilirannya akan menghasilkan penuaan dan penekanan kekebalan. Oleh karena itu, lampu UVB dan UVA terlibat dalam pengembangan keganasan kulit. Faktor risiko untuk kanker kulit adalah kulit yang adil (khususnya tipe I-II), bintik-bintik, dan kulit yang mudah terbakar.<sup>8</sup>

#### 4. Radiasi pengion

Radiasi pengion terdiri dari partikel alfa, partikel beta, neutron, dan gelombang elektromagnetik (sinar X dan Y). Partikel alfa diserap oleh stratum korneum dan tidak menyebabkan kerusakan kulit. Radiasi pengion dapat menyebabkan kerusakan DNA.<sup>7</sup>

Kerusakan dapat menyebabkan karsinogenesis seperti mutasi, aberasi kromosom, dan ketidakstabilan genom. Radiasi pengion dapat memicu keganasan kulit, terutama SCC, BCC, dan melanoma. Keratosis aktinik, yang diinduksi oleh sinar-X adalah karsinoma in situ dan pada masa lalu, dulu ditemukan di tangan ahli bedah dan ahli radiologi. Saat ini, tidak ada peningkatan insiden penyakit yang disebabkan radiasi pada pekerja yang terpapar radiasi pengion.<sup>5,7</sup>

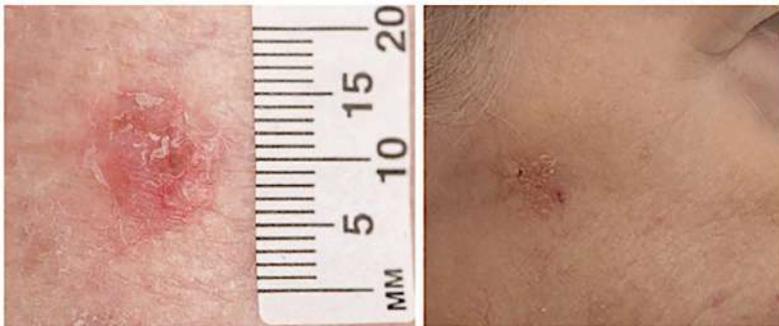
Risiko melanoma meningkat pada teknisi radiologi yang mulai bekerja sebelum 1950; waktu di mana alat pelindung diri (APD) tidak digunakan secara teratur.<sup>8</sup>

### **PRESENTASI KLINIS**

Biasanya, penyakit Bowen muncul sebagai bercak coklat kemerahan yang tumbuh lambat, atau plak kulit kering bersisik. Lesi ini mungkin datar atau sedikit meningkat. Lesi biasanya tidak berhubungan dengan gejala apa pun, tetapi, kadang-

kadang, dapat gatal, mengeluarkan nanah, berdarah atau menjadi berkerak dan / atau nyeri tekan. Dalam beberapa kasus, lesi mungkin berkulit (*verrucous*), terbelah terbuka (pecah-pecah) atau, lebih jarang, berwarna gelap (berpigmen). Dalam kebanyakan kasus, hanya ada satu lesi, tetapi pada sekitar 10-20 persen individu, beberapa lesi dapat berkembang biasanya di lebih dari satu area tubuh.<sup>9</sup>

Meskipun penyakit Bowen paling sering terjadi pada area kulit yang terpapar sinar matahari, penyakit ini dapat berkembang di mana saja pada tubuh, bahkan area kulit yang biasanya tidak terpapar matahari. Gangguan paling sering terjadi pada kaki bagian bawah. Lebih jarang, kepala, leher, telapak tangan, telapak kaki dan alat kelamin bisa terpengaruh. Lesi dapat diukur di mana saja dari beberapa milimeter hingga beberapa sentimeter.<sup>8,9</sup>



**Gambar 2.** Tampak lesi Penyakit Bowen pada regio pipi kanan<sup>4</sup>

Individu dengan penyakit Bowen berisiko terkena kanker kulit. Risiko ini diperkirakan kurang dari 10 persen, tetapi bisa lebih tinggi pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Tanda-tanda awal transformasi kanker pada penyakit Bowen termasuk pengembangan nodul berdaging atau benjolan

di lesi kulit. Nodul ini mungkin lunak dan mudah berdarah. Ulserasi atau pengerasan (indurasi) pada lesi kulit juga mengindikasikan transformasi maligna.<sup>9</sup>

Penyakit bowen diklasifikasikan sebagai bentuk awal dari karsinoma sel skuamosa noninvasif, sejenis kanker kulit yang paling sering terjadi pada area kulit yang rusak akibat sinar matahari. Karsinoma sel skuamosa adalah bentuk kanker kulit yang paling umum kedua.<sup>9,10</sup>

## DIAGNOSIS

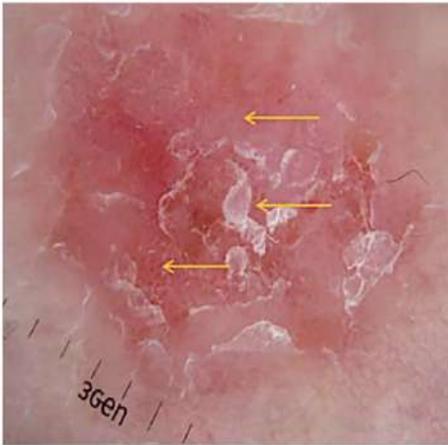
Diagnosis penyakit Bowen diduga berdasarkan identifikasi gejala karakteristik, riwayat pasien yang terperinci dan evaluasi klinis menyeluruh. Kelainan ini mudah disalahartikan sebagai kelainan kulit lainnya seperti eksim atau psoriasis dan dapat diabaikan karena mungkin tidak ada gejala yang terkait. Penyakit bowen kadang-kadang pertama kali diperhatikan selama pemeriksaan kulit rutin.<sup>10</sup>

Diagnosis penyakit Bowen dapat dikonfirmasi pemeriksaan dermoskopi dan biopsi jaringan. Fitur dermoscopic yang paling khas dari PB yaitu *glomerular vessels* dan skuama di permukaannya. Konfirmasi histopatologis harus diperoleh sebelum pengobatan kasus yang diduga penyakit Bowen untuk menghindari kesalahan diagnosis.<sup>9,10</sup>

Dengan biopsi, sampel jaringan yang terkena diangkat dan dipelajari di bawah mikroskop. Biopsi dapat membantu membedakan penyakit Bowen dari gangguan kulit lain dengan penampilan yang serupa. Sampel yang diambil harus cukup dalam untuk menyingkirkan karsinoma sel skuamosa invasif.<sup>10</sup>

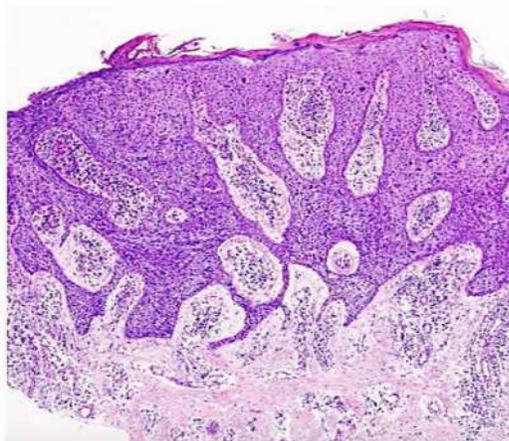
Histopatologi dicirikan oleh atypia epidermis dengan ketebalan penuh, dengan hilangnya maturasi normal komponen-komponennya. Keratinosit tampak atipikal dan tidak teratur,

sering digambarkan memiliki penampilan yang tertiuip angin (*windblown appearance*). Meskipun lapisan sel basal masih utuh, ekstensi atypia keratinosit ke epitel folikel terlihat. Sel-sel pagetoid adalah keratinosit pucat besar dengan sitoplasma kaca tanah yang melimpah, yang didistribusikan secara sembarangan ke seluruh epidermis.<sup>10,11</sup>



**Gambar 3.** Gambaran dermoscopic dari penyakit Bowen adalah bintik-bintik dan penampakan pembuluh glomerular (panah bawah), eritema dan kerak (panah tengah), dengan latar belakang putih-merah muda yang tidak terstruktur (panah atas).<sup>4</sup>

**Gambar 4.** Penampilan berangin dengan displasia keratinosit dan membran dasar yang utuh (H&E, x100).<sup>4</sup>



## **PENATALAKSANAAN**

Tidak ada pengobatan spesifik dan pasti untuk penyakit Bowen. Beberapa terapi yang berbeda dapat digunakan yang semuanya memiliki tingkat keberhasilan yang sangat baik. Perawatan spesifik untuk kasus individu tergantung pada banyak faktor, seperti lokasi tubuh yang terkena; ukuran, ketebalan dan jumlah lesi; ada atau tidak adanya gejala tertentu; usia seseorang dan kesehatan umum; dan / atau elemen tambahan. Keputusan mengenai penggunaan rejimen obat tertentu dan / atau perawatan lain harus dibuat oleh dokter dan anggota tim perawatan kesehatan lainnya dengan berkonsultasi dengan pasien berdasarkan spesifik kasusnya; diskusi menyeluruh tentang potensi manfaat dan risiko, termasuk kemungkinan efek samping dan efek jangka panjang; preferensi pasien; dan faktor-faktor lain yang sesuai.<sup>11,12,13</sup>

Berbagai macam pilihan pengobatan ada untuk individu dengan penyakit Bowen termasuk kemoterapi topikal, cryotherapy, kuretase, terapi fotodinamik dan operasi. Sebagian besar terapi memiliki tingkat respons yang sangat baik dan prognosis penyakit Bowen dalam banyak kasus sangat baik. Respons terhadap terapi tertentu dapat bervariasi - apa yang berhasil untuk satu orang mungkin tidak efektif pada orang lain. Rencana perawatan untuk penyakit Bowen akan disesuaikan untuk pasien berdasarkan apa yang terbaik untuk kasusnya masing-masing.<sup>12,13</sup>

Beberapa individu mungkin memilih untuk tidak melakukan perawatan (perhatikan dan tunggu). Menonton dan menunggu mengacu pada ketika dokter mengikuti pasien dengan gangguan pertumbuhan lambat tanpa memberikan pengobatan sampai perkembangan penyakit terjadi. Hal ini memungkinkan beberapa orang untuk menghindari menjalani

terapi seperti itu selama bertahun-tahun. Pasien lanjut usia dengan lesi yang tumbuh lambat di area di mana penyembuhan mungkin buruk (mis., Tungkai bawah) adalah kandidat untuk diawasi dan ditunggu.<sup>14</sup>

### 1. Terapi topikal

Kemoterapi topikal melibatkan penerapan krim yang diaplikasikan langsung ke lesi. Dua obat topikal yang umum digunakan untuk mengobati penyakit Bowen adalah 5-fluorouracil dan imiquimod 5%. Perawatan ini dapat digunakan sendiri atau bersama dengan terapi lain. 5-fluorouracil bekerja dengan menghancurkan sel-sel kulit abnormal. Umumnya, orang yang terkena menerapkan krim sekali atau dua kali sehari selama setidaknya dua minggu jika tidak lebih lama.<sup>13,15</sup>

Imiquimod 5% umumnya digunakan untuk lesi pada tungkai bawah, lesi yang lebih besar dan eritroplasia varian Queyrat dari penyakit Bowen.<sup>15</sup>

Diclofenac menghambat enzim siklooksigenase dan karenanya produk sampingan hilir dari metabolisme asam arakidonat (AA) menurun. Dalam mempromosikan pertumbuhan tumor epitel, metabolit AA ini telah terbukti memainkan peran penting oleh beberapa mekanisme dan jalur (misalnya, penghambatan apoptosis dan pengawasan ketebalan, stimulasi angiogenesis, dan lain-lain).<sup>16</sup>

Gel diklofenak 3% telah berhasil digunakan dalam pengobatan keratosis aktinik. Dua kasus BD diobati dengan gel diklofenak 3% dua kali sehari selama 80 hingga 90 hari tanpa penyakit residual secara klinis dan histologis. Dalam seri lain dari 5 pasien, biopsi terbukti BD diobati sekali sehari dengan gel diklofenak 3% selama 8 minggu. Pengobatan ditoleransi dengan baik dengan peradangan ringan setelah 6 minggu dan

efek samping ringan seperti gatal dan kekeringan. Klirens klinis dan histologis lengkap dibuktikan dengan biopsi yang diambil 4 minggu setelah akhir pengobatan.<sup>17</sup>

Namun data yang menjanjikan ini harus dibuktikan dalam uji coba terkontrol secara acak dan rejimen yang optimal (misalnya, aplikasi sekali vs dua kali sehari, durasi aplikasi) dan tingkat kekambuhan dalam tindak lanjut jangka panjang harus diselidiki.<sup>16,17</sup>

## 2. Pendekatan bedah

Banyak orang dengan penyakit Bowen dapat memilih pengangkatan lesi secara bedah. Operasi pengangkatan langsung di mana lesi dipotong dan luka ditutup dengan jahitan dapat digunakan. Operasi pengangkatan lesi sangat berhasil, tetapi akan meninggalkan bekas luka bedah.<sup>18</sup>

Jenis operasi spesifik yang disebut operasi mikrografi Mohs mungkin direkomendasikan untuk beberapa orang dengan penyakit Bowen, terutama mereka yang memiliki lesi yang lebih besar, lesi yang berulang pada kepala dan leher atau lesi yang terletak pada area yang membutuhkan pelestarian jaringan sebanyak mungkin, misalnya di sekitar kuku. Dengan operasi ini, ahli bedah menggunakan teknik yang tepat untuk mengangkat jaringan yang sakit satu lapis pada satu waktu. Menurut literatur medis, operasi Mohs memiliki tingkat penyembuhan tertinggi dari semua opsi perawatan.<sup>19</sup>

Cryotherapy juga dapat digunakan untuk mengobati penyakit Bowen. Cryotherapy adalah penggunaan pilek ekstrim untuk membekukan dan menghancurkan jaringan dan sel-sel lesi kulit. Cryotherapy adalah pilihan perawatan minimal invasif. Dengan cryotherapy, zat pembekuan seperti nitrogen cair atau gas argon diterapkan langsung ke lesi. Cryotherapy paling efektif

untuk lesi tunggal atau kecil.<sup>18,19</sup>

Prosedur bedah lain yang digunakan untuk mengobati individu dengan penyakit Bowen adalah kuretase dengan kauterisasi / elektrokauter. Dengan kuretase, lesi tergores dari kulit. Prosedur ini biasanya dilakukan di bawah pengaruh bius. Dalam beberapa kasus, kuret dapat diikuti dengan kauterisasi, di mana lesi dibakar oleh muatan listrik. Prosedur ini mungkin perlu diulang dalam beberapa kasus dan sering meninggalkan bekas luka putih kecil.<sup>20</sup>

### 3. Terapi penyinaran

Terapi Photodynamic, prosedur di mana obat yang dikenal sebagai fotosensitizer digunakan bersama dengan jenis cahaya khusus, telah digunakan untuk mengobati beberapa orang dengan penyakit Bowen yang memiliki lesi besar. Selama terapi fotodinamik, obat diberikan kepada individu yang terkena dan diserap oleh sel-sel yang terkena. Panjang gelombang cahaya tertentu digunakan untuk mengaktifkan obat yang berikatan dengan oksigen menciptakan zat kimia yang menghancurkan sel-sel yang terkena.<sup>19,20</sup>

Di masa lalu, x-ray atau terapi radiasi (radioterapi) sering digunakan untuk mengobati orang-orang dengan penyakit Bowen, terutama orang-orang yang merupakan kandidat yang buruk untuk operasi atau yang memiliki banyak lesi. Orang dengan lesi pada kaki tidak direkomendasikan untuk radioterapi karena penyembuhan luka yang buruk di daerah itu. Radioterapi digunakan lebih jarang untuk pengobatan PB hari ini daripada di masa lalu.<sup>21</sup>

## **PENCEGAHAN**

Jenis-jenis pencegahan dapat dikategorikan ke dalam

pencegahan primer, pencegahan sekunder, dan pencegahan tersier. Pencegahan primer adalah mencegah paparan bahan berbahaya, mis. dengan menggunakan APD, penilaian risiko bahan berbahaya, dan pelabelan bahan berbahaya secara khusus. Pencegahan sekunder adalah deteksi dini penyakit untuk pengobatan dini; dan pencegahan tersier adalah meminimalkan dampak jangka panjang dari penyakit.<sup>22</sup>

Secara khusus, pencegahan primer dan sekunder dari kanker kulit akibat PAH terdiri dari<sup>23</sup> :

1. Ganti PAH yang mengandung bahan-bahan dengan bahan tidak beracun
2. Kebersihan pribadi yang baik dapat membatasi durasi paparan dan karenanya akan mengurangi kejadian kanker
3. Higiene industri untuk menghilangkan atau membatasi paparan
4. Hindari paparan sinar matahari secara simultan
5. Pemeriksaan berkala untuk pekerja yang terpajan deteksi dan manajemen dini

Pemeriksaan pekerja reguler untuk paparan bahan beracun spesifik dikenal sebagai pemantauan biologis (biomonitoring). Biomonitoring PAH dapat dilakukan dengan mengukur 1-hydroxypyrene (1- OHP) dalam urin. Kisaran normal 1-OHP dalam urin adalah 0,24-0,7  $\mu\text{mol mol}^{-1}\text{creatinine}$ . Biomonitoring arsenik dapat menggunakan rambut, kuku, atau urin sebagai sampel. Tingkat arsenik pada rambut dan kuku digunakan sebagai indikator paparan sebelumnya, sedangkan kadar arsenik dan metabolitnya dalam darah atau urin dapat digunakan sebagai indikator paparan terbaru. Organisasi Kesehatan Dunia merekomendasikan tingkat  $> 50 \mu\text{g} / \text{L}$  dalam urin dengan periode tidak mengonsumsi makanan laut selama

4 hari. Tingkat arsenic >1mg/kg pada rambut kering dan >1,5 mg/ kg pada kuku merupakan indikasi paparan arsenik yang melebihi batas aman selama 11 bulan terakhir.<sup>23,24</sup>

Pencegahan utama kanker kulit pada pekerja luar terdiri dari tiga aspek<sup>24,25</sup>:

1. Perubahan sikap terhadap kesadaran kesehatan dan penyakit yang disebabkan oleh paparan radiasi UV. Perubahan sikap seperti menghindari UV langsung cahaya dari 11: 00-15: 00, menggunakan pakaian yang tepat di tempat-tempat outdoor, menerapkan tabir surya secara teratur, dan tinggal di daerah yang menyediakan naungan. Nasihat itu berlaku tidak hanya untuk eksposur selama kegiatan rekreasi di akhir pekan atau liburan, tetapi untuk eksposur kerja juga.
2. Perlindungan radiasi UV langsung menggunakan pakaian yang sesuai.
3. Pakaian yang tepat harus melindungi kedua lengan dan kaki, dan tidak boleh memiliki leher dan punggung berpotongan rendah. Topi lebar digunakan untuk melindungi kepala, wajah, telinga, dan bagian belakang leher. Bahan yang digunakan harus tebal, berwarna gelap, dan tidak kencang. Bahan tersebut harus memiliki faktor perlindungan UV > 40 (UPF 40+), transmisi UVA <5%, dan desain standar.
4. Penggunaan tabir surya yang benar dan teratur.
5. Penggunaan tabir surya spektrum luas dengan
6. SPF menunjukkan perlindungan terhadap immunosupresi imbas UV. Beberapa uji klinis di Australia menunjukkan bahwa penggunaan tabir surya secara teratur dapat membatasi kejadian keratosis aktinik dan regresi lesi kulit.

Strategi pencegahan kanker kulit yang disebabkan oleh sinar UV yang dapat diterapkan di lingkungan kerja adalah

sebagai berikut<sup>25,26</sup>:

1. Kebijakan perusahaan dan organisasi yang terdiri dari aturan dasar dan intervensi manajemen risiko terhadap paparan sinar matahari di tempat kerja
2. Pendidikan dan pelatihan:
  - Program khusus pada musim tertentu, misalnya di awal musim panas
  - Pelatihan Kesehatan dan keselamatan kerja yang terintegrasi
3. Langkah-langkah perlindungan matahari:
  - Kontrol teknis: perlindungan alami atau buatan
  - Kontrol administratif: pengaturan jadwal kerja di luar ruangan
  - Pakaian dan APD untuk sinar matahari termasuk topi, kemeja lengan panjang, celana panjang (pakaian pelindung UV), kacamata, dan tabir surya.
4. Penilaian risiko berkala paparan sinar UV untuk semua pekerja. Memantau dan mengevaluasi kembali efektivitas program dalam periode waktu tertentu.

Di Australia, tidak ada program skrining untuk kanker kulit melanoma dan non-melanoma; pekerja yang terpapar sinar matahari dididik untuk melakukan inspeksi diri terhadap kulit mereka secara teratur sebagai berikut<sup>27,28</sup>:

1. Periksa seluruh tubuh termasuk sol, di sela-sela jari, ketiak, telinga, kelopak mata, alas kuku, dan kulit kepala.
2. Gunakan cermin atau minta orang lain untuk memeriksa beberapa bagian tubuh yang tidak dapat dilihat sendiri, seperti punggung, tengkuk, dan kedua kaki.
3. Periksa bintik-bintik atau bintik-bintik baru yang berbeda dari kulit di sekitarnya, penyembuhan luka yang buruk, dan

bintik-bintik atau tahi lalat yang berubah dalam ukuran, bentuk, atau warna.

Paparan radiasi pengion dapat dicegah dengan menghilangkan atau membatasi radiasi melalui penggunaan APD, menutup sumber radiasi, memperbaiki pengelolaan limbah radiasi, dan dengan pemantauan berkala.<sup>29</sup>

Pencegahan utama arsenik adalah dengan menghilangkan paparan arsenik dari sumber air minum. Langkah-langkah yang perlu dilakukan termasuk mengubah sumber air minum dan teknologi untuk menghilangkan arsenik dari sumber air. Ini juga termasuk pendidikan tentang risiko kesehatan pada populasi yang terpapar arsenik dari air minum, uji berkala kadar arsenik dalam urin, dan dengan membangun sumur umum.<sup>30</sup>

## PENDAHULUAN

Bowenoid papulosis adalah lesi prekanker pada genitalia yang disebabkan oleh infeksi HPV berisiko tinggi, paling sering tipe 16, 18, dan 33. Karsinoma sel skuamosa vulva (VSCC) merupakan 90% dari semua keganasan vulva, dan muncul dari lesi prekursor *vulvar intraepithelial neoplasia* (VIN). Sekitar sepertiga VSCC disebabkan oleh HPV dan lesi prekursor untuk kelompok ini disebut usual VIN atau lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi (uVIN/HSIL). Namun, sebagian besar VSCC adalah HPV independen dan muncul dengan latar belakang penyakit kulit kronis.<sup>1-5</sup>

## DEFINISI

Bowenoid papulosis (BP) adalah istilah klinis untuk mendeskripsikan lesi popular multipel pada daerah anogenital.<sup>6</sup> Penyakit ini merupakan kondisi prekanker genitalia yang disebabkan oleh infeksi HPV risiko tinggi, tersering tipe 16,18, dan 33. Pada tahun 1977, Kopf dan Bart menggambarkan beberapa papul bowenoid pada penis, yang kemudian disebut sebagai BP. Penyakit ini ditemukan pada area genital dan memiliki risiko 2,6 % untuk menjadi karsinoma sel skuamosa invasif.<sup>1,7</sup> BP sangat menular dan pelacakan kontak penting karena pasangan seksual sering memiliki bukti adanya neoplasia intraepitel serviks.

## **EPIDEMIOLOGI**

Bowenoid papulosis biasanya ditemukan pada individu yang aktif secara seksual, terutama dekade ketiga sampai pertengahan kelima dengan usia rata-rata 31 tahun.

Baik pria maupun wanita dapat terkena penyakit ini walaupun beberapa penelitian menunjukkan peningkatan angka kejadian pada wanita, diperkirakan 5 kasus dari 100.000 wanita.<sup>22</sup> Pada periode 2008-2012, terdapat dua kasus BP pada pasien laki-laki usia muda di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSCM.<sup>9</sup>

## **ETIOLOGI DAN PATOGENESIS**

Sebagian besar BP berkaitan dengan infeksi HPV tipe 16. Terdeteksi pula HPV 18, 31, 33, 34, 35, 39, 42, 48, 51, 52, 53 dan 54.<sup>1,22</sup> Penyakit ini juga dapat mengenai individu dengan kondisi imunokompromais seperti resipien organ transplan, merokok dikenal sebagai faktor penyebab rekurensi.<sup>8</sup>

Onkoprotein virus E6 dan E7 dari tipe onkogenik HPV berperan dalam onkogenesis dengan menginduksi ekspresi berlebihan dari protein p16 dan human telomerase reverse transcription (hTERT). Ekspresi virus dari onkoprotein E6 dan E7 menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor p53 dan Rb, mengarah ke sistem proliferasi sel dan apoptosis yang tidak terkendali.<sup>6</sup>

## **DIAGNOSIS**

### **1. Manifestasi Klinis Bowenoid Papulosis**

Manifestasi klinis BP berupa papul multipel eritema, kecokelatan atau plak berkonfluen pada genitalia eksternal, perineum, atau perianal. Lesi ini secara klinis menyerupai kutil kelamin, namun secara histologi menunjukkan lesi *high-grade squamous intraepithelial* (HSIL) atau karsinoma sel skuamosa in situ.<sup>10</sup>

Papul dan plak multipel, permukaan bisa verukosa, datar, atau papilomatosa warna eritema sampai kecokelatan. Lesi terlokalisir pada glans penis, prepusium, dan batang penis pada pria, di sekitar labia mayora dan minora pada wanita. Lesi juga dapat ditemukan di perineal atau anal. Jarang adanya keterlibatan rongga mulut, leher, dan periungual.<sup>1</sup>

Lesi terjadi terutama pada batang penis atau mons, meskipun kadang-kadang juga dapat timbul pada glans dan prepusium. Lesi BP biasanya multipel, merah, seperti beludru, area makulopapular yang dapat bergabung membentuk plak yang lebih besar (Gambar 2). Adanya pigmentasi menyebabkan penampilan lesi kecokelatan, dan sering menyebabkan pruritis atau ketidaknyamanan.

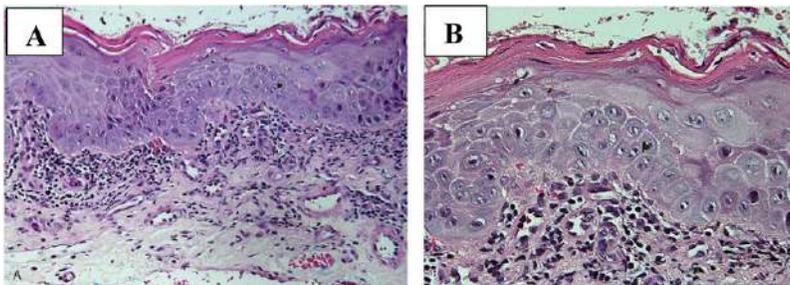


**Gambar 1** Bowenoid Papulosis<sup>2</sup>

## **2. Gambaran Histopatologi Bowenoid Papulosis**

Gambaran histopatologi BP menunjukkan adanya perubahan yang menyerupai karsinoma sel skuamosa in situ. Lesi BP menunjukkan displasia epidermal *full-thickness*. Pada epidermis tampak akantosis, hiperortokeratosis, dan parakeratosis

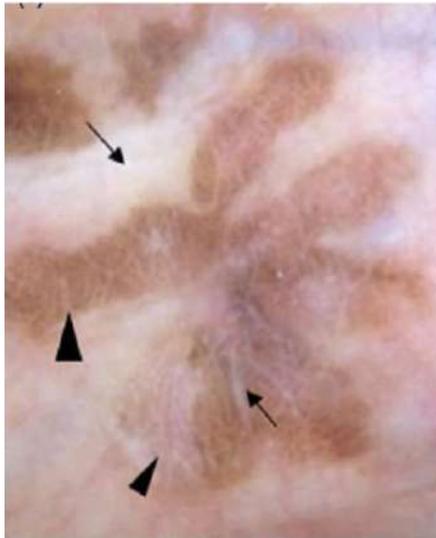
fokal. Keratinosit menunjukkan tanda-tanda atipia seluler dan maturasi yang tidak teratur. Sel BP besar, hiperkromatik, keratinosit pleomorfik yang menunjukkan hilangnya polaritas. Sel *multinucleated* dan nekrotik dengan maturasi abnormal dari lapisan basal sampai granular. Mitosis, beberapa atipikal sering tampak selama metafase. True koilosit jarang, meskipun sel-sel mirip koilosit yang sebagian bervakuola sering ada. *Inclusion-like bodies* kecil, bulat, dan eosinofilik dengan halo disekitarnya kadang terdapat di stratum korneum dan granulosum. Dibandingkan dengan penyakit bowen, perubahan histologis BP kurang menonjol dan lebih fokal. Inti pada BP lebih kecil, lebih bulat, dan kurang pleomorfik dibandingkan penyakit bowen. Membran basal biasanya intak, seperti pada penyakit bowen dan SCCIS. Pada dermis, terdapat infiltrat inflamasi kronis. Pembuluh darah sering berdilatasi dengan edema disekelilingnya. Pewarnaan imunoperoksidase dapat menunjukkan adanya antigen papillomavirus pada inti sel epidermis superfisial. Mikroskop elektron menunjukkan penurunan jumlah desmosome yang intak dan agregasi tonofilamen menyebabkan diskeratosis.<sup>1,6</sup>



**Gambar 2** Gambaran histopatologis BP. **A** Akantosis epidermal dengan full-thickness keratinosit atypia (10x) **B**, keratinosit atipikal; besar, hiperkromatik, dan pleomorfik (20x)<sup>6</sup>

### 3. Gambaran Dermoskopi Bowenoid Papulosis

Pada beberapa laporan kasus, didapatkan gambaran dermoskopi BP berupa permukaan papilomatosa berpigmen, bintik-bintik coklat-abu-abu tersusun dalam distribusi linier di tepi lesi, *dotted vessels*. Pada kasus yang sama dengan tampilan klinis lesi yang berbeda didapatkan titik-titik coklat abu-abu disejajarkan secara linier dan permukaan keratotik, tidak ada pola vaskular.<sup>11</sup>



**Gambar 3** Gambaran dermoskopi BP. Dermoskopi menunjukkan titik-titik coklat-abu-abu dan globules dalam pola mosaik dengan beberapa area linier (segitiga), garis putih dan area putih tanpa struktur (panah).<sup>11</sup>

### DIAGNOSIS BANDING

Lesi BP menyerupai moluskum contagiosum, kondiloma akuminata, kondiloma lata, keratosis seboroik, penyakit Bowen, nevus melanositik, karsinoma sel skuamosa kutaneus. Lesi yang multipel penting untuk membedakan dengan bowen disease.

Biopsi diperlukan apabila diagnosis klinis meragukan<sup>1,2,8</sup>

## **TATALAKSANA**

Pada pasien imunokompeten yang berusia kurang dari 35 tahun, BP dianggap sebagai penyakit yang ringan dan self limited. Namun demikian, pengamatan yang berkepanjangan tampaknya wajib untuk mendeteksi kekambuhan.<sup>12</sup>

Meskipun risiko transformasi keganasan rendah, pengobatan BP dianjurkan. Penyakit ini biasanya merespon dengan baik terhadap terapi lokal, meskipun kekambuhan sering terjadi. Tindakan destruktif lokal seperti kuretase dengan atau tanpa bedah listrik, laser CO<sub>2</sub>, laser neodmium YAG, *cryosurgery*, *Mohs micrographic surgery*, dan eksisi merupakan beberapa pilihan terapi. Tretinoin topikal, 5-FU topikal, cidofovir topikal telah digunakan dalam kasus dengan hasil yang beragam. Krim imiquimod 5% 3 kali per minggu hingga 12 minggu menunjukkan tingkat pembersihan lesi yang tinggi dalam beberapa penelitian dan merupakan pilihan pengobatan yang valid dalam praktik klinis. Disamping itu, keefektifan PDT dalam pengobatan BP telah dibuktikan. Radioterapi sebaiknya dihindari. Pemakaian imiquimod topikal dapat membantu pada beberapa pasien. Cidofovir topikal juga telah digunakan. Sebuah tinjauan retrospektif pada pasien dengan karsinoma penis in situ yang menggunakan 5-fluorouracil topikal sebagai terapi lini pertama, dan imiquimod topikal sebagai pengobatan lini kedua, menunjukkan respons lengkap pada 57%, respons parsial pada 13,6%, dan tidak ada respons pada 29,5% kasus. Pasien dengan kondisi ini harus diberi konseling dan diskriming untuk HPV dan penyakit menular seksual lainnya, termasuk infeksi HIV. Disamping itu, pasien juga disarankan untuk berhenti merokok dan pasangan seksual disarankan untuk melakukan

pemeriksaan. Tindak lanjut mungkin perlu jangka panjang tergantung pada keadaan individu. Penggunaan vaksinasi khusus HPV untuk tipe 6, 11, 16, dan 18, dimana HPV tipe 16 dan 18 yang sering teridentifikasi masih berada dalam tahap penelitian untuk keefektifan dalam mengurangi prevalensi.<sup>1,2</sup>

## PROGNOSIS

Bowenoid papulosis dapat dianggap sebagai transisi antara kutil pada kelamin dengan karsinoma sel skuamosa in situ. Perjalanan klinis BP bervariasi, lesi dapat regresi spontan sampai persisten, sebagian besar jinak dan jarang berubah menjadi penyakit bowen dan karsinoma sel skuamosa yang invasif. Risiko untuk menjadi keganasan rendah, kurang dari 1% sampai 2,6%. Pasangan seksual juga harus diperiksa secara berkala mengingat penyakit ini menular dan risiko menjadi keganasan.<sup>1</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Heppt MV, Schlager G, Berking C. Epithelial Precancerous Lesions. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology* 2, 9th edition. New York: Mc Graw Hill; 2019.p.1871-1876
2. Christopher EM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology* ninth edition. UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2016. p111.27-111.28
3. WHO, 2014. *Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
4. Bornstein, J., 2016. The 2015 international society for the study of vulvovaginal disease terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 20, 11-14. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000169>
5. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2020;147(January):102866. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102866>
6. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: A review. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(6):561-73.

7. Sewell A, Oxley J. An overview of benign and premalignant lesions of the foreskin. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2019;25(10):390–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2019.07.002>
8. Chamli A, Zauouak A. Bowenoid Papulosis. [Updated 2021 Sep 14]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
9. Annisa L, Indriatmi W, Bernadette I. Tumor Kulit Daerah Genital. *Media Derm Venereol Indones*. 2019;46(4):201–8.
10. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, 2018. *Dermatology* fourth edition. Netherlands: Elsevier. 2018.p 1249-1250.
11. Chan SL, Watchorn RE, Panagou E, Panou E, Ong ELH, Heelan K, et al. Dermatoscopic findings of penile intraepithelial neoplasia: Bowenoid papulosis, Bowen disease and erythroplasia of Queyrat. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e201–7.
12. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28(7):1051–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010>

## PENDAHULUAN

Beberapa lesi pre kanker dihubungkan dengan infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Lesi epitelial prekanker yang berkaitan dengan HPV seperti, epidermodisplasia verusiformis (EV), bowenoid papulosis (BP), *vulvar intraepithelial neoplasia* (VIN), dan *penile intraepithelial neoplasia* (PIN).<sup>1</sup>

Epidermodisplasia verusiformis merupakan kondisi genetik dimana pasien menunjukkan penurunan kemampuan imunologi untuk bertahan melawan beberapa jenis HPV yang menyebabkan infeksi persisten dan peningkatan risiko seumur hidup untuk berkembangnya displasia kulit dan keganasan. Perubahan menjadi keganasan sering pada orang dewasa namun jarang metastasis.

## DEFINISI

Epidermodisplasi verusiformis adalah kelainan genodermatosis yang jarang. Pertama kali dideskripsikan oleh Lewandowsky dan Lutz in pada tahun 1922. Kelainan ini ditandai oleh abnormalitas sistem imun sehingga kulit lebih rentan terhadap infeksi HPV dengan adanya konsekuensi risiko tinggi untuk perkembangan awal kanker kulit.<sup>1,7</sup> Sebagian besar kasus berupa EV yang diturunkan dalam pola autosom resesif. Sindrom yang menyerupai EV baru-baru ini dipaparkan pada pasien dengan gangguan imunitas seluler yang disebut EV yang didapat atau EV atipikal. Biasanya pada pasien dengan imunokompromais

seperti pasien dengan *human immunodeficiency virus* (HIV), transplantasi organ, leprosi lepromatosa, penyakit Hodgkin, *systemic lupus erythematosus*, sindrom WILD, defisiensi immunoglobulin M, leukemia *adult T-cell*, dan pada *graft-versus-host disease*.<sup>7,8</sup>

## **EPIDEMIOLOGI**

Epidermodisplasia verusiformis merupakan kondisi kelainan yang sangat jarang dengan prevalensi kasus kurang dari 1 dalam 1.000.000.<sup>9</sup> Penelitian EV dilaporkan dalam literatur mencakup 195 kasus, terutama dari Eropa Timur, Polandia, dan Amerika Latin. Kelainan ini bersifat universal dan mempengaruhi orang dari semua ras, baik pria maupun wanita memiliki kemungkinan yang sama untuk terkena. Penyakit ini bermanifestasi sebagai bentuk kongenital pada masa bayi (sekitar 7,5%), selama masa kanak-kanak (61,5% pada anak usia 5-11 tahun), atau pada pubertas (22,5%). Keganasan biasanya muncul selama dekade keempat dan kelima kehidupan. Frekuensi perubahan keganasan yang dilaporkan berkisar antara 30-60%. Penelitian yang dilakukan oleh Imahorn dkk. pada tahun 2017 didapatkan 500 pasien dengan kelainan ini pada literatur di seluruh dunia. Lesi pada pasien dengan EV tipikal berkembang mulai saat anak-anak dan terus berkembang sepanjang usia.<sup>10</sup>

## **ETIOLOGI DAN PATOGENESIS**

Epidermodisplasia verusiformis merupakan kelainan autosom resesif yang jarang dan berkaitan dengan ketidakseimbangan senyawa di dalam keratinosit dan limfosit.<sup>11</sup> Penyakit ini disebabkan oleh penurunan kemampuan sistem imun untuk mengeradikasi infeksi HPV. Virus yang sering berkaitan dengan penyakit ini adalah beta HPV yaitu HPV tipe 5 dan HPV tipe 8, walaupun HPV

tipe 9, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 36, 38, 47, dan 50 juga dilaporkan. Mekanisme pasti yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi HPV didalam keratinosit masih belum diketahui, namun beberapa hipotesis menunjukkan bahwa TMC6/EVER1 atau TMC8/EVER2 adalah *transmembrane channel proteins* yang berperan dalam membatasi replikasi virus dan ekspresi gen beta HPV di dalam keratinosit. Protein ini juga dapat mempengaruhi transporter seng yang mempengaruhi konsentrasi seng intraseluler. Seng berperan penting dalam faktor transkripsi dalam siklus hidup HPV. AP-1 adalah salah satu faktor yang dipengaruhi oleh konsentrasi seng dan terlibat dalam proliferasi sel HPV. Pada pasien dengan EV yang diturunkan (tipikal), didapatkan sekitar 50% mutasi pada protein ini.<sup>1,12</sup>

Pada EV yang didapat (atipikal) berkaitan defek sel T adaptif dan berkaitan dengan adanya infeksi dan penyakit autoimun. Ciri-ciri bentuk EV yang tipikal dan atipikal menunjukkan bahwa pengendalian infeksi beta-HPV memerlukan imunitas intrinsik keratinosit yang bergantung pada EVER1/EVER2 dan imunitas adaptif yang bergantung pada sel T.<sup>8</sup>

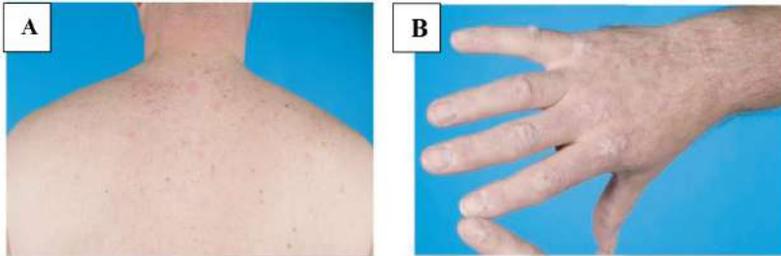
## **DIAGNOSIS**

Diagnosis EV ditegakkan berdasarkan kombinasi manifestasi klinis, gambaran histopatologis, dan uji genetik dan virus.<sup>1</sup>

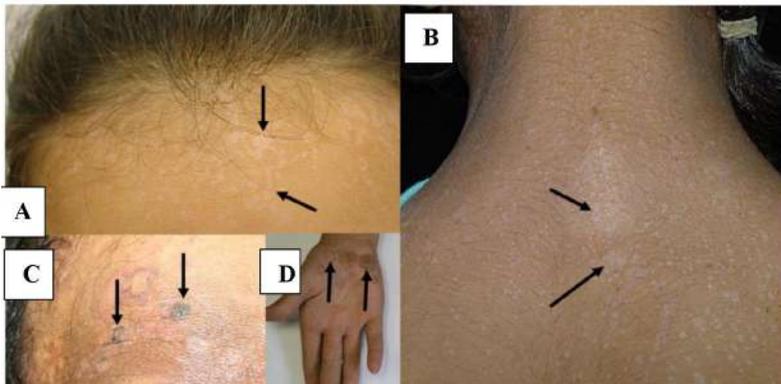
### **1. Manifestasi Klinis Epidermodisplasia Verusiformis**

Pasien dengan EV yang diturunkan dan didapat memiliki lesi yang identik, ditandai dengan gambaran lesi yang polimorf seperti papul dengan permukaan datar menyerupai veruka plana biasanya terdapat pada ekstremitas, siku, lutut, dan batang tubuh. Lesi dapat juga menyerupai lesi pitiriasis versikolor yang

hipopigmentasi maupun eritema beberapa merah kecokelatan biasanya terdapat pada batang tubuh, leher, atau wajah. Disamping itu, lesi dapat juga papilomatosis seperti veruka atau menyerupai keratosis seboroik.<sup>1,7,8,11,12</sup> Lesi tidak terdapat pada membran mukosa.<sup>1,13,14</sup>



**Gambar 1.** Lesi EV A, B Lesi berskuama menyerupai pytriasis pada punggung pasien dengan epidermodisplasia verusiformis dan plak verukosa hiperkeratosis khas EV pada aspek dorsal tangan kanan pasien yang sama.<sup>11</sup>



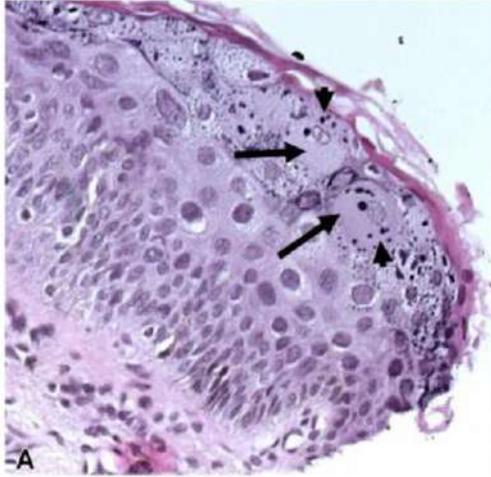
**Gambar 2.** Gambaran klinis karakteristik epidermodisplasia verusiformis. Makula hipopigmentasi eritema berskuama, menyerupai pityriasis versikolor pada (A) regio frontalis dan (B) punggung atas. C, Lesi menyerupai keratosis seboroik di dahi. D, Lesi papilomatosa di tangan.<sup>14</sup>

Lesi dapat berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa pada sekitar 30-50% dari kasus, biasanya pada daerah yang terkena paparan sinar ultraviolet. Pada kasus EV yang diturunkan, lesi dapat muncul sedini mungkin saat anak-anak dan berlanjut sepanjang hidup pasien.

Lesi biasanya akan muncul di area kulit yang terkena sinar ultraviolet (UV). Riwayat keluarga EV akan sangat membantu dalam menegakkan diagnosis. Riwayat HIV atau terapi obat-obatan imunosupresi penting untuk diagnosis EV yang didapat.<sup>7,8,11,12</sup>

## **2. Pemeriksaan Histopatologi Epidermodisplasia Verusiformis**

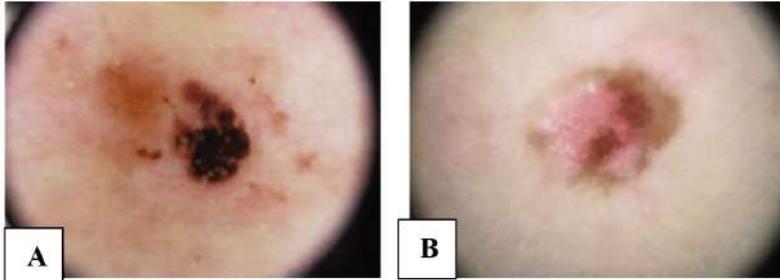
Pemeriksaan histopatologis lesi EV memiliki banyak karakteristik yang sama dengan lesi tipe veruka lainnya. Hiperkeratosis dan parakeratosis, akantosis dengan atipia seluler koilosit dan sitoplasma eosinofilik yang pucat merupakan karakteristik dari lesi tipe EV. Vakuolasi atau *ballooning* di daerah perinuklear keratinosit lebih luas, dan dapat mempengaruhi setengah hingga tiga perempat lapisan spinosus. *Clear cells* klasik ini tidak ditemukan pada semua lesi. DNA HPV dapat dideteksi dalam sel-sel bervakuolisasi ini dengan hibridisasi in situ, tetapi HPV akan lebih mudah dideteksi dengan PCR. Partikel virus dapat diidentifikasi secara ultrastruktural tidak hanya pada sel Malpigi, tetapi juga pada sel basal. Temuan histologis *blue cells* atau keratinosit biru keabuan adalah gambaran patognomonik untuk keratinosit yang terinfeksi HPV pada EV dan penampakan *blue* dari sel-sel ini dapat digunakan sebagai indikasi penyakit terkait EV. Tampilan *blue* ini mengacu pada sel yang menunjukkan sitoplasma biru pucat dengan banyak granul keratohyalin basofilik.<sup>2,8,12</sup>



**Gambar 3.** Gambaran histopatologi pada Epidermodisplasia verusiformis; sel-sel besar pada lapisan granular dan spinosum bagian atas (tanpa panah). Sitoplasma sel ini tampak biru-keabuan pucat dan granul keratohyalin dapat terlihat (kepala anak panah).<sup>14</sup>

### 3. Gambaran Dermoskopi Epidermodisplasia Verusiformis

Gambaran dermoskopi pada EV belum banyak disampaikan dalam literatur dan belum digunakan dalam mendiagnosis EV. Pada beberapa laporan kasus dengan diagnosis akhir EV, didapatkan gambaran lesi asimetris dengan *comedo like openings* dengan area coklat muda difus yang menempati setengah dari lesi. Disamping itu, didapatkan lesi dengan kriteria non melanositik, mengalami keratinisasi ditengahnya, dan batas eritematosa dengan pembuluh darah atipikal. Pada kasus lainnya, didapatkan lesi asimetris dengan dua area yang jelas: satu menunjukkan pola globular yang sesuai dengan nevus melanositik dan area hipopigmentasi dan eritematosa lainnya dengan permukaan berskuama keputihan.<sup>15</sup>



**Gambar 4.** Gambaran Dermoskopi EV **(A)**lesi asimetris dengan *comedo like openings* dengan area coklat muda difus yang menempati setengah dari lesi dan **(B)** lesi asimetris dengan dua area yang jelas: satu menunjukkan pola globular yang sesuai dengan nevus melanositik dan area hipopigmentasi dan eritematosa lainnya dengan permukaan berskuama keputihan<sup>15</sup>

## DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding EV adalah keratosis seboroik, keratosis aktinik, akrokeratosis verusiformis, liken planus, pitriasis versikolor.<sup>12,2</sup>

Keratosis seboroik adalah tumor epitel jinak kulit yang paling umum didapat. Faktor risiko genetik dan pajaran ultraviolet. Tumor ini dapat terjadi di mana saja di permukaan kulit, kecuali telapak tangan dan telapak kaki, sering terjadi pada orang dewasa paruh baya dan lebih tua. Manifestasi klinis dapat diawali dengan patch kecokelatan atau plak tipis. Seiring berjalannya waktu, dapat menjadi papul verukosa dengan skuama berminyak dan tampak menempel.<sup>1</sup>

Keratosis aktinik merupakan lesi kulit yang sering terjadi berkaitan dengan pajanan radiasi ultraviolet kronik. Gambaran lesi berupa papul atau plak eritema berskuama, datar, biasanya lebih mudah dirasakan daripada dilihat. Pada tipe hipertropi, gambaran berupa papula atau plak berskuama yang lebih tebal,

kasar sewarna kulit, abu-abu putih, atau eritematosa, dapat juga muncul dengan tonjolan hipertrofik berbentuk kerucut yang berasal dari dasar papular sewarna kulit hingga eritematosa.<sup>1,16</sup>

Pada akrokeratosis verusiformis terdapat gambaran papul verukosa datar pada punggung tangan dan kaki serta dapat pula timbul pada siku dan lutut yang sudah ada sejak anak-anak. Secara histologis tidak ada vakuola.<sup>2</sup>

Pada papul liken planus, biasanya gatal, berwarna ungu atau merah muda dan lesi mukosa yang khas sering muncul. Gambaran histologis bersifat diagnostik.<sup>2</sup>

## **TATALAKSANA**

Tidak ada pengobatan yang efektif secara definitif untuk EV. Namun, beberapa kemungkinan pengobatan direkomendasikan dari eksisi, kuretase, *cryosurgery*, laser ablatif hingga terapi lain seperti acitretin dan imiquimod, interferon dengan retinoid, cimetidine (walaupun ada perdebatan mengenai kemanjuran pengobatan ini), hingga kalsipotriol topikal.<sup>1,12</sup>

Infeksi HPV dikaitkan dengan hiperplasia epitel. Retinoid memiliki efek antiproliferatif endogen melalui kontrol diferensiasi sel epitel sehingga dapat mengurangi perkembangan lesi EV menjadi displasia dan keganasan. Dalam laporan kasus oleh Irajai dan Faghihi pada seorang wanita berusia 25 tahun, acitretin dengan dosis 0,5-1 mg/kg per hari selama 6 bulan sedikit memperbaiki lesi kulit, tetapi setelah penghentian pengobatan lesi muncul kembali. Hasil yang lebih baik telah dilaporkan ketika acitretin dikombinasikan dengan terapi interferon. Interferon memiliki aktivitas antivirus dan juga dapat menghambat pertumbuhan sel ganas dan meningkatkan diferensiasi seluler. Dalam studi tentang acitretin yang dikombinasikan dengan interferon (interferon pegilasi alfa-2b),

pada seorang wanita berusia 43 tahun dengan lesi verukosa yang luas dan karsinoma mukosa multipel terjadi pengurangan kutil dan tidak ada kekambuhan kanker selama pengobatan, meskipun tidak ada efek pada lesi yang menyerupai pitiriasis versikolor.<sup>17,18</sup>

Pada pasien EV dengan beberapa karsinoma sel skuamosa di wajah, aplikasi imiquimod topikal selama 5 hari per minggu selama 3 bulan ditoleransi dengan baik dan menghasilkan perbaikan yang signifikan. Imiquimod juga telah terbukti menjadi adjuvan yang efektif untuk terapi interferon sistemik pada pasien EV dengan penyakit Bowen dan aktinik keratosis.<sup>17</sup>

Cimetidin, antagonist H<sub>2</sub> memiliki efek imunomodulator telah digunakan sebagai terapi infeksi HPV kutaneus, seperti plantar dan kutil secara umum dan efektif pada beberapa pasien yang rekalsitran terhadap terapi lain. Pada suatu laporan kasus, didapatkan lesi membaik tanpa efek samping pada pasien berusia 16 tahun yang diterapi dengan cimetidin 40 mg/hari selama tiga bulan. Namun, pada laporan kasus lain dengan terapi yang sama pada pasien dengan EV tidak menunjukkan hasil yang memuaskan.<sup>17</sup>

Terapi topikal fotodinamik dengan menggunakan 5-aminolaevulinic acid (ALA). Terapi ini masih dalam tahap penelitian namun telah dilaporkan berhasil dalam tumor kulit superfisial, begitu pula dengan kondiloma akuminata. Terapi fotodinamik dapat mengurangi lesi, tetapi terapi mencakup area yang luas dan perlu diulangi.<sup>2,17</sup>

*Cryotherapy* dapat digunakan pada kulit yang tidak berpigmen, tetapi hanya memberikan respon sementara.<sup>2</sup> Penggunaan pelindung UV dapat direkomendasikan mengingat lesi EV cenderung terjadi pada area kulit yang terpapar sinar matahari. Terapi radiasi kontraindikasi karena menyebabkan

tumor lebih invasive dan meningkatkan risiko transformasi ganas.<sup>12</sup>

## **PROGNOSIS**

Perjalanan penyakit EV bervariasi. HPV kutaneus sangat lazim terdapat pada EV yang cenderung berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa pada lokasi anatomi yang terpapar sinar matahari.<sup>19</sup> Lebih dari 60% (30%-70%) pasien dengan EV dapat berkembang menjadi keganasan kutaneus pada lesi yang menyerupai kutil, paling sering saat dekade keempat dan kelima, pada daerah terpajan sinar ultraviolet atau daerah akral, biasanya 10-30 tahun setelah manifestasi awal penyakit.<sup>1,14</sup> Transformasi malignan berkaitan dengan HPV subtype 5, 8, 17, 20, dan 24.<sup>14</sup> Pada pasien dengan status imunodefisiensi seperti resipien transplantasi organ, pasien dengan HIV positif dapat mengalami EV onset lambat atau EV yang didapat sehingga pasien yang menderita EV pada usia yang lebih tua perlu dilakukan pemeriksaan terhadap penyakit yang mengganggu sistem imun.<sup>1</sup> Potensi perkembangan ganas menjadi karsinoma kulit invasif pada EV atipikal belum dijelaskan. Namun, ketika subtype HPV onkogenik terlibat, lesi kulit dapat berkembang menjadi kanker kulit non melanoma invasif (kebanyakan penyakit Bowen dan karsinoma sel skuamosa) setelah bertahun-tahun disertai dengan paparan sinar matahari.<sup>14</sup>

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Heppt MV, Schlager G, Berking C. Epithelial Precancerous Lesions. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology 2*, 9th edition. New York: Mc Graw Hill; 2019.p.1871-1876
2. Christopher EM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology* ninth edition. UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2016. p111.27-111.28

3. WHO, 2014. Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
4. Bornstein, J., 2016. The 2015 international society for the study of vulvovaginal disease terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 20, 11–14. <https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000169>
5. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2020;147(January):102866. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102866>
6. Kravvas G, Ge L, Ng J, Watchorn R, Kentley J, Panou E, et al. *Ac ce pt us cr t.* 2020;6634.
7. Zampetti A, Giurdanella F, Manco S, Linder D, Gnarra M, Guerriero G, et al. Acquired epidermodysplasia verruciformis: A comprehensive review and a proposal for treatment. *Dermatologic Surg.* 2013;39(7):974–80.
8. de Jong SJ, Imahorn E, Itin P, Uitto J, Orth G, Jouanguy E, et al. Epidermodysplasia verruciformis: Inborn errors of immunity to human beta-papillomaviruses. *Front Microbiol.* 2018;9(JUN).
9. Burger B, Itin PH. Epidermodysplasia verruciformis. *Curr Probl Dermatology.* 2014;45:123–31.
10. Imahorn, E., Yuksel, Z., Spoerri, I., Gurel, G., Imhof, C., Saracoglu, Z. N., et al. (2017). Novel TMC8 splice site mutation in epidermodysplasia verruciformis and review of HPV infections in patients with the disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 31, 1722–1726. doi: 10.1111/jdv.14431
11. Quint KD, Genders RE, De Koning MNC, Borgogna C, Gariglio M, Bavinck JNB, et al. Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. *J Pathol.* 2015;235(2):342–54.
12. Myers DJ, Kwan E, Fillman EP. Epidermodysplasia Verruciformis. [Updated 2021 Sep 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-
13. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol.* 2006;18(6):362–74.
14. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;76(6):1161–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.035>
15. Segura S, Carrera C, Ferrando J, Mascaró JM, Palou J, Malveyh J, et al. Dermoscopy in epidermodysplasia verruciformis. *Dermatologic Surg.* 2006;32(1):103–6.
16. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(2):29–35.

17. Gewirtzman A, Bartlett B, Tying S. Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(2):141–6.
18. Gubinelli E, Posteraro P, Cocuroccia B, Girolomoni G. Epidermodysplasia verruciformis with multiple mucosal carcinomas treated with pegylated interferon alfa and acitretin. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:184–188.
19. Gheit T. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol.* 2019;9(MAY)

## PENDAHULUAN

Neoplasia intraepitel mengacu pada istilah lesi epitel skuamosa yang merupakan precursor potensial kanker invasif. Lesi ini menunjukkan berbagai derajat kelainan histologis dari ringan hingga berat berdasarkan perubahan sitoplasma, *nuclear* atau inti, dan histologis. Tingkat keparahan lesi intraepitel skuamosa dinilai berdasarkan proporsi epitel dengan sel abnormal dari membran basal ke atas menuju permukaan luar. Pada saluran genital bawah (*Lower Genitalia Tract/LGT*), terdapat beberapa neoplasia skuamosa dari vulva, perianal, anal dan penis (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia/VaIN*, *Vulva Intraepitheilal Neoplasia/VIN*, *Perianal Intraepithelial Neoplasia/PAIN*, *Anal Intraepithelial Neoplasia/AIN*, *Penile Intraepithelial Neoplasia/PeIN*) dinilai menggunakan sistem grading yang sama, namun dengan pengecualian bahwa VIN 1 tidak lagi dikenali.<sup>1</sup> Klasifikasi WHO saat ini untuk lesi prakanker epitel skuamosa didasarkan pada temuan baru pada karsinogenesis terkait *Human Papilloma Virus* (HPV), dengan asumsi kunci bahwa dua gen awal HPV (E6 dan E7) memicu transformasi neoplastik epitel skuamosa. Kapasitas untuk menginduksi transformasi neoplastik ini memerlukan pola ekspresi spesifik E6 dan E7, yang hanya terjadi pada sebagian kecil infeksi HPV.<sup>2</sup>

Berdasarkan laporan estimasi prakanker epitel skuamosa yang berhubungan dengan HPV pada saluran genitalia bawah di Eropa, lesi prakanker yang paling banyak ditemukan pada

wanita adalah neoplasia intraepitelial pada serviks, vagina, vulva, anal dan perianal.<sup>3</sup> Sedangkan pada pria, neoplasia intraepitelial yang berkaitan dengan HPV lebih sering ditemukan pada kepala dan leher, yang disusul kemudian oleh neoplasia intraepitel pada anal, perianal, penis dan skrotum.<sup>3,4</sup> Infeksi HPV dicurigai berdasarkan lesi klinis atau hasil sitologi, histologi, dan kolposkopi, yang semuanya subjektif dan seringkali tidak akurat. Selain itu, pemeriksaan serologi tidak dapat diandalkan dan tidak dapat membedakan kondisi sebelum infeksi saat ini, dan kultur HPV tidak mungkin dilakukan. Dengan demikian, diagnosis dikonfirmasi hanya dengan deteksi langsung asam nukleat HPV dengan metode yang mencakup hibridisasi in situ, pengujian amplifikasi asam nukleat (NAAT), reaksi berantai polimerase (PCR), atau lainnya. Saat ini, empat tes *Human High Risk Pappiloma Virus* (HPV HR) disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk penggunaan klinis, dan semuanya menggunakan NAAT untuk mendeteksi 13 atau 14 jenis HPV HR. Karena keterbatasan uji klinis, hasil tes negatif tidak menyingkirkan infeksi HPV. Oleh karena itu, tes ini tidak diindikasikan atau berguna untuk skrining penyakit menular seksual rutin.<sup>1</sup>

Prinsip manajemen klinis neoplasia vulva, anal, perianal dan penis adalah serupa, yaitu dengan melibatkan eksisi yang mungkin lokal atau lebih radikal termasuk biopsi kelenjar getah bening sentinel dan diseksi kelenjar getah bening. Radioterapi juga dapat digunakan. Perawatan standar *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions* (HSIL) adalah pembedahan. Eksisi lebih disukai daripada perawatan destruktif lokal seperti laser, karena area invasif mungkin terlewatkan. Peringatan yang sama berlaku untuk pengobatan topikal dengan imiquimod, modulator imun yang membantu dalam pengobatan lesi vulva yang luas. Dalam

uji klinis menggunakan imiquimod, kanker invasif sering terjadi sehingga perawatan non-eksisi ini harus dibatasi dan perlu kehati-hatian pada kasus-kasus tertentu.<sup>4</sup>

## **LESI PRAKANKER INTRAEPITEL VULVA**

### **Definisi dan Klasifikasi**

Neoplasia intraepitel vulva (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*/VIN), adalah lesi skuamosa non-invasif dan prekursor karsinoma sel skuamosa (*Squamous Cell Carcinoma*/SCC) pada vulva.<sup>5</sup> VIN awalnya muncul dengan nama berbeda sejak pertama kali dijelaskan hampir 100 tahun yang lalu. Kategori VIN dibedakan menjadi 3 yaitu:<sup>5</sup>

- a) VIN tipe biasa yang berhubungan dengan HPV risiko tinggi (tipe 16, 18, 31), yang terjadi pada perempuan premenopaus, dan muncul dengan lesi multifokal dan multisentrik.
- b) VIN tipe *differentiated* (simpleks) merupakan tipe yang lebih jarang dari tipe biasa dan biasanya tidak berhubungan dengan HPV. Tipe ini mengenai perempuan post menopause dengan lesi unifokal dan berhubungan signifikan dengan liken sklerosus.
- c) Tipe yang tidak terklasifikasi.

Pada literatur lain saat ini, klasifikasi *Lower Anogenital Squamous Terminology* (LAST) yang dikembangkan oleh *International Society for the Study of Vulvar Diseases* (ISSVD) pada lesi skuamosa pada saluran anogenital dibedakan antara:<sup>6,7</sup>

- a) Lesi vulva derajat rendah, disebut sebagai lesi vulva intraepitel skuamosa derajat rendah (vL-SIL). Lesi ini adalah lesi jinak (kondiloma datar atau efek HPV) yang terkait dengan infeksi HPV risiko rendah.
- b) Lesi vulva derajat tinggi (vH-SIL), yang mempengaruhi antara 2,5 dan 8,8 dari setiap 100.000 wanita yang

diklasifikasikan lebih lanjut menjadi:

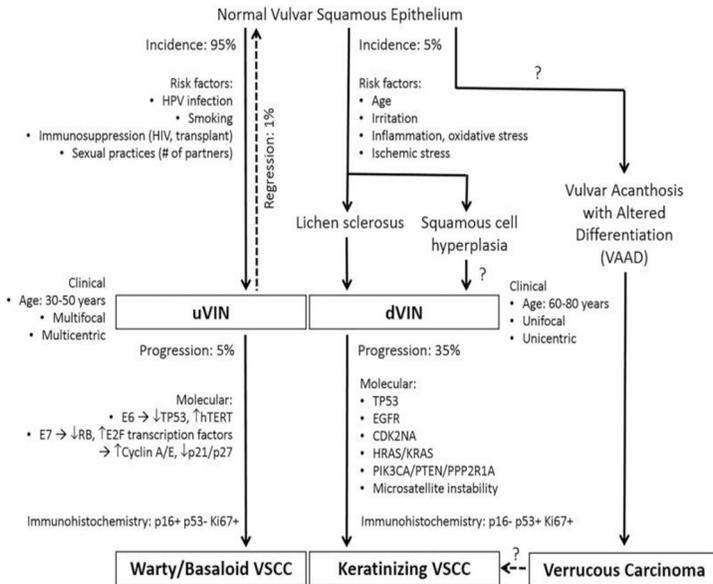
- 1) Lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi vulva (vH-SIL), sebelumnya dikenal sebagai tipe VIN biasa (*usual VIN/uVIN*). Lesi ini menyumbang 86,7% dari semua kasus VIN, terkait dengan infeksi HPV risiko tinggi, dan dapat berkembang menjadi kanker vulva invasif. Lesi vH-SIL dapat disubkategorikan secara histologis sebagai kutil (*condylomatous*), basaloid, atau campuran dan berhubungan dengan infeksi HPV onkogenik. HPV 16 merupakan jenis HPV yang paling banyak ditemukan pada 2/3 VIN dan kanker vulva. Umumnya lesi vH-SIL terkait HPV secara histologis menyerupai lesi neoplasma intraepitel serviks derajat tinggi dan cenderung multisentrik.
- 2) Lesi VIN yang berdiferensiasi (dVIN), berkembang pada lesi kulit kronis (lichen), dan memiliki potensi yang lebih besar untuk berubah menjadi ganas.

Karsinoma sel skuamosa menyumbang 83% dari semua keganasan di vulva. Meskipun kejadian karsinoma sel skuamosa vulva tetap relatif stabil selama tiga dekade terakhir, kejadian neoplasia intraepitel vulva (VIN), lesi prekursor telah meningkat dari waktu ke waktu. Terdapat dua jalur aetiopatogenik berbeda yang mengarah ke karsinoma sel skuamosa, yakni: (1) vH-SIL yang dicetuskan oleh HPV, atau (2) VIN tipe terdiferensiasi (dVIN) yang berkembang secara independen dari HPV (Gambar 2.1).

## **Epidemiologi dan Faktor Risiko**

Seluruh saluran genital bawah rentan terhadap infeksi HPV. Oleh karena itu, faktor risiko vH-SIL serupa dengan faktor risiko VaIN

dan *Cervix Intraepithelial Neoplasia* (CIN). Dengan demikian, risiko vH-SIL sangat erat dengan berganti-ganti pasangan seksual, penyakit menular seksual, dan merokok, serta terutama kerap muncul pada wanita yang lebih muda. Pada wanita dengan gangguan imunitas lesi vH-SIL dapat ditemukan lebih umum.<sup>4</sup>



**Gambar 1.** Alur Onkogenesis Lesi Prakanker Intraepitel Vulva<sup>8</sup>

vH-SIL secara langsung terkait dengan infeksi HPV risiko tinggi. Dalam sebuah studi internasional oleh Sanjose dkk.<sup>9</sup>, HPV-DNA terdeteksi pada 509 dari 587 lesi VIN (86,7%) dan lebih sering terjadi pada pasien yang lebih muda (prevalensi 93,0% pada wanita berusia <37 tahun dibandingkan dengan 76,7% pada mereka yang berusia > 62 tahun). Jenis HPV yang paling umum adalah HPV 16 (77,2%), HPV 33 (10,6%), HPV 18

(2,6%), dan HPV 31 (1,2%). Sebuah meta-analisis melaporkan prevalensi HPV sebesar 86,2% untuk vH-SIL (356 kasus dari 10 penelitian) dibandingkan dengan hanya 2,0% untuk dVIN, dengan distribusi genotipe serupa pada kedua kelompok. Faktor risiko vH-SIL adalah faktor klasik yang terkait dengan lesi terkait HPV, diantaranya adalah status perkawinan dengan rasio hazard (HR) 1,77, penggunaan kontrasepsi oral HR=1,46, penggunaan hormon menopause HR =1,73, dan merokok, yang memiliki HR tertinggi di 3,88.<sup>10,11</sup>

Sebaliknya, dVIN kurang umum dan hanya menyumbang 2 sampai 10 persen dari semua kasus VIN. Lesi seperti itu cenderung unifokal dan biasanya ditemukan pada wanita pascamenopause yang lebih tua, tidak merokok, pada dekade keenam dan ketujuh. Infeksi HPV onkogenik jarang terjadi dan mungkin tidak berperan dalam genesis lesi ini. Sebaliknya, mereka cenderung dikaitkan dengan kondisi kulit inflamasi kronis atau mutasi inaktivasi p53. Namun, dVIN lebih mungkin berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa daripada vH-SIL. Perkembangan dVIN menjadi karsinoma sel skuamosa vulva adalah lima kali lebih tinggi daripada vH-SIL. Diagnosis patologis dVIN sulit dan kesepakatan antar pengamat rendah. Jika temuan klinis didapatkan, tinjauan oleh ahli patologi ginekologi yang berpengalaman dapat membantu.<sup>1,12</sup>

### **Patofisiologi**

Kanker vulva jarang terjadi. Sembilan puluh persen kanker vulva adalah skuamosa dan dalam beberapa kasus dapat berkembang perlahan dari VIN. Namun, dibandingkan dengan CIN, VIN lebih jarang berkembang menjadi penyakit tingkat tinggi dan kanker. Insiden karsinoma vulva in situ (*Carcinoma In Situ/CIS*) telah meningkat secara signifikan selama beberapa dekade terakhir.

*Squamous Cell Carcinoma* (SCC) vulva menyumbang lebih dari 90% kanker vulva. Subtipe SCC yang dijelaskan termasuk keratinizing, nonkeratinizing, basaloid, *warty*, *warty basaloid*, dan *verruccous carcinoma*. Varian basaloid dan kutil mewakili sekitar 33% kasus.<sup>1</sup>

HPV merupakan virus DNA untai tunggal. vH-SIL terjadi ketika tubuh gagal menghasilkan respons imun yang efektif terhadap subtipe HPV risiko tinggi. DNA virus berintegrasi ke dalam sel inang yang menghasilkan produksi onkoprotein E6 dan E7 yang mengganggu fungsi seluler normal. Integrasi ini memungkinkan jaringan normal untuk menghindari apoptosis, deregulasi proliferasi sel, dan meningkatkan ketidakstabilan genomik. Mutasi p53 dan PTEN, serta ketidakstabilan mikrosatelit, juga telah ditunjukkan pada karsinogenesis yang tidak bergantung pada HPV. Sedangkan pada dVIN, patofisiologinya banyak dikaitkan dengan kerusakan genetik oksidatif kronis yang mendorong fungsi seluler yang juga menyimpang. Liken sklerosis dan liken planus adalah contoh perubahan inflamasi kronis pada epitel normal yang berhubungan dengan karsinoma sel skuamosa vulva.<sup>5</sup>

## **Diagnosis**

### **1. Presentasi Klinis**

Tidak ada saran untuk melakukan deteksi dini vH-SIL dalam strategi skrining pencegahan kanker vulva. Bila diperlukan dapat dilakukan deteksi yang terbatas pada penilaian visual dengan konfirmasi histopatologi. Presentasi klinis dari vH-SIL dapat bervariasi. Kebanyakan wanita memiliki lesi yang terlihat menonjol, tetapi lesi datar dapat juga terjadi. Warna dapat bervariasi dari putih ke abu-abu atau dari merah ke coklat ke hitam, dengan 10-15% lesi mengalami hiperpigmentasi.<sup>5</sup>

Pada penggalian riwayat penyakit atau anamnesis, penderita dapat mengungkapkan tanda-tanda nonspesifik, seperti gatal, nyeri vulva (terutama dispareunia superfisial), rasa terbakar, dan perdarahan (berpotensi menunjukkan invasi), terutama di daerah genitalia dan perianal. Intensitas gejala berkorelasi dengan keparahan lesi, dimana pada 30% pasien dengan lesi derajat rendah umumnya tidak menunjukkan gejala.<sup>12</sup>

Gejala kronis lebih cenderung menunjukkan lesi HPV-independen yang terjadi pada lichen sklerosus, sementara tanda intermiten atau hilang timbul lebih mungkin menunjukkan infeksi HPV-dependen. Pemeriksaan klinis menyeluruh pada daerah vulva sangat penting dan harus mencakup daerah vulva dan anus, kelenjar getah bening, dan pubis. Pemeriksaan ginekologi pada vagina dan serviks juga penting terlebih pada pasien dengan infeksi virus.<sup>13</sup>

*Pap smear* serviks dan anal harus dilakukan dan lesi serviks diperiksa, terutama pada wanita berusia di atas 45 tahun dengan infeksi HPV 16. Semua lesi yang mencurigakan harus dibiopsi. Pemeriksaan fisik umum, dengan perhatian yang cermat pada ekstremitas, juga diperlukan, dan tergantung pada praktik seksual pasien, pemeriksaan telinga, hidung, dan tenggorokan mungkin diperlukan.<sup>5,13</sup>

Pada vH-SIL, lesi biasanya bersifat multifokal, terasa terbakar, kemerahan (eritema), berpigmen, batas berbatas tegas, plak tidak beraturan dengan berbagai tingkat koalesensi dan umumnya terletak di dekat intraoitus. Sedangkan pada dVIN, lesi seringkali unifokal, mukosa vestibular mengkilat, sedikit terangkat, plak merah luas, plak tebal, putih, depigmentasi luas. Plak makulopapular luas dengan gambaran berkulit, berbatas tegas dengan gambaran eritematosa-leukoplakia.<sup>12</sup>



**Gambar 2. a.** VH-SIL **b.** *Differentiated* VIN<sup>12</sup>



**Gambar 3. a.** Lesi besar pada vulva intraepithelial neoplasia (VIN), tipe berdiferensiasi.<sup>1</sup> **b.** Ekstensi VIN perineum dan perianal yang luas<sup>4</sup>

## 2. Pemeriksaan Penunjang

### a. Vulvoskopi

Vulvoskopi merupakan alat diagnostik yang berguna pada pasien dengan lesi multifokal dan pasien bergejala tanpa lesi yang terbukti secara klinis. Vulvoskopi memiliki hasil diagnostik yang mirip dengan kolposkopi untuk lesi serviks. Vulvoskopi memiliki sensitivitas yang tinggi (97%), spesifisitas sedang (40%), dan nilai prediksi positif 37%.

Vulvoskopi dilakukan setelah aplikasi asam asetat 3-5% (karena epitel skuamosa vulva berkeratin). Pemeriksaan ini diindikasikan pada:<sup>13</sup>

- Wanita dengan pruritus vulva fokal persisten dan nyeri tanpa lesi yang jelas
- Wanita di mana tingkat penyakit tidak dibatasi dengan jelas
- Wanita dengan gejala vulvovaginitis yang menetap bahkan setelah pengobatan yang tepat

Evaluasi seluruh vulva, perineum dan daerah perianal adalah suatu keharusan untuk menghindari hilangnya lesi multifokal. Menggunakan konsentrasi asam asetat yang lebih tinggi (5%) dapat membantu dalam mengidentifikasi lesi halus. Lesi pada kulit (epitel berlapis gepeng berkeratin) membutuhkan durasi aplikasi asam asetat yang lebih lama. Setelah mendiagnosis suatu lesi, kolposkopi seluruh vulva dan perineum serta kulit perianal harus mengikuti untuk menggambarkan semua lesi multifokal, lebih sering terjadi pada kelompok usia pramenopause.

Setelah aplikasi asam asetat 5%, lesi muncul sebagai area *acetowhite* padat dengan batas yang jelas. Pola vaskular sering tidak terlihat bahkan pada lesi preinvasif vulva derajat tinggi terutama dengan adanya hiperkeratosis, tetapi lesi makula

pada membran mukosa dapat menunjukkan pola punksi kapiler. Abnormalitas vaskular yang jelas seperti pola varises, tanda baca dengan jarak yang lebar, dan mosaikisme adalah tanda-tanda kanker invasif, dan dengan demikian lesi dengan temuan tersebut harus selalu dieksisi. Kolposkopi vulva harus selalu diikuti dengan kolposkopi vagina dan serviks karena lesi intraepitel sering muncul bersamaan.

#### b. Biopsi

Setelah mengidentifikasi lesi yang mencurigakan, biopsi dilakukan dengan anestesi lokal menggunakan *punch* dermatologis Keyes (4-6 mm) yang memungkinkan pengambilan sampel jaringan yang memadai. Hemostasis dapat dicapai dengan perak nitrat, pasta Monsel atau penjahitan jika diperlukan. *American College of Obstetricians & Gynaecologists (ACOG)* 2015 merekomendasikan bahwa wanita pascamenopause dengan kutil kelamin dan wanita dari segala usia dengan dugaan kondiloma dengan pengobatan topikal yang gagal harus dibiopsi. Bahkan pada wanita dengan gangguan kekebalan seperti pasien HIV-seropositif dan pasien setelah transplantasi organ, semua lesi genital perlu dibiopsi. Dalam kasus lesi multifokal, pemetaan semua lesi harus dilakukan dan beberapa biopsi harus dilakukan.<sup>12,13</sup>

Biopsi diindikasikan untuk lesi tampak yang diagnosis definitifnya tidak dapat dibuat berdasarkan klinis, dan memiliki kemungkinan keganasan, lesi dengan dugaan diagnosis klinis tetapi tidak merespon terapi biasa, lesi dengan pola vaskular atipikal, atau lesi stabil yang cepat berubah warna, batas, atau ukuran. Pendapat ahli terbagi mengenai perlunya biopsi dari semua lesi berkutil, tetapi biopsi harus dilakukan pada wanita pascamenopause dengan kutil kelamin yang jelas dan pada wanita dari segala usia dengan dugaan kondiloma di mana terapi

topikal telah gagal. Meskipun informasi mengenai evaluasi wanita dengan kondisi *immunocompromised* dan penyakit terkait HPV masih terbatas, pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)-seropositif dan pasien dengan immunosupresi setelah transplantasi organ memerlukan biopsi lesi walaupun tingkat kecurigaan lebih rendah. Biopsi adalah kunci untuk diagnosis dalam semua kasus.<sup>14</sup>

### c. Tampilan Histopatologi

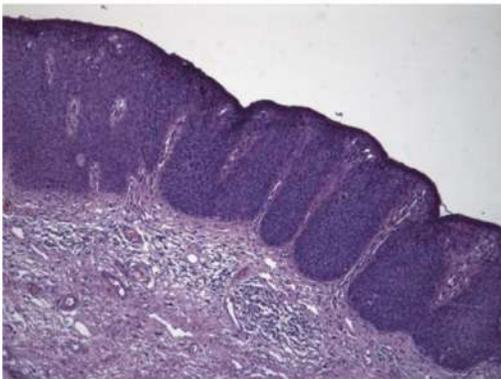
**vH-SIL/uVIN.** menunjukkan karakteristik morfologi yang mirip dengan semua lesi intraepitel terkait HPV seperti CIN, AIN, VaIN, PeIN. Lesi preneoplastik ini ditandai dengan penebalan epitel dan hiperkeratosis permukaan dan parakeratosis. Sel skuamosa displastik dengan sitoplasma sedikit dan inti hiperkromatik disertai oleh sel diskeratosis dengan sitoplasma eosinofilik. Terdapat pleomorfisme nuklear dan hiperkromasia. Namun, nukleolus jarang ditemukan. Hilangnya pematangan sel dan peningkatan aktivitas mitosis, termasuk angka mitosis yang abnormal, juga terlihat. vH-SIL melibatkan pelengkap kulit di lebih dari 50% kasus yang diteliti. vH-SIL dibagi menjadi tipe kutil ("*condylomatous*") dan basaloid, pada dasarnya didasarkan pada arsitektur dan penampilan lesi intraepitel.<sup>1,13,15</sup>

Jenis kutil menunjukkan pola papiler yang mencolok, akantosis, dengan tanda-tanda sitologis infeksi virus (perubahan *koilocytic*, multinukleasi, dan butiran kasar). Tipe basaloid menyajikan permukaan datar dan terdiri dari populasi homogen sel-sel tipe paranasal atipikal kecil pada hampir seluruh ketebalan epidermis. Epitel tidak memiliki maturasi seluler dan perubahan *koilocytic* jarang terlihat. Kadang, kedua jenis ini hadir dalam lesi yang sama. Sebuah varian langka adalah "pagetoid VIN" di mana sel skuamosa atipikal menunjukkan

sitoplasma pucat dan diisolasi atau dikelompokkan dalam kelompok kecil. Berdasarkan tingkat keterlibatan ketebalan epitel oleh sel-sel displastik, vH-SIL dinilai dalam 3 tingkatan (terminologi WHO):<sup>6,8</sup>

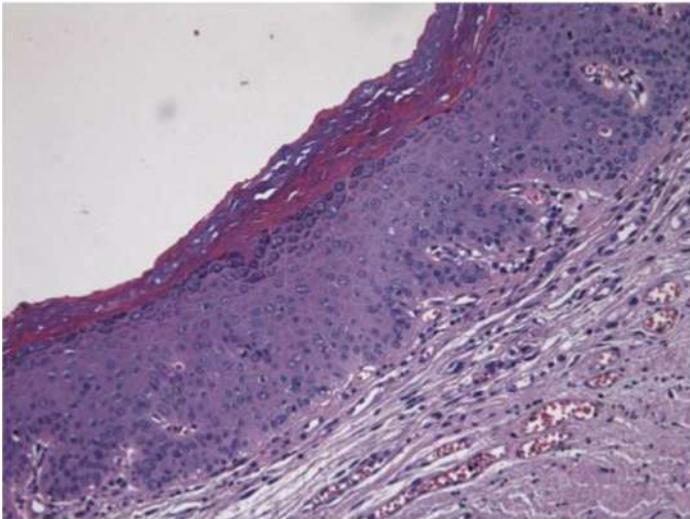
- a) derajat rendah (VIN 1) jika sel-sel displastik melibatkan sepertiga bagian bawah epitel;
- b) derajat sedang (VIN 2) ketika sel-sel displastik hadir di dua pertiga bagian bawah epitel;
- c) derajat tinggi (VIN 3) jika ada keterlibatan penuh epitel oleh sel-sel displastik. VIN 3 identik dengan karsinoma in situ (CIS).

VIN 2 dan VIN 3 memberikan risiko dan tingkat perkembangan yang sama menjadi karsinoma invasif jika tidak diobati. VIN tidak boleh dinilai tetapi digambarkan sebagai lesi VIN derajat tinggi saja (VIN 2 atau VIN 3) dengan istilah VIN tingkat rendah (VIN 1, atau displasia ringan) tidak boleh digunakan lagi dan bahwa lesi tersebut harus diklasifikasikan sebagai *flat condyloma acuminatum*, atau diberi istilah deskriptif yang sesuai.<sup>8,15</sup>



**Gambar 4.** vH-SIL tipe Basaloid<sup>15</sup> Tipe basaloid terdiri dari populasi homogen sel tipe parabasal displastik pada hampir seluruh ketebalan epidermis.

**dVIN.** Diferensiasi (simpleks) VIN diklasifikasikan sebagai VIN derajat tinggi (dengan demikian VIN 3) karena risiko tinggi yang terkait untuk berkembang menjadi SCC invasif. dVIN umumnya menunjukkan hiperplasia epidermal dengan parakeratosis terkait, dengan *rete ridges* memanjang dan bercabang. Ciri penting adalah ditemukannya sel skuamosa dengan sitoplasma eosinofilik terang yang melimpah dan jembatan antar sel yang menonjol. Keratinosit ini, hadir di basal serta lapisan tengah epitel, juga menunjukkan kelainan sitologi yang nyata seperti inti vesikular besar dengan makronukleolus. Aktivitas mitosis lebih sering terjadi di dasar epidermis. Tidak ada perubahan *koilocytic* yang teridentifikasi. Lesi ini sering dikaitkan dengan liken sklerosus dan peradangan kulit lainnya seperti liken simpleks kronikus.<sup>4,15</sup>



**Gambar 5.** dVIN<sup>15</sup>

Keratinosit atipikal (dengan inti vesikular besar dengan makronukleolus), terdapat di lapisan basal maupun lapisan tengah epitel. Tidak ada perubahan *koilocytic* yang teridentifikasi.

## **Tatalaksana.**

Manajemen tatalaksana dan pengobatan direkomendasikan terutama untuk semua wanita dengan vulva HSIL (vH-SIL). Karena potensi invasi okultisme, eksisi lokal luas harus dilakukan jika dicurigai kanker, bahkan jika biopsi menunjukkan vH-SIL. Ketika invasi okultisme tidak menjadi perhatian, vH-SIL dapat diobati dengan eksisi, ablasi laser, atau imiquimod topikal (penggunaan di luar label).<sup>14</sup>

### **1. Terapi Bedah**

Eksisi lokal luas adalah intervensi awal yang lebih disukai untuk mendapatkan spesimen. Spesimen yang didapatkan digunakan untuk analisis patologis. Wanita dengan yang kanker invasif tidak dapat dikesampingkan dalam tatalaksana eksisi lokal luas apapun temuan klinis atau patologis mereka, dan meskipun diagnosis biopsi hanya vH-SIL. Eksisi harus mencakup margin kotor 0,5-1 cm di sekitar jaringan dengan penyakit yang terlihat, tetapi dapat diubah untuk menghindari cedera pada klitoris, uretra, anus, atau struktur kritis lainnya.<sup>13</sup>

Wanita dengan lesi di area kritis harus dirujuk ke spesialis untuk menghindari gangguan fungsi psikoseksual. Wanita dengan margin yang jelas pada spesimen jaringan yang dieksisi memiliki risiko kekambuhan yang lebih rendah, meskipun masih signifikan dibandingkan dengan wanita dengan margin yang terlibat. Eksisi lokal yang luas juga dapat diterima untuk wanita yang tidak dicurigai kanker. *Skinning vulvectomy*, yang menghilangkan semua kulit vulva, jarang diperlukan, meskipun mungkin berguna untuk kasus lesi multifokal yang konfluen, yang dapat terjadi pada wanita dengan gangguan sistem imun. Rekonstruksi vulvo-perineum kosmetik dan fungsional merupakan bagian integral dari operasi. Perbaikan *flap* mungkin

diperlukan untuk cacat bedah tertentu. *Flap* yang digunakan dalam pengaturan ini termasuk *flap* kulit (*Z-plasty* dengan *flap* kemajuan VY, *flap* rotasi, *flap* transposisi, *Dufourmentel rhombic flap* [LLL *transposition*]), *flap* perforator (*flap* paha anterolateral, *flap* perforator arteri glutealis superior atau inferior), dan dalam kasus eksisi luas, *split-skin graft* direkomendasikan. Vulvektomi superfisial dengan *split-skin graft* menawarkan hasil yang baik dalam hal kualitas hidup dan fungsi seksual, terutama pada pasien dengan lesi posterolateral dan klitoris.<sup>12</sup>

## 2. Ablasi Laser

Ablasi laser dapat diterima untuk pengobatan vH-SIL ketika kanker tidak dicurigai. Metode ini dapat digunakan untuk lesi tunggal, multifokal, atau konfluen, meskipun risiko kekambuhan mungkin lebih tinggi dibandingkan dengan eksisi. Kepadatan daya yang sesuai (750–1250 W/cm<sup>2</sup>) sangat penting untuk menghindari cedera koagulasi yang dalam. Kolposkopi memfasilitasi penggambaran batas lesi, dan penggunaan mikromanipulator atau *hand piece* dengan pengukur kedalaman memungkinkan penerapan kepadatan daya tinggi tanpa pengaburan yang tidak disengaja. Seperti halnya eksisi, margin 0,5-1 cm dari kulit yang tampak normal harus dirawat. Berbeda dengan penerapannya pada kutil kelamin, ketika ablasi superfisial dapat diterima, perawatan laser vH-SIL memerlukan penghancuran sel melalui seluruh ketebalan epitel.

Pada daerah yang ditumbuhi rambut, prosedur laser harus mengikis folikel rambut, yang dapat mengandung vH-SIL dan meluas ke lemak subkutan sejauh 3 mm atau lebih. Akibatnya, lesi vH-SIL vulva besar di atas area yang ditumbuhi rambut mungkin lebih disukai diobati dengan eksisi bedah. Ablasi pada kulit yang tidak memiliki rambut harus meluas melalui dermis

(sampai 2 mm). Pada prinsipnya, terapi laser CO<sub>2</sub> hanya boleh diterapkan pada kulit yang tidak berbulu (dengan kedalaman penetrasi superfisial 2 mm). Salah satu kelemahan ablasi laser adalah menyebabkan nyeri pasca operasi dan membutuhkan manajemen perawatan luka yang lebih lama daripada operasi.<sup>7,13</sup>

### 3. Terapi Medis

Uji coba terkontrol secara acak telah menunjukkan bahwa aplikasi topikal imiquimod 5% efektif untuk pengobatan vH-SIL, meskipun tidak disetujui oleh *US Food and Drug Administration* (FDA) untuk tujuan ini. Regimen ini disarankan dengan aplikasi tiga kali seminggu ke daerah yang terkena selama 12-20 minggu, dengan penilaian kolposkopi pada interval 4-6 minggu selama pengobatan. Lesi yang tersisa memerlukan perawatan bedah. Eritema dan nyeri vulva dapat membatasi penggunaan. Pengalaman penggunaan imiquimod pada pasien immunosupresi terbatas, karena diyakini bekerja melalui imunomodulator lokal, sehingga mungkin efektivitasnya menurun pada wanita yang mengalami gangguan kekebalan. Krim cidofovir topikal dan krim 5-fluorourasil telah diuji dalam uji klinis dengan berbagai tingkat kemanjuran.<sup>13,14</sup>

### 4. Aspirasi bedah ultrasonik kavitron (CUSA)

CUSA adalah teknik yang lebih baru dan terdiri dari alat genggam bergetar dengan irigasi dan aspirator terpisah. Metode ini menghasilkan gelombang ultrasonik yang memecah jaringan yang sakit di dermis retikuler yang kemudian disedot keluar melalui aspirator. Penargetan selektif dari jaringan yang sakit ini menyisihkan jaringan sehat di sekitarnya dan menyediakan sampel yang dapat dikirim untuk pemeriksaan histologis.<sup>12</sup>

CUSA telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam

beberapa penelitian, termasuk uji klinis acak oleh Von Gruenigen dkk.<sup>16</sup>, yang dibandingkan dengan terapi laser CO<sub>2</sub>. Dalam uji klinis tersebut, usia yang lebih muda ( $p < 0,01$ ) dan perokok saat ini ( $p = 0,01$ ) dimana faktor-faktor tersebut berhubungan dengan kekambuhan. Tingkat kekambuhan satu tahun serupa (berkisar dari 22% -35%) telah dilaporkan untuk dua teknik. Dalam penelitiannya, pasien dalam kelompok CUSA memiliki efek samping pasca-prosedural yang secara signifikan lebih sedikit dan jaringan parut yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok laser. Meskipun demikian, tinjauan Cochrane tahun 2014 menyimpulkan bahwa uji coba tersebut tidak memiliki kekuatan statistik dan akibatnya pedoman atau rekomendasi definitif untuk praktik klinis tidak dapat dibuat.<sup>17</sup> Miller dkk. menunjukkan dalam penelitian retrospektif bahwa kekambuhan secara signifikan lebih sering untuk VIN yang melibatkan jaringan bantalan rambut ( $p = 0,04$ ). Perawatan ini, seperti laser, tidak boleh digunakan pada jaringan yang mengandung rambut.<sup>18</sup>

### ***Follow-up dan Monitoring***

Tingkat kekambuhan setelah pengobatan berkisar dari 9% sampai 50% dengan semua regimen pengobatan dan lebih tinggi dengan margin eksisi positif, dan lebih rendah pada pasien yang dirawat dengan pembedahan. Tingkat kekambuhan yang lebih tinggi juga terlihat dengan beberapa lesi. Tindak lanjut telah dilakukan terbatas pada sebagian besar penelitian, dan wanita dengan vH-SIL berada pada risiko penyakit berulang dan kanker vulva sepanjang hidup mereka. Nilai pemeriksaan vulva dan kunjungan pemeriksaan serial dalam mendeteksi kekambuhan belum terbukti, tetapi keduanya dikatakan baik. Mengingat tingkat perkembangan yang relatif lambat, wanita

dengan respon sembuh sempurna terhadap terapi dan tidak ada lesi baru pada kunjungan, dijadwalkan 6 bulan dan 12 bulan setelah pengobatan awal harus dipantau dengan inspeksi visual vulva setiap tahun sesudahnya.<sup>14</sup>

## **LESI PRAKANKER INTRAEPITEL ANAL DAN PERIANAL**

### **Definisi**

Anal dan perianal intraepithelial neoplasia (AIN/PAIN) adalah lesi premaligna di daerah anus dan sekitarnya yang secara klinis dapat berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa anus.<sup>7</sup> Istilah lesi prakanker, leukoplakia, penyakit Bowen, dan papulosis bowenoid telah digantikan oleh istilah neoplasia intraepitel anal dan perianal (AIN, PAIN) berdasarkan klasifikasi histomorfologi saja. Mirip dengan neoplasia intraepitel lain yang mempengaruhi situs lain, CIN, VIN, VAIN, dan neoplasia intraepitel penis (PeIN), tiga tingkat displasia dapat dibedakan:<sup>19</sup>

- a. AIN/PAIN I: displasia ringan pada sepertiga bagian bawah epidermis
- b. AIN/PAIN II: displasia sedang pada sepertiga bagian bawah dan tengah epidermis
- c. AIN/PAIN III: displasia derajat tinggi yang mengenai seluruh epidermis

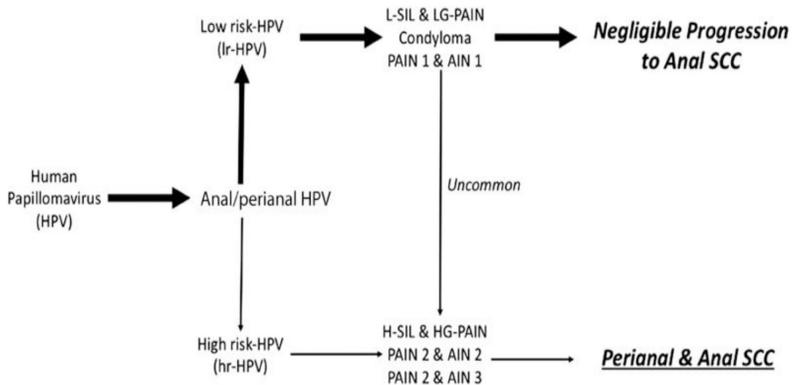
Lesi AIN dan PAIN derajat I dan II dapat sembuh secara spontan atau bertransisi menjadi AIN/PAIN III (sebelumnya disebut karsinoma in situ) dan akhirnya berkembang menjadi karsinoma invasif. Karsinoma invasif lebih sering terjadi pada pasien *immunocompromised*. Semua tingkat AIN/PAIN umumnya terkait dengan HPV. AIN berhubungan dengan tipe HPV tingkat tinggi, yang paling sering terlibat adalah HPV tipe 16, 18, 31, 33. Jenis utama yang terkait dengan AIN/PAIN I-II adalah HPV 6 dan

HPV 11, yaitu jenis yang biasanya terkait dengan kondiloma. Lesi AIN/PAIN III biasanya berhubungan dengan virus onkogenik HPV16 dan HPV18.<sup>20</sup>

### **Etiologi dan Faktor Risiko**

HPV adalah virus yang paling sering menjadi agen penyebab dari penyakit menular seksual (PMS) di seluruh dunia. Sebagian besar kasus tidak memiliki gejala pada saluran anogenital atau lesi anogenital yang sembuh sendiri. Terdapat 150 genotipe HPV yang telah diidentifikasi. Empat puluh genotype dari HPV telah dilaporkan dapat menginfeksi organ anogenital. Faktor risiko penting termasuk koinfeksi (virus herpes simpleks, *human immunodeficiency virus*), penggunaan obat immunosupresan, kehidupan seks (hubungan anal pasif, pergaulan bebas), dan penyalahgunaan nikotin. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, palpasi (keras), dan eksisi dengan analisis histologis.

Subtipe HPV dikategorikan sebagai risiko rendah atau tinggi menurut kecenderungannya untuk berkembang menjadi lesi intraepitel skuamosa (SIL). SIL juga dikelompokkan menjadi SIL tingkat rendah atau tinggi (LG-SIL dan HG-SIL) berdasarkan potensi onkogeniknya untuk berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa anal (SCC). LG-SIL relatif tidak berbahaya. HG-SIL dapat berkembang menjadi SCC anal pada sebagian kecil kasus. Namun, 90% dari SCC dubur disebabkan oleh infeksi HPV.



**Gambar 6.** Tinjauan tentang sejarah alami infeksi HPV pada AIN/ PAIN<sup>21</sup>

Perhatikan bahwa kondiloma dan neoplasia intraepitel 1 (neoplasia intraepitel perianal [PAIN1] dan neoplasia intraepitel anus [AIN 1]) dianggap risiko onkogenik rendah (lesi intraepitel skuamosa derajat rendah [LG-SIL]) dan merupakan hasil yang lebih umum (panah tebal ). Singkatan: SCC, karsinoma sel skuamosa.

### Patofisiologi

Empat puluh sub tipe HPV yang diketahui menginfeksi daerah anogenital manusia dikelompokkan menurut kecenderungan onkogeniknya. HPV genotipe 6 dan 11 memiliki risiko rendah, dan memproduksi sebagian besar LG-SIL. Infeksi HPV risiko tinggi yang persisten dikaitkan dengan HG-SIL. Genotipe 16 dan 18 adalah salah satu prekursor SCC yang paling umum. Dalam satu seri studi, genotipe 16 ditemukan pada 81% SCC, dan genotipe 18 ditemukan pada 4% SCC.<sup>22</sup>

HPV ditularkan melalui kontak langsung dengan mukosa

atau kulit yang terinfeksi. Virus ini kemudian menyerang sel-sel lapisan basal epidermis melalui mikroabrasi. Pada tingkat anogenital, infeksi terjadi hampir secara eksklusif selama hubungan seksual, tetapi pada akhirnya dapat ditularkan melalui berbagi mainan seks atau barang serupa. Penggunaan kondom secara teratur dan tepat tidak mencapai perlindungan lengkap terhadap infeksi. HPV dapat ditularkan melalui kontak dengan area yang tidak terlindungi seperti vulva atau skrotum. Kebanyakan pasien tidak menggunakan kondom dari awal sampai akhir kontak seksual mereka. Mikrolesi di anus diperburuk oleh gesekan, kebersihan yang berlebihan, dan saat buang air besar. Respon imun normal biasanya menghancurkan virus HPV yang bertahan dan terintegrasi dalam DNA inang ketika kekebalan seluler gagal. Virus terintegrasi hadir di lebih dari 80 hingga 90% SIL dan SCC. Baik kanalis anal maupun servikal berkembang dari membran kloaka. Fusi jaringan endodermal dan ektodermal menghasilkan sambungan skuamokolumnar masing-masing. Perubahan metaplastik normal dan perubahan displastik abnormal yang terkait dengan infeksi HPV dapat terjadi di kedua area.<sup>21</sup>

## **Diagnosis**

### **1. Presentasi Klinis**

Pasien dengan AIN banyak yang tidak menunjukkan gejala namun menunjukkan pertumbuhan perianal yang mengkhawatirkan. Pruritus adalah keluhan yang umum. Nyeri dan perdarahan dapat muncul pada lesi yang lebih besar dan berbau busuk. Anamnesa klinis yang tepat mencakup praktik seksual, kebiasaan profilaksis, dan riwayat penyakit menular seksual lain serta semua elemen lain dari riwayat medis lengkap. Pemeriksaan terfokus pada semua zona anogenital diperlukan

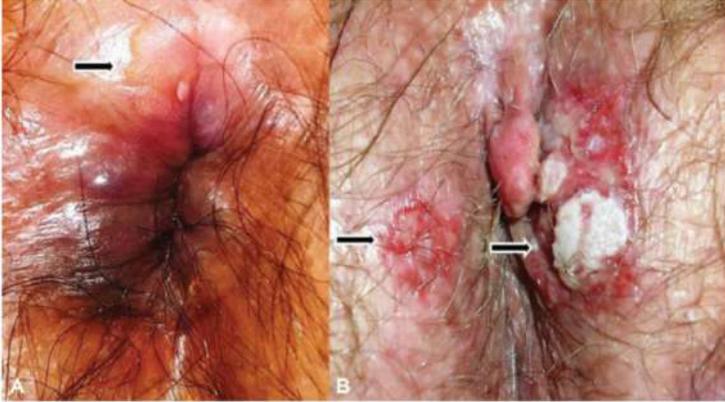
termasuk proktoskopi oleh penyedia yang berkualifikasi.<sup>19,21,23</sup>

Inspeksi dan palpasi merupakan komponen penting pada penegakan diagnosis secara klinis. Perubahan pada warna, adanya masa, indurasi yang nyeri, atau adanya ulkus harus diperhatikan. Varian verukosa mirip temuan klinis pada kondiloma akuminata, perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut bila ditemukan klinis kondiloma pada individu yang risiko tinggi.<sup>21</sup>

**Tabel 1.** Deskripsi empat bentuk PAIN berdasarkan Kreuter's<sup>21</sup>

Tanda Perianal Intraepitelial Neoplasia (PAIN)		
Kelas	Denominasi	Karakteristik
I	Papulosis Bowenoid	Bentuk dari H-SIL yang ditandai dengan peningkatan dan papul berbatas tegas berwarna cokelat atau <i>violaceous</i>
II	Eritroplastik	Plak eritematosa yang sama dengan eritroplasia <i>Queyrat's</i>
III	Leukoplastik	Lesi yang datar, berbatas tegas, dan puntat
IV	Verukosa	Ditandai dengan satu atau lebih lesi eksofitik dengan permukaan hiperkeratotik

Inspeksi klinis umumnya cukup untuk mendiagnosis kondiloma perianal. Biopsi tidak diperlukan tetapi dapat membantu bila diagnosis diragukan. Kurangnya respons terhadap pengobatan medis, peningkatan ukuran lesi yang cepat, atau kecurigaan keganasan juga merupakan indikasi yang valid untuk biopsi eksisi.



**Gambar 7.** (A) PAIN 3 varian leukoplastik, (B) PAIN 3 varian eritroplastik/verukosa <sup>21</sup>

## 2. Biopsi dan Pemeriksaan Sitologi

Banyak pusat di seluruh dunia menggunakan anoskopi resolusi tinggi (HRA) sebagai tambahan untuk inspeksi dan pemeriksaan dubur. Biopsi formal dapat dilakukan melalui anoskopi konvensional atau anoskopi resolusi tinggi (HRA), dan biasanya akan menyediakan jaringan yang cukup untuk evaluasi mikroskopis untuk menentukan keberadaan LSIL atau HSIL. Keuntungan dari biopsi jaringan adalah menyediakan lebih banyak arsitektur dan, dalam beberapa kasus, memungkinkan diagnosis yang lebih definitif dibandingkan dengan sitologi saja. HRA berguna dalam deteksi dini HG-SIL endo dan perianal. Metode ini dapat memandu biopsi selektif dan dalam diagnosis awal SCC mikroinvasif. Pembesaran HRA adalah teknik pelengkap untuk pemeriksaan klinis yang tepat—terutama jika diagnosis diragukan pada individu yang berisiko tinggi. HRA perianal membantu membedakan antara lesi yang halus, sering menyebar, dan yang sulit dibedakan dari perubahan kulit jinak.<sup>19,21,23</sup>

Prosedur ini membutuhkan aplikasi topikal asam asetat 5%. Penting untuk diketahui bahwa tidak semua area *acetowhite* adalah PAIN. LG-SIL bisa datar atau sedikit terangkat, putih pucat atau berkulit, dan mungkin memiliki pola vaskular unik yang disebut sebagai pembuluh darah berkulit. Perubahan vaskular belang-belang atau mosaik jarang terjadi, namun adanya perubahan tersebut menunjukkan HG-SIL. Perbedaan antara LG-SIL dan HG-SIL membutuhkan biopsi dan konfirmasi histologis. Larutan yodium Lugol tidak berguna dalam pengaturan epitel berkeratin. Ini tidak digunakan dalam diagnosis PAIN.<sup>23</sup>

Diagnosis AIN/PAIN dibuat dari sitologi atau biopsi selama pemeriksaan rutin. Sitologi anal dapat dilakukan dipelayanan kesehatan perawatan primer, menggunakan *swab*. Jika skrining positif untuk HSIL atau LSIL, maka pasien harus dirujuk untuk biopsi formal. Studi yang meneliti sensitivitas dan spesifisitas sitologi anal bervariasi. Sensitivitas yang dilaporkan dari sitologi anal untuk mendeteksi AIN tingkat apapun berkisar antara 47-90%, dengan peningkatan sensitivitas untuk penyakit tingkat tinggi atau area penyakit yang lebih luas. Spesifisitas untuk sitologi anal lebih rendah, dengan kisaran 32-60%.<sup>20,23</sup>

## Tatalaksana

Semua SIL dapat diobati dengan cara yang sama terlepas dari derajat displasinya. Terapi yang diberikan sendiri termasuk krim imiquimod, fluorouracil (5-FU), *sinecatechin*, dan cidofovir. Terapi medikamentosa memiliki keuntungan dari kesesuaian untuk penggunaan rawat jalan serta untuk penyakit multifokal. Perawatan topikal yang diberikan oleh dokter meliputi 90% asam trikloroasetat (TCA), podofilin/podofilotoksin, dan interferon intralesi. Pilihan tambahan termasuk krioterapi, koagulasi inframerah, elektrokauter, dan operasi reseksi.<sup>20,22</sup>

Eksisi bedah lebih disukai di masa lalu sebelum tersedianya terapi lokal dan bertarget. Terdapat sedikit perdebatan bahwa AIN dapat berkembang menjadi kanker anus, tetapi waktu dan pengobatan yang optimal tidak standar. Pilihan manajemen sering dipisahkan menjadi pengawasan (*watchful waiting*), atau strategi intervensi yang lebih agresif. Literatur saat ini tidak memiliki studi acak utama dan sebagian besar data yang mendukung berasal dari institusi tunggal, seri kasus kontrol atau laporan kasus. Pilihan pengobatan untuk lesi tingkat rendah atau tinggi termasuk eksisi, fulgurasi, terapi laser, atau perawatan topikal seperti asam trikloroasetat (TCA), imiquimod atau 5-fluorouracil (5-FU). Mengingat beragam perawatan dan literatur yang berkembang, spesialis dengan keahlian di AIN harus menjadi orang yang memberikan perawatan untuk pasien ini.<sup>19,23</sup>

Di masa lalu, eksisi bedah adalah pengobatan pilihan untuk sebagian besar dokter. Meskipun pengobatan agresif ini, pasien masih dapat mengalami kekambuhan, sementara prosedur berulang meningkatkan risiko stenosis atau inkontinensia tinja, terutama pada pasien dengan lesi yang melingkar. Kasus kekambuhan atau eksisi tidak lengkap terjadi lebih sering pada pasien dengan lesi multifokal atau mereka dengan beban penyakit yang signifikan. Tingkat kekambuhan yang dilaporkan setelah eksisi lokal luas dalam literatur memiliki kisaran yang besar, antara 9-63%. Mengingat temuan ini, beberapa telah menyarankan pengawasan lesi berisiko tinggi; kemoradioterapi setelah perkembangan kanker dubur akan menjadi pengobatan yang optimal. Tidak ada penelitian yang membandingkan morbiditas atau mortalitas dari 2 strategi ini yang telah dilakukan.<sup>21,23</sup>

Fulgurasi dengan elektrokauter dapat dilakukan selama

HRA atau anoskopi. Studi awal menunjukkan hasil yang menguntungkan tanpa kekambuhan penyakit untuk pasien HIV-negatif dengan AIN tingkat tinggi. Tingkat kekambuhan untuk pasien HIV-positif, bagaimanapun, adalah 80% pada 2 tahun tindak lanjut. Penelitian selanjutnya menemukan bahwa sepertiga pasien HIV-positif memiliki respons lengkap terhadap fulgurasi, dengan sepertiga lainnya memiliki respons parsial, dan sisanya tidak ada respons. Tingkat kekambuhan mereka pada 30 bulan adalah 25% dan responnya tergantung pada jumlah fulgurasi.<sup>23</sup>

Koagulasi inframerah atau laser dapat menawarkan pengobatan AIN/PAIN dengan menurunkan morbiditas. Inframerah dan koagulasi laser terutama menargetkan lesi superfisial dengan penetrasi terbatas pada jaringan yang lebih dalam, memungkinkan pasien untuk kembali ke aktivitas sehari-hari lebih cepat dibandingkan dengan fulgurasi. Meskipun demikian, perawatan ini tidak disetujui FDA, tetapi studi pendahuluan menunjukkan beberapa manfaat. Data retrospektif menunjukkan bahwa pasien yang diikuti secara serial dan diobati dengan koagulasi inframerah, tidak berkembang menjadi kanker dubur; kekambuhan AIN tetap menjadi perhatian, bagaimanapun, terutama pada pasien HIV-positif. Tingkat kekambuhan untuk pasien HIV-positif adalah 61% pada 1 tahun, dibandingkan dengan 38% pada pasien HIV-negatif. Secara keseluruhan, pengobatan ini bisa efektif, tetapi lebih banyak data prospektif dan standarisasi diperlukan.<sup>7,19</sup>

Terapi topikal menawarkan alternatif untuk prosedur yang lebih invasif. Agen topikal utama adalah TCA, imiquimod, dan 5-FU. TCA memiliki profil keamanan yang baik dengan sedikit efek samping utama. Ini dapat diterapkan selama pemeriksaan, dan ditoleransi dengan baik. Studi retrospektif menunjukkan

bahwa TCA dapat menginduksi pembersihan AIN/PAIN derajat tinggi pada 71-79% pasien, tetapi mungkin tidak efektif untuk penyakit yang luas atau besar. 5-FU adalah agen kemoterapi yang menghambat sintesis DNA dan, bila dioleskan, dapat membersihkan AIN/PAIN. Tingkat keberhasilannya bervariasi, tetapi data prospektif menunjukkan *clearance* lengkap 90%, dengan tingkat kekambuhan 50% pada 6 bulan. Efek samping termasuk hipopigmentasi atau iritasi kulit. Imiquimod adalah modulator imun sintetik yang meningkatkan sistem imun bawaan pasien untuk memasukkan aktivitas antivirus. Pada pasien HIV-positif, imiquimod telah terbukti menurunkan lesi berisiko tinggi menjadi lesi berisiko rendah dalam uji coba secara acak, dan 61% pasien dalam penelitian acak tidak memiliki lesi tingkat tinggi dengan pengobatan imiquimod.<sup>19,20,23</sup>

Kombinasi prosedur topikal dan invasif dapat menawarkan manfaat terbaik untuk pengobatan AIN. Di satu pusat tunggal yang besar, 248 pasien diikuti dengan pemeriksaan dan prosedur ablatif serial di bawah HRA dan perawatan topikal tambahan. Para penulis mampu menunjukkan 80% pembersihan displasia tingkat tinggi, dan hanya 1,2% dari pasien yang mengembangkan kanker anus.<sup>23</sup>

## **LESI PRAKANKER INTRAEPITEL PENIS**

### **Definisi**

Neoplasia intraepitel penis (PeIN) adalah lesi prekursor karsinoma sel skuamosa invasif dan sekarang menggantikan terminologi yang digunakan sebelumnya termasuk *Erythroplasia of Queyrat*, karsinoma sel skuamosa in-situ, penyakit Bowen dan papulosis Bowenoid. Tidak seperti situs organ lain, PeIN disarankan tidak dinilai pada tingkat displasia. Pada tahun 2016, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasi ulang PeIN

untuk menggabungkan dua jalur terpisah dari karsinogenesis penis berdasarkan hubungan dengan HPV. Klasifikasi ini juga berlaku untuk SCC penis invasif.<sup>4,24,25</sup> Sebuah sistem reklasifikasi berdasarkan morfologi sel, diferensiasi skuamosa dan patogenesis telah disarankan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). PeIN dikategorikan menjadi dua subtype; PeIN berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi.<sup>26</sup>

- a. Diferensiasi PeIN ditandai oleh sel-sel atipikal yang terbatas pada lapisan basal dan parabasal epitel (PeIN 1) dan kadang-kadang terputus dan sering dikaitkan dengan hiperplasia skuamosa dan liken sklerosus yang mendasarinya.
- b. PeIN yang tidak berdiferensiasi didefinisikan oleh adanya atipia yang melibatkan setidaknya dua pertiga dari seluruh lapisan epitel, dengan sel diskeratosis, parakeratosis dan disorganisasi arsitektur epidermis. Lesi ini sangat terkait dengan infeksi HPV onkogenik dan sesuai dengan lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi yang juga dikenal sebagai PeIN 3 atau CIS ketebalan penuh.

Kedua kategori PeIN menunjukkan karakteristik morfologi yang berbeda. PeIN yang tidak berdiferensiasi mencakup subtype basaloid dan kutil. Subtype ini menunjukkan fitur atipikal yang jelas dan dapat dibedakan dengan relatif mudah dari latar belakang epitel skuamosa jinak. PeIN yang dibedakan hanya menampilkan atipia seluler dan arsitektural yang halus sehingga membuat identifikasi menjadi sulit. Secara umum, PeIN yang berdiferensiasi dikaitkan dengan karsinoma berdiferensiasi baik yang tidak terkait dengan HPV seperti SCC tipe biasa dan verukosa sementara PeIN yang tidak berdiferensiasi lebih sering terlihat pada subtype invasif berkutil dan basaloid.<sup>24,26</sup>

Lesi premalignant pada penis bisa sulit dibedakan dari

penyakit kulit jinak lainnya dan memiliki riwayat alami yang tidak pasti. Kecenderungan untuk presentasi yang tertunda, seringkali dengan riwayat manajemen diri jangka panjang, atau pengobatan yang tidak berhasil, dapat menyebabkan perkembangan menjadi karsinoma invasif, yang membutuhkan pembedahan yang lebih luas. Diagnosis dini yang akurat dan pengobatan sebelum invasi memberikan pendekatan terbaik untuk pengelolaan lesi ini.<sup>24</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi WHO untuk PeIN<sup>25</sup>

PeIN dan Invasif SCC Penis Berdasarkan Klasifikasi WHO 2016	
Berhubungan dengan HPV	Tidak berhubungan dengan HPV
PEIN	
<i>Undifferentiated</i> Warty Basaloid Warty-Basaloid	<i>Differentiated</i>
SCC	
Warty Carcinoma Basaloid Carcinoma Warty-Basaloid Carcinoma Clear cell Carcinoma	Verukosa tipe biasanya (karsinoma cuniculatum) Karsinoma papiler Karsinoma pseudohiperplastik Karsinoma Pseudoglandular Karsinoma Sarkomatoid Karsinoma campuran

## Epidemiologi

Lesi penis premaligna atau PeIN mendahului perkembangan kanker penis hingga 30% kasus, oleh karena itu pengenalan dan pengobatan dini sangat penting untuk mengurangi risiko perkembangan penyakit invasif. SCC penis sendiri merupakan

keganasan yang relatif jarang terjadi, dengan sekitar 500 kasus baru per tahun, dan data dari beberapa laporan menunjukkan peningkatan yang stabil dari tahun ke tahun. Sebagian besar kanker penis dan neoplasia intraepitel penis dikaitkan dengan infeksi DNA HPV (terutama HPV16), menekankan kemungkinan manfaat vaksinasi HPV pada pria dan anak laki-laki.<sup>27</sup>

### **Faktor Risiko**

Terdapat sejumlah faktor risiko yang terkenal untuk perkembangan kanker penis dan lesi prakanker, termasuk infeksi HPV, lichen sclerosus (LS), keadaan tidak disunat, phimosis, peradangan kronis, immunosupresi dan merokok. Terlepas dari HPV dan LS, yang telah diselidiki secara khusus untuk perannya dalam prakeganasan, sebagian besar faktor hanya diselidiki untuk hubungannya dengan keganasan invasif.<sup>26</sup>

Imunosupresi, khususnya pada populasi HIV dan AIDS, meningkatkan risiko relatif kanker penis, serta menyebabkan usia yang lebih muda saat muncul pertama kali. Merokok telah dikaitkan dengan risiko empat hingga lima kali lipat terkena kanker penis invasif. Asosiasi ini ditemukan tergantung dosis dan independen dari phimosis yang muncul bersama. Peran sunat dalam pencegahan kanker penis masih kontroversial. Sebuah tinjauan sistematis dari sunat laki-laki dan kanker penis menemukan efek perlindungan yang kuat dari sunat masa kanak-kanak/remaja pada kanker penis invasif. Empat studi dalam tinjauan sistematis yang sama menemukan hubungan yang kuat antara kehadiran phimosis dan kanker invasif. Teori hubungan antara keadaan tidak disunat dan adanya phimosis dengan kanker penis adalah bahwa peradangan kronis yang disebabkan oleh kebersihan yang buruk.

Tidak ada bukti untuk peran karsinogenik dari smegma,

namun, kemungkinan besar berkontribusi pada peradangan kronis. Terdapat juga bukti bahwa sunat mengurangi kejadian infeksi HPV dan HIV, yang merupakan faktor risiko kanker penis. HPV adalah faktor risiko yang paling banyak dipelajari untuk kanker penis dengan DNA HPV terdeteksi pada hingga 50% tumor, dan faktor risiko terpenting untuk infeksi HPV adalah peningkatan jumlah pasangan seksual. Enam puluh persen adalah HPV sub tipe 16 dan 13% sub tipe 18. Oleh karena itu, infeksi HPV dibagi lagi menjadi sub tipe 'berisiko tinggi' 16 dan 18 dan sub tipe 'berisiko rendah' yang kurang umum termasuk 6 dan 11.<sup>24</sup> Dermatosis seperti liken sklerosus dan lesi seperti *cutaneous penile horn* memiliki hubungan dengan kanker penis.<sup>26</sup>

## Diagnosis

Setiap lesi premalignan yang dicurigai pada penis harus dibiopsi untuk memastikan diagnosis dan menyingkirkan penyakit invasif atau dermatosis penis jinak lainnya. Biopsi dan sediaan jaringan idealnya harus berupa sayatan ketebalan penuh dari area lesi yang representatif atau biopsi eksisi jika memungkinkan. Eksisi relatif mudah dengan lesi kulit khatan dan batang tubuh seperti penyakit bowen atau papulosis bowenoid; namun, eksisi lengkap dari area glans yang luas mungkin tidak dapat dilakukan karena potensi kerusakan. Studi menyarankan bahwa lesi ini memiliki biopsi sayatan yang luas karena mereka memiliki kecenderungan untuk berada di bawah tahap dan kehalusan arsitektur mungkin tidak tampak jelas pada biopsi atau goresan yang lebih kecil.<sup>26,28</sup>

Saat menilai penis, sebaiknya pewarnaan kulit genital dengan swab yang direndam dalam asam asetat 5% selama beberapa menit sebelum penilaian. Metode ini dapat menimbulkan apa yang disebut reaksi *aceto-white* dari setiap epitel abnormal. Harus dinyatakan bahwa reaksi *aceto-white*

tidak spesifik untuk premalignan. Mayoritas reaksi *aceto-white* disebabkan oleh perubahan atau peradangan terkait HPV. Pewarnaan dapat memungkinkan penargetan yang lebih tepat dari biopsi apa pun dan juga dapat mengungkapkan lesi yang lebih luas daripada yang diperkirakan sebelumnya.

Selain itu, semua pasien dengan penyakit in situ yang dikonfirmasi harus menjalani sunat jika belum dilakukan sebagai bagian dari pengobatan. Sunat dapat menghilangkan situs displasia potensial dan memungkinkan pasien dan dokter untuk memeriksa kelenjar dengan mudah.<sup>24,28</sup>

## Presentasi Klinis

### a. Eritroplasia Queyrat (EQ)

Lesi yang timbul dari permukaan epitel tidak berkeratin pada genitalia, seperti preputium bagian dalam dan glans, disebut EQ. Lesi EQ biasanya tidak nyeri (tetapi dapat terjadi nyeri spontan atau dispareunia), bercak atau plak yang sedikit meninggi, yang memiliki tampilan halus, seperti beludru, merah cerah. Sebagian besar terjadi pada pria yang tidak disunat. Diagnosis banding meliputi psoriasis, balanitis Zoon, liken sklerosus dan liken planus erosif. HPV-16 diekspresikan hingga 90% dari kasus ini, dengan risiko transformasi SCC diperkirakan setinggi 30%.<sup>29</sup>



**Gambar 8.**  
Eritroplasia Queyrat<sup>26</sup>

b. Penyakit Bowen pada Penis

*Bowen Disease of Penile* (BDP) terutama mempengaruhi kulit batang penis yang mengalami keratinisasi tetapi juga dapat terlihat di daerah inguinal dan suprapubik. Lesi (seperti penyakit Bowen ekstrasgenital) cenderung asimtomatik, soliter, berbatas tegas, bersisik, plak merah kusam, dengan area krusta. Diagnosis bandingnya meliputi psoriasis dan penyakit Paget ekstramammae. BDP dapat berpigmen dan meniru papiloma sel basal berpigmen atau karsinoma sel basal dan melanoma. HPV-16 diekspresikan pada sekitar 80% kasus penyakit Bowen, dengan risiko transformasi menjadi SCC invasif sekitar 5%.<sup>26</sup>



**Gambar 9.** Penyakit Bowen (*Bowen Penile Disease*)<sup>26</sup>

c. Papulosis Bowenoid

Papulosis Bowenoid (BP) adalah kondisi yang terjadi pada pria yang aktif secara seksual, biasanya pada dekade ketiga kehidupan mereka. BP hampir secara universal dikaitkan dengan HPV. Lesi terutama terjadi pada batang penis, meskipun kadang-kadang juga dapat timbul pada glans dan kulup. Lesi ini

biasanya papula multipel, cokelat atau merah, beludru, makula atau berkutil yang dapat bergabung membentuk plak yang lebih besar. Mereka dapat menyebabkan pruritus, ketidaknyamanan dan dispareunia. Displasia BP biasanya bersifat jinak, dengan transformasi keganasan pada kurang dari 1% kasus, terutama pada pasien dengan gangguan sistem imun.<sup>26</sup>



**Gambar 10.** Bowenoid Papulosis.<sup>26</sup>

d. Kondiloma raksasa

Kondiloma raksasa (*Giant Condyloma/GC*) juga dikenal sebagai kondiloma ganas raksasa, karsinoma verukosa dan karsinoma seperti kondiloma. Lesi adalah pertumbuhan kutil dan eksofitik yang tumbuh lambat, yang tidak hanya mempengaruhi penis tetapi juga daerah anogenital. GC biasanya terjadi pada pria yang tidak disunat yang aktif secara seksual dalam dekade ketiga mereka, meskipun secara histologis penampilannya jinak, tetapi mungkin berperilaku ganas, menyerang struktur yang berdekatan. Pada penis, GC terjadi di sekitar sulkus koronal dan frenulum, tetapi juga dapat ditemukan sebagai lesi datar

pada batang penis. Pertemuan lesi ini dapat menyebabkan perkembangan besar, eksofitik, pertumbuhan seperti kembang kol yang dikenal sebagai *giant condyloma acuminata* atau tumor Buschke-Lowenstein. Mereka kadang-kadang dapat meluas ke uretra anterior, tetapi perluasan uretra lebih proksimal ke dalam kandung kemih biasanya hanya terlihat pada pasien immunocompromised. Pemeriksaan sistoskopi diperlukan dengan dugaan keterlibatan uretra. GC menghadirkan risiko transformasi ganas menjadi SCC invasif, dilaporkan antara 30% dan 56%.<sup>26</sup>



**Gambar 11.** Kondiloma Raksasa<sup>24</sup>

#### e. Hiperplasia Verrukosa

Hiperplasia verrukosa tampak sebagai area mukosa pucat yang menebal tanpa nodularitas. Secara histologis terdapat hiperplasia epitel dengan pemanjangan rete ridges yang luas tanpa atypia sitologis. Ini dianggap sebagai lesi pramaligna yang mengarah ke karsinoma verukosa dan harus dieksisi dengan margin yang sempit.<sup>30</sup>

## **LESI PRAKANKER TIDAK TERKAIT HPV**

### **1. *Genital lichen sclerosus et atrophicus***

Merupakan kondisi pra-ganas non-HPV yang paling penting dan paling umum. Juga dikenal sebagai *balanitis xerotica obliterans*, proses inflamasi idiopatik, kronis, progresif ini sekarang lebih baik didefinisikan sebagai varian genital pria dari LS. Ini terutama mempengaruhi glans penis dan preputium pria yang tidak disunat, dan dalam kasus lanjut dapat melibatkan meatus uretra dan uretra anterior. Lesi klasik tampak pucat, plak atrofi, yang dapat menyatu dan sklerosa, menyebabkan phimosis dan stenosis meatus dan paling sering muncul pada pria di dekade ketiga dan keempat.<sup>26,30</sup>

LS adalah temuan sinkron umum pada pasien dengan kanker penis, dengan tingkat antara 28% dan 50%. SCC ditemukan pada 2,3% dari 522 pasien yang didiagnosis dengan LS. Dalam semua kasus displasia epitel dan LS ditemukan berdekatan dengan fokus tumor, menunjukkan kemungkinan perkembangan histologis dari peradangan kronis menjadi displasia dan akhirnya menjadi transformasi ganas. Meskipun pedoman Eropa menganggap LS sebagai kondisi prakanker, tidak ada konsensus yang disepakati tentang cara terbaik untuk *follow up* pasien ini.<sup>30</sup>

### **2. *Cutaneus Penile Horn***

Massa eksofitik, kerucut, keratotik yang langka ini muncul di area peradangan kronis. Sedikit yang diketahui tentang patogenesisnya, tetapi inflamasi preputial dan phimosis yang sudah berlangsung lama diketahui memainkan peran penting. Lesi ini memiliki risiko transformasi ganas menjadi verukosa derajat rendah atau SCC keratinisasi, dilaporkan pada sekitar 30% kasus.<sup>30</sup>

### **3. Leukoplakia**

Plak verukosa putih yang jarang ini dapat muncul pada permukaan mukosa. Lesi genital terjadi terutama pada glans atau kulup, dan secara klinis dapat menyerupai area LS. Mereka terjadi lebih sering pada pasien dengan diabetes, mungkin terkait dengan infeksi berulang dan kronis. Perubahan displastik telah dilaporkan pada 10-20% kasus.<sup>26,30</sup>

### **4. Balanitis pseudoepiteliomatosa, keratotik dan mika**

Kondisi idiopatik yang langka ini, terutama menyerang pria lanjut usia yang tidak disunat. Prepusium sering menjadi fimosis dan pasien mengalami lesi hiperkeratosis soliter, berbatas tegas, pada glans penis dengan gambaran berlapis (mika). Kadang-kadang lesi dapat terbentuk menjadi massa keratotik dan dapat berperilaku lebih seperti karsinoma verukosa. Kehadiran komponen nodular meningkatkan kemungkinan transformasi ganas menjadi SCC invasif, meskipun mengingat kelangkaan kondisi, risiko ini sulit untuk diukur.<sup>30</sup>

### **Tatalaksana**

Langkah pertama dalam manajemen adalah menawarkan pasien sunat. Perawatan setelahnya melibatkan penggunaan krioterapi, agen topikal dan juga operasi lebih lanjut dalam kasus yang refrakter atau jika penyakit berulang. Pasien juga dapat diobati dengan laser dan pengobatan fotodinamik. Ketika terapi lini pertama gagal eksisi bedah atau pelapisan ulang diperlukan. Respon terhadap pengobatan didasarkan pada tindak lanjut klinis dan hasil biopsi berulang jika diindikasikan secara klinis. Ada alasan kuat untuk menawarkan pasien dengan vaksinasi HPV pasca pajanan CIS terkait HPV.<sup>26,28,29</sup>

a. Penyunatan/Sirkumsisi

Sunat pada pria dikaitkan dengan penurunan risiko infeksi HPV penis. Pria dengan riwayat berganti-ganti pasangan seksual memiliki penurunan risiko kanker serviks pada pasangan wanita mereka saat ini. Pasien dengan lichen sclerosus lanjut disarankan untuk menjalani sunat karena dianggap secara universal sebagai obat untuk lichen sclerosus dan tindakan pencegahan untuk kanker penis invasif.<sup>26,28,30</sup>

b. Krioterapi

Krioterapi dengan nitrogen cair adalah modalitas pengobatan yang telah digunakan dan diterima untuk pengobatan oleh dermatologis untuk lesi epitel prakanker (dan ganas) selama beberapa dekade. Prosesnya bergantung pada pembentukan kristal es intraseluler dan ekstraseluler, yang menyebabkan gangguan pada membran sel dan kematian sel. Sebuah penelitian besar dari 299 pasien yang membandingkan krioterapi dengan kemoterapi topikal dengan 5-fluorouracil (5-FU) dan eksisi bedah untuk penyakit Bowen yang mempengaruhi pria dan wanita, terutama di lokasi ekstragenital, menunjukkan krioterapi memiliki risiko kekambuhan yang lebih besar (13,4%) bila dibandingkan dengan 5-FU (9%) dan eksisi bedah (5,5%) setelah 5 tahun *follow-up*. Oleh karena itu pemilihan kasus yang tepat dan pengalaman dengan masing-masing teknik diperlukan dalam penanganan pasien.<sup>29</sup>

c. 5-Fluorourasil

Dilaporkan sebagai pengobatan lini pertama yang paling umum digunakan, topikal 5% 5-FU (atau 5-fluoro-2,4(1H, 3H)-pyrimidinedione; rumus kimia C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) adalah analog pirimidin kemoterapi antimetabolit yang diterapkan ke daerah

yang terkena menurut rejimen yang berbeda tergantung pada klinisi dan konteks klinis. Seperti krioterapi, dermatologis memiliki pengalaman panjang modalitas ini dalam konteks penyakit ekstras genital: aktinik keratosis, penyakit Bowen, karsinoma sel basal. Sebuah penelitian terhadap 86 pasien selama periode 10 tahun, dengan CIS, di mana 42 pasien diobati dengan 5-FU sebagai pengobatan lini pertama telah menunjukkan 50 % tingkat respons lengkap.<sup>30,31</sup>

#### d. Imiquimod

Krim imiquimod 5% topikal dapat ditawarkan sebagai pilihan pengobatan untuk pasien dengan penyakit terkait HPV. Modalitas pengobatan ini diterapkan secara topikal selama 5 hari seminggu, untuk jangka waktu 4-6 minggu, dan kemudian diturunkan secara bertahap selama periode pengobatan. Sebuah studi uji coba terkontrol plasebo secara acak, *double blind*, pasien yang diobati dengan imiquimod untuk penyakit Bowen telah menunjukkan tingkat resolusi 73%. Sementara keberhasilan telah diklaim dalam sejumlah laporan kasus, dan seri kasus kecil, tidak ada data efikasi jangka panjang skala besar yang tersedia saat ini.<sup>4,26,30,31</sup>

#### e. Perawatan laser

Sebagai pilihan lini pertama, terapi laser menggunakan karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) atau *neodymium: yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG) telah digunakan dengan tingkat respons positif dan hasil estetika dan fungsional yang baik. Laser CO<sub>2</sub> menembus hingga kedalaman 2-2,5 mm dengan penyembuhan luka yang terjadi dalam waktu 3-4 minggu. Laser Nd:YAG biasanya tidak dapat digunakan untuk menyediakan jaringan untuk diagnosis histologis karena efek koagulasinya. Lesi yang lebih besar dapat

diobati menggunakan laser ini dengan masa penyembuhan 2-3 bulan dari lokasi ablasi.<sup>31</sup>

Kedua perawatan ditoleransi dengan baik, dengan pasien yang disetujui sebelum prosedur untuk nyeri ringan, perdarahan di tempat perawatan dan limfedema preputial pada pasien yang mempertahankan kulupnya.<sup>30,31</sup>

#### f. Terapi Fotodinamik

Teknik untuk pengobatan PeIN penis ini masih dalam evaluasi. Pertama, krim fotosensitisasi topikal yang mengandung bahan kimia seperti asam *delta-5-aminolevulinic* (ALA) dioleskan ke area yang terkena selama kurang lebih 3 jam. Bahan kimia secara istimewa diambil dan dipertahankan oleh sel-sel prakanker dan ganas. Area tersebut kemudian dirawat dengan penerangan dengan cahaya dari sumber yang tidak koheren, yang menyebabkan kematian sel fotoselektif dari sel yang peka. Sebuah penelitian kecil yang mengamati 10 pasien yang diobati dengan terapi fotodinamik (PDT) menemukan respons awal pada tujuh dari 10 pasien, empat dari 10 memiliki respons lengkap setelah rata-rata tindak lanjut 35 bulan, tetapi diperlukan antara dua dan delapan perlakuan (rata-rata dari empat perlakuan). Tiga dari 10 pasien memiliki kekambuhan persisten yang refrakter terhadap PDT, meskipun menariknya tidak ada pasien yang mengembangkan penyakit invasif. Penelitian lebih lanjut sedang dilakukan untuk teknik ini.<sup>26,30,31</sup>

### **Manajemen bedah CIS**

Ketika modalitas pengobatan medis telah gagal, perawatan bedah disarankan untuk pengelolaan penyakit. Intervensi bedah melibatkan eksisi radikal pada area yang terkena dengan margin yang memadai dikombinasikan dengan pencangkokan kulit split thickness untuk menutupi defek atau dengan pelapisan kembali

kelenjar total dan menerapkan cangkok kulit split ke korpus spongiosum. Ini dianjurkan untuk penyakit in situ yang sulit disembuhkan atau penyakit verukosa non-invasif.<sup>30</sup>

a. Glans Resurfacing Technique

Teknik ini melibatkan pengangkatan glans dan epitel subkoronal, jaringan subepitel hingga corpus spongiosum dari glans dan fascia Buck di sulkus koronal. Biopsi dalam dari korpus spongiosum yang mendasari diambil dari setiap kuadran untuk analisis bagian beku yang terpisah untuk memastikan tidak ada penyakit invasif, karena telah dilaporkan bahwa ada penyakit invasif hingga 40% kasus. graft kulit tebal kemudian dipanen dan ditempatkan di atas kelenjar gundul. Dalam sebuah laporan kecil dari 10 pasien yang diobati dengan total glans resurfacing untuk penyakit berulang, refrakter, atau luas, tidak ada pasien yang memiliki bukti kekambuhan penyakit setelah rata-rata tindak lanjut 30 bulan, dan lebih dari 80% aktif secara seksual dalam 3 bulan operasi.<sup>26,30,31</sup>

b. Partial Glans Resurfacing Technique

*Partial glans resurfacing* (PGR) juga telah digunakan sebagai pendekatan bedah utama untuk Glandular CIS. Teknik ini melibatkan prinsip yang sama seperti TGR, tetapi digunakan dalam kasus soliter, fokus lokal CIS yang mempengaruhi kurang dari 50% kelenjar. Pendekatan ini memiliki keuntungan melestarikan kulit glans normal, memungkinkan pelestarian yang lebih baik dari sensasi glans, dan mencapai penampilan akhir lebih dekat dengan glans asli. Pendekatan ini akan lebih menarik bagi pria yang lebih muda dan aktif secara seksual. Dalam serangkaian laporan pelapisan kembali sebagian dan total glans. primer, PGR dikaitkan dengan risiko margin bedah positif yang sangat tinggi (67%). Empat puluh persen dari kelompok

ini memerlukan intervensi bedah lebih lanjut, dan semuanya masih dapat menerima teknik pengawetan penis lebih lanjut, tanpa peningkatan risiko kekambuhan atau perkembangan berikutnya.<sup>26,28</sup>

### c. Bedah mikrografik Mohs

Pendekatan bedah alternatif adalah eksisi menggunakan bedah mikrografik Mohs. Ini melibatkan pengangkatan seluruh lesi dalam irisan tipis, dengan pemeriksaan histologis bersamaan untuk memastikan margin yang jelas secara mikroskopis. Sementara teknik ini memungkinkan pelestarian maksimal jaringan penis normal, itu sulit dan memakan waktu, membutuhkan ahli bedah dan ahli patologi yang terlatih dalam teknik ini untuk memastikan pembersihan onkologis yang memadai. Sebuah tinjauan baru-baru ini dari teknik ini melaporkan tingkat kekambuhan yang tinggi (32%), dan penyerapan serta penggunaan teknik ini di seluruh dunia sangat terbatas.<sup>28,30</sup>

**Tabel 3.** Pilihan Tatalaksana PeIN.<sup>30</sup>

Pilihan terapi	Tipe lesi
Kemoterapi topikal/ imunoterapi (5-Fluoruracil/imiquimod)	CIS, BP, dan PKMB ideal untuk lesi soliter, pasien imunokompeten
Laser (CO2 atau Nd:YAG)	CIS, BP, CA
Krioterapi	CIS, BP, CA
Terapi fotodinamik	CIS
Bedah eksisi: permukaan glans (parsial/ total), sirkumsisi, Mohs <i>micrographic surgery</i>	Semua tipe/ukuran lesi Lesi soliter yang mengenai <50% glans atau PGR
BP: Bowenoid papulosis, CA: Kondiloma Akuminata, CIS: karsinoma in situ, PKMB: <i>pseudoepitheliomatous keratotic micaceous balanitis</i> , PGR: <i>partial glans resurfacing</i>	

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Preinvasive Lesions of the Lower Genital Tract. In: Williams Gynecology [Internet]. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [cited 2022 Apr 4]. Available from: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1125289814](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1125289814)
2. Reich O, Regauer S, Marth C, Schmidt D, Horn L-C, Dannecker C, et al. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Oct;75(10):1018–20.
3. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017 Apr 11;12(1):19.
4. Joura E, Jenkins D, Guimera N. Chapter 14 - Vulvar, Penile, and Scrotal Human Papillomavirus and Non-Human Papillomavirus Cancer Pathways. In: Jenkins D, Bosch FX, editors. *Human Papillomavirus* [Internet]. Academic Press; 2020 [cited 2022 Apr 4]. p. 219–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144572000143>
5. Ayala M, Fatehi M. Vulvar Intraepithelial Neoplasia [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540982/>
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):264–8.
7. Yang EJ, Kong CS, Longacre TA. Vulvar and anal intraepithelial neoplasia: terminology, diagnosis, and ancillary studies. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(3):136–50.
8. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology (Phila).* 2016 Jun;48(4):291–302.
9. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450–61.
10. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjær SK, Verdoordt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017;141(6):1161–9.
11. Brinton LA, Thistle JE, Liao LM, Trabert B. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):298–304.

12. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavoué V, Body G, Levêque J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Nov 1;49(9):101801.
13. Pandey D, Mehta S. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. In: *Preventive Oncology for the Gynecologist.* Springer; 2019. p. 297–307.
14. Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2016/10/management-of-vulvar-intraepithelial-neoplasia>
15. Léonard B, Kridelka F, Delbecq K, Goffin F, Demoulin S, Doyen J, et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma acuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int.* 2014;2014:480573.
16. Von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, Jenison EL, Hopkins MP. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):942–7.
17. Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO, Lawrie TA. Surgical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3).
18. Miller BE. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):114–8.
19. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol.* 2017 Feb 15;9(2):50–61.
20. Hartschuh W, Breitkopf C, Lenhard B, Wienert V, Mlitz H, Furtwängler A. S1 guideline: anal intraepithelial neoplasia (AIN) and perianal intraepithelial neoplasia (PAIN). *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(3):256–8.
21. Svidler López L, La Rosa L. Human Papilloma Virus Infection and Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019 Sep;32(5):347–57.
22. Geh I, Gollins S, Renehan A, Scholefield J, Goh V, Prezzi D, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Anal Cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2017 Jul;19 Suppl 1:82–97.
23. Siddharthan RV, Lanciault C, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(3):257–63.
24. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Ther Adv Urol.* 2011 Jun;3(3):151–8.
25. Sewell A, Oxley J. An overview of benign and premalignant lesions of the foreskin. *Diagn Histopathol.* 2019 Oct 1;25(10):390–7.

26. Ziada M, Bunker CB, Muneer A. Premalignant penile lesions. *J Clin Urol*. 2016 Jul 1;9(4):216–22.
27. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, Albieri V, Toft BG, Norrild B, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):145–58.
28. Kravvas G, Ge L, Ng J, Shim TN, Doiron PR, Watchorn R, et al. The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatol Treat*. 2020 Jul 24;0(0):1–16.
29. Hall A. Penile Intraepithelial Neoplasia (Erythroplasia of Queyrat, Bowen's Disease). In: *Atlas of Male Genital Dermatology*. Springer; 2019. p. 169–72.
30. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. *Ther Adv Urol*. 2011 Jun;3(3):151–8.
31. Issa A, Sebro K, Kwok A, Janisch F, Grossmann NC, Lee E, et al. Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2021 May 11 [cited 2022 Apr 4]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405456921001322>

## PENDAHULUAN

Penyakit premalignan oral, atau bisa disebut sebagai penyakit dengan potensi keganasan merupakan sekelompok kondisi yang dijelaskan oleh *World Health Organization* (WHO) pada 2017 sebagai “presentasi klinis yang membawa risiko perkembangan kanker pada rongga mulut, baik pada lesi prekursor yang jelas atau mukosa yang normal secara klinis”.<sup>1</sup> Leukoplakia dan eritroplakia merupakan dua kondisi yang sangat berkaitan dengan perkembangan displasia epitel oral dan *squamous cell carcinoma* oral.<sup>2</sup>

Leukoplakia merupakan *patch* atau plak berwarna putih yang tidak dapat diklasifikasikan secara klinis atau patologis ke dalam penyakit lainnya. Satu penelitian prospektif menunjukkan bahwa tingkat insiden leukoplakia sebesar 1,1 sampai 2,4 per 1000 pasien per tahun pada laki-laki dan 0,2 sampai 1,3 per 1000 pasien per tahun pada wanita.<sup>3</sup> Tingkat transformasi ganas leukoplakia berkisar antara 0,7% hingga 2,9%. Penelitian di India menemukan bahwa sebanyak 89,53% kasus leukoplakia oral menunjukkan tampilan jinak, 9,93% displasia dan 0,72% sel ganas.<sup>4</sup>

Eritroplakia merupakan penyakit dengan potensi keganasan pada rongga mulut yang tampak sebagai *patch* kemerahan pada mukosa oral yang tidak dapat didiagnosis sebagai lesi lainnya.<sup>5</sup> Insiden dan prevalensi eritroplakia oral jauh lebih rendah dibandingkan dengan leukoplakia, namun

memiliki potensi keganasan yang lebih tinggi. Studi dengan pemeriksaan biopsi eritroplakia oral homogen menemukan bahwa sebanyak 51% adalah karsinoma invasif, 40% karsinoma in situ, dan 9% adalah displasia ringan atau sedang.<sup>6</sup>

Risiko progresifitas ganas pada leukoplakia dan eritroplakia menyebabkan perlunya diagnosis segera dan intervensi yang sesuai. Penanganan leukoplakia dan eritroplakia bervariasi dapat berupa *watchfull waiting*, pembedahan dan *follow-up* kondisi klinis serta histopatologis berkala bergantung pada hasil pemeriksaan histopatologis.

## LEUKOPLAKIA

### Definisi

Leukoplakia merupakan lesi oral yang memiliki potensi keganasan. Leukoplakia merupakan kata yang berasal dari kepustakaan Yunani dimana *Leucos* berarti putih dan *Plakia* berarti *patch*, sehingga secara umum diartikan sebagai *patch* putih. Istilah ini digunakan pada paruh kedua abad ke-19 oleh ahli kulit Hungaria, Schwimmer pada tahun 1877.<sup>7</sup> Lebih dari beberapa dekade, ahli menyadari bahwa tidak semua *patch* putih pada kavum oral harus dinyatakan sebagai leukoplakia oral. Beberapa definisi telah diberikan untuk menjelaskan leukoplakia oral selama beberapa dekade ini.<sup>8</sup> Seperti yang dijelaskan oleh *World Health Organization* (WHO), leukoplakia adalah “plak putih dengan risiko yang dipertanyakan setelah menyingkirkan penyakit atau kondisi lainnya yang tidak membawa risiko terjadinya kanker”.<sup>9,10</sup> Konferensi Internasional Pertama tentang Leukoplakia Oral Malmo, Swedia pada tahun 1983 mencoba untuk mendefinisikan ulang leukoplakia oral sebagai sebuah *patch* atau plak putih yang tidak dapat dikenali melalui pemeriksaan klinis atau patologis menjadi penyakit

lain serta kejadian atau asalnya tidak terkait dengan penyebab fisik atau kimia apa pun kecuali penggunaan tembakau. Simposium Internasional, Uppsala, Swedia pada tahun 1996 mendefinisikan leukoplakia sebagai lesi dominan putih pada mukosa mulut yang tidak dapat dikenali sebagai penyakit lain yang dapat didefinisikan.<sup>7</sup> Identifikasi leukoplakia secara dini menjadi hal yang penting mengingat potensi premalignannya sehingga dapat ditangani dengan lebih efektif dan berbeda dari lesi berwarna putih lainnya, seperti kandidiasis, *bite* keratosis atau *lichen planus*.<sup>9,10</sup>

### **Epidemiologi**

Sebagian besar data mengenai prevalensi dan insiden leukoplakia berasal dari penelitian retrospektif yang lama dan dilakukan di rumah sakit. Definisi leukoplakia berbeda-beda antar penelitian sehingga menyulitkan untuk membandingkan prevalensi dan insiden yang sebenarnya.<sup>10</sup> Prevalensi leukoplakia oral pada populasi umum sekitar 2% dengan peningkatan prevalensi pada populasi yang berusia tua. Leukoplakia oral lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita, meskipun ada yang menyebutkan bahwa rasio pria dan wanita bergantung pada distribusi geografi dari penyakit ini. Di negara berkembang, leukoplakia didiagnosis antara dekade ketiga dan kelima kehidupan, sedangkan di negara maju lebih banyak ditemukan pada usia  $\geq 40$  tahun.<sup>1,10</sup> Satu penelitian prospektif menunjukkan bahwa tingkat insiden leukoplakia sebesar 1,1 sampai 2,4 per 1000 pasien per tahun pada laki-laki dan 0,2 sampai 1,3 per 1000 pasien per tahun pada wanita.<sup>3</sup> Penelitian Vlad dan Panainte (2016) pada 271 pasien yang data dengan lesi putih pada mukosa oral di Romanian menunjukkan prevalensi oral leukoplakia sebesar 4,42%, sebagian besar merupakan lesi

homogen dengan prevalensi 3,32% dan sisanya 1,1% adalah lesi non-homogen. Mayoritas pasien ditemukan pada usia lebih dari 60 tahun.<sup>11</sup> Sebuah penelitian prospektif berbasis rumah sakit tersier dari November 1999 hingga Oktober 2001 menemukan sebanyak 2.920 kasus oral leukoplakia, dengan rerata usia terdiagnosis adalah 40,8 tahun. dari semua kasus leukoplakia oral ini, sebanyak 89,53% menunjukkan lesi jinak, 9,93% displastik dan 0,72% menunjukkan keganasan berdasarkan penelitian sitologi eksfoliatif.<sup>4</sup>

Analisis statistik dari beberapa penelitian yang dilakukan di subkontinen India pada umumnya dan di India pada khususnya, menyimpulkan prevalensi leukoplakia berkisar antara 0,2% hingga 5,2% dan transformasi ganas terjadi pada sekitar 0,13% hingga 10% kasus leukoplakia.<sup>12</sup> Peningkatan yang mengkhawatirkan dalam prevalensi leukoplakia di India dapat terutama disebabkan oleh faktor budaya, etnis, dan geografisnya. Downer dan Petti menemukan tingkat transformasi maligna tahunan dari insiden leukoplakia antara 6,2 dan 29,1 kasus per 100.000 orang.<sup>13</sup> Dalam sebuah studi oleh Martorell-Calatayud et al. menentukan prevalensi leukoplakia berada di kisaran 0,4% sampai 0,7%, sedangkan Feller et al. memperkirakan prevalensi yang lebih tinggi yakni 0,5% hingga 3,46%. Selanjutnya, penelitian yang sama menyimpulkan bahwa tingkat transformasi ganas leukoplakia berkisar antara 0,7% hingga 2,9%.<sup>14</sup>

## **Etiologi**

Etiologi oral leukoplakia bersifat multifaktorial dan penyebabnya dapat bersifat idiopatik. Beberapa faktor yang telah diketahui meliputi penggunaan tembakau, kerusakan gigi, infeksi bakteri, Epstein Barr virus (EBV) dan Candida atau penggunaan

beberapa ekstrak tanaman herbal.<sup>7</sup> Faktor risiko yang paling banyak ditemukan adalah penggunaan tembakau baik dalam bentuk yang menghasilkan asap maupun tidak. Leukoplakia ditemukan enam kali lebih banyak pada populasi perokok dibandingkan non-perokok.<sup>8</sup> Prevalensi leukoplakia tertinggi ditemukan pada populasi perokok aktif (85,1%).<sup>15</sup> Selain itu, penggunaan sediaan areca (betel) nut pada beberapa populasi seperti di Asia Selatan dan Tenggara juga menjadi risiko yang bermakna. Pada beberapa budaya dimana yang menahan asap dari ujung rokok yang terbakar atau alat yang serupa di dalam mulut akan meningkatkan risiko transformasi ganas sebesar 19 kali dibandingkan bila tembakau digunakan dengan cara lain.<sup>14</sup> Konsumsi tembakau baik yang menghasilkan asap maupun tidak mengandung *tobacco-specific nitrosamines* (TSNAs), termasuk 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol yang bersifat karsinogenik. Pada rokok elektrik atau yang tidak menghasilkan asap juga mengandung logam berbahaya seperti arsenik.<sup>16</sup>

Kandidiasis kronis juga dikaitkan dengan perkembangan leukoplakia khususnya tipe non-homogen karena tingginya potensi nitrosatin pada beberapa bentuk kandida sehingga berhubungan dengan produksi nitrosamine endogen lain.<sup>14</sup> *Candida albicans* adalah penghuni normal di rongga mulut, tenggorokan, usus besar dan vagina, dan tingkat infeksi kandidiasis meningkat pada kehamilan, perokok tembakau, pemakai gigi tiruan dan adanya kondisi medis atau immunosupresi. Mukosa rongga mulut di dekat komisura bibir adalah tempat yang paling sering terinfeksi. Infeksi EBV dapat menyebabkan leukoplakia oral dan secara klinis tampak sebagai *patch* putih dengan permukaan bergelombang atau berbulu. Lesi dapat terlihat pada bagian lain dari mukosa mulut dan permukaan lesi mungkin juga tampak halus.<sup>7</sup> Pada

beberapa kasus leukoplakia, human papillomavirus (HPV) juga memainkan peran penting dalam patogenesisnya.<sup>8</sup>

Penggunaan alkohol juga menjadi faktor risiko independen dari leukoplakia. Pasien yang secara rutin dan berlebihan menggunakan obat kumur berbasis alkohol dengan konsentrasi lebih dari 25% dapat mengalami plak mukosa bucal berwarna abu-abu, namun biasanya merupakan pseudoleukoplakia. Alkohol menyebabkan dehidrasi pada mukosa oral dan meningkatkan suhu pada kavum oral sehingga membua mukosa oral lebih rentan terhadap efek karsinogenik dari tembakau. Alkohol juga mengandung hidrokarbon dan nitrosamine.<sup>7</sup> Penelitian kecil pada 12 lesi leukoplakia menunjukkan faktor risiko lain yang berpotensi menimbulkan oral leukoplakia meliputi iritasi kronis akibat *caries* atau kerusakan gigi (41,67%) dan buruknya kebersihan mulut (83,3%).<sup>11</sup>

### **Patogenesis**

Tidak semua lesi keratotik putih pada mukosa oral adalah leukoplakia, sebagaimana definisi WHO. Mukosa oral dapat menjadi putih karena beberapa kondisi seperti: 1) produksi keratin berlebihan sebagai respon cedera (misalnya gesekan atau gigitan); 2) produksi keratin yang berlebihan secara intrinsik dari penyakit keratotik jinak (misalnya genodermatosa) atau dari displasia; 3) penebalan epitel (acanthosis); dan 4) kerusakan sel epitel akibat cedera kontak langsung.<sup>10</sup>

Ketika sel jaringan terpapar zat karsinogen, sel akan mencoba beradaptasi melalui peningkatan proliferasi sel, penyusutan kapasitas sitosol, dan beban organel yang terkait. Dalam struktur epitel mulut, fase pertumbuhan dipercepat yang diwakili oleh augmentasi kompartemen progenitor (hiperplasia) merupakan gejala sisa awal. Ketika iritasi berlanjut,

epitel menunjukkan fitur degenerasi seluler, fitur adaptasi yang ditandai dengan baik (atrofi). Ketika tahap adaptasi dan kerusakan sel yang dapat dibatalkan berakhir, sel-sel secara bertahap mencapai kerusakan sel yang tidak dapat dibatalkan, bermanifestasi sebagai apoptosis atau transformasi ganas. Sebagai respons adaptif, peningkatan kecepatan pembelahan sel dapat diamati pada tahap awal transformasi yang mendorong kerusakan genetik lebih lanjut, dan akhirnya mengalami transformasi ganas.<sup>7,14</sup> Terdapat tiga tahapan yang mendorong terjadinya kanker meliputi fase *breakthrough*, ekspansi dan invasif. Selama fase *breakthrough*, sel mengalami mutasi gen dan mulai membelah secara abnormal. Lesi jaringan, seperti leukoplakia, menjadi tampak secara klinis setelah beberapa tahun. Pada fase ekspansi, mutasi gen tambahan terjadi menyebabkan peningkatan pertumbuhan sel kanker. Selama fase invasif, tumor menginvasi jaringan sekitar.<sup>10</sup>

Transformasi ganas dari oral leukoplakia dipengaruhi oleh berbagai perubahan genetik atau epigenetik. Oral leukoplakia dapat memiliki mutasi gen yang sama dengan yang diamati pada kanker atau memiliki instabilitas kromosom seperti hilangnya aneuploidi DNA heterozigot dan disfungsi telomerase yang dapat berperan dalam inisiasi tumor dan transformasi ganas. Penelitian telah dilakukan untuk menilai beberapa penanda perkembangan leukoplakia oral seperti p53, Ki-67, dan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), *loss of heterozygosity* (LOH), matrix metalloproteinase dan perubahan isi DNA. Leukoplakia memiliki indeks Ki-67 yang lebih rendah dibandingkan karsinoma sel skuama oral. Indeks Ki-67 juga ditemukan lebih rendah pada displasia ringan sedangkan ekspresi yang signifikan lebih tinggi ditunjukkan pada displasia berat. Perubahan protein p53 yang menginduksi perbaikan

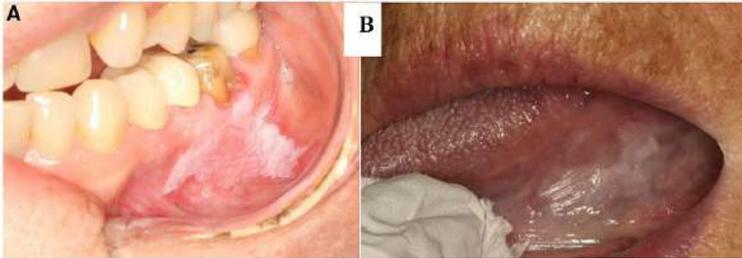
DNA, penghentian siklus sel dan kematian sel memainkan peran penting dalam prognosis leukoplakia oral. Sel imunopositif p53 ditemukan pada leukoplakia oral dengan displasia ringan hingga berat.<sup>10,17</sup> *Loss of heterozygosity* (LOH) pada lengan kromosom 3p dan 9p berhubungan dengan risiko transformasi ganas yang lebih tinggi. Sekitar 50% leukoplakia oral mengalami kehilangan allel pada lengan kromosom 3p atau 9p. Hipermetilasi DNA pada lokus spesifik seperti CH1, CDK2N, MGMT, RAR-b2, p16, hMLH1 and hMLH2 juga terdeteksi pada lesi displastik dan kanker mulut, ditambah adanya perubahan ekspresi miRNA (seperti, miR-345, miR-21, dan miR-18b), yang berhubungan dengan inisiasi dan perkembangan lesi prekanker oral.<sup>7,10,17</sup>

### **Manifestasi Klinis**

Secara umum, oral leukoplakia tidak bergejala dan ditemukan secara tidak sengaja dalam pemeriksaan fisik rutin. Oral leukoplakia seringkali menunjukkan tampilan klinis jinak sehingga menyulitkan dokter untuk membedakannya dengan kondisi inflamasi lainnya pada mukosa mulut. Lokasi leukoplakia yang banyak dijumpai pada populasi barat meliputi tepi lateral lidah dan dasar mulut, sedangkan pada populasi Asia, mukosa buccal dan *buccal groove* sisi bawah paling sering terlibat akibat penempatan *betel quid* pada lokasi ini. Penelitian di Polandia juga menunjukkan bahwa mayoritas leukoplakia ditemukan pada mukosa buccal.<sup>15</sup> Leukoplakia gingival pada gusi jarang dijumpai namun dilaporkan paling banyak di masyarakat Jepang. Gejala yang dapat dikeluhkan pasien meliputi rasa tidak nyaman, *tingling* dan peningkatan sensitivitas terhadap sentuhan, minuman panas atau makanan pedas.<sup>18</sup>

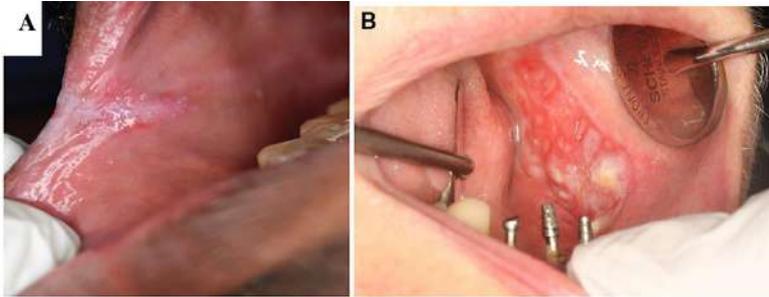
Secara klinis, leukoplakia dibagi menjadi lesi homogen dan non-homogen. Lesi homogen biasanya berupa plak putih

yang tipis, datar dan memiliki bentuk yang seragam dengan sedikitnya satu areal memiliki tepi tegas dengan atau tanpa fissura (Gambar 1).<sup>2,10,16</sup>



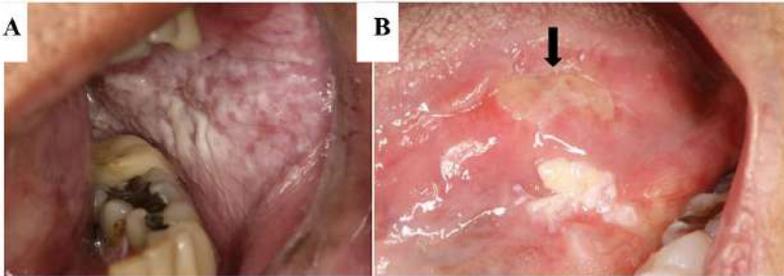
**Gambar 1** (A) Leukoplakia homogen dengan fisura, tepi tegas, meliputi mukosa buccal dan tepi gingiva.<sup>2</sup> (B) Leukoplakia pada ventral kiri lidah.<sup>10</sup>

Leukoplakia non-homogen diklasifikasikan menjadi dua sub tipe, yakni 1) eritroleukoplakia yang ditandai adanya area berbintik atau eritroplakik dan, 2) verukosa/nodular yakni adanya area berbentuk nodular atau verrucosa. Eritroleukoplakia sering disalahartikan sebagai lichen planus karena adanya komponen berwarna putih dan merah, namun tanda klinis dapat membantu dokter untuk mendapatkan diagnosis yang tepat. Eritroleukoplakia tidak memiliki perubahan retikular putih yang tipikal dan biasanya unilateral dengan plak putih yang memiliki tepi tegas. Eritroleukoplakia juga menunjukkan kemungkinan kolonisasi kandida dan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk transformasi ganas (Gambar 2).<sup>2,10,16</sup>



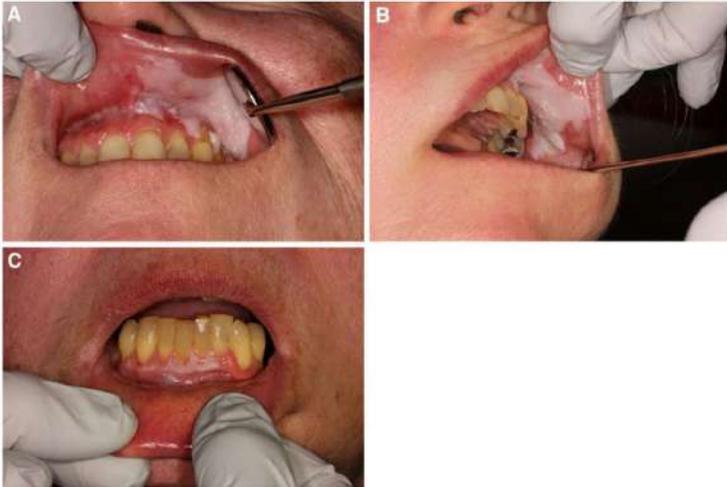
**Gambar 2** (A) Eritroplakia dengan infeksi kandida.<sup>16</sup> (B) eritroleukoplakia pada mukosa buccal menunjukkan karsinoma sel skuama.<sup>2</sup>

Leukoplakia verukosa proliferasif (LVP) saat ini dianggap sebagai sub tipe dari leukoplakia non-homogen dan ditandai dengan leukoplakia multifokal dengan progresivitas berkelanjutan, atau leukoplakia besar di satu tempat atau di tempat yang berdekatan (Gambar 3). Lokasi tersering dari LVP adalah pada gusi. LVP lebih banyak ditemukan pada perempuan dimana kurang dari 45% berhubungan dengan riwayat penggunaan tembakau. Sama dengan eritroleukoplakia, LVP juga dapat disalahartikan menjadi lichen planus karena memiliki lesi multifokal dan bilateral. Kriteria diagnosis LVP meliputi: 1) adanya area verukosa, 2) keterlibatan lebih dari dua lokasi, 3) lesi yang semakin membesar dan menyebar ke lokasi lain selama perkembangannya dalam 5 tahun, 4) berulang pada area yang telah diterapi sebelumnya, dan 5) bukti biopsi menunjukkan LVP dan *squamous cell carcinoma* (SCC) invasif telah dieksklusi.<sup>5</sup> Bukti pemeriksaan biopsi menunjukkan tidak adanya bukti displasia sitologi namun dapat menunjukkan hiperplasia verukosa, hiperkeratosis atau parakeratosis dengan atrofi epitel.<sup>2,10</sup>



**Gambar 3** (A) Leukoplakia veruka proliferaif pada mukosa buccal kiri. (B) leukoplakia verukosa-nodular, dimana 4 tahun sebelumnya didiagnosis sebagai “hiperkeratosis, tanpa displasia”.<sup>2</sup>

Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa leukoplakia proliferaif, sama dengan leukoplakia soliter, tidak hanya menunjukkan lesi dengan pola verrukosa/nodular klasik tetapi mungkin juga memiliki komponen homogen/fissura dan eritoplakia (Gambar 4). Terdapat perbedaan termasuk perubahan genomik antara leukoplakia soliter dan proliferaif (Tabel 1) sehingga dapat dipertimbangkan untuk menganggap LVP sebagai bentuk yang terpisah dari leukoplakia non-homogen. Perbedaan transformasi ganas untuk leukoplakia lokal berkisar antara 7,7 hingga 22,0% sedangkan untuk leukoplakia proliferaif adalah 70-100%.<sup>2,10</sup>



**Gambar 4** Leukoplakia proliferasif dengan gambaran lesi homogen yang meliputi (a) mukosa bibir, vestibula, dan gingiva bibir atas, (b) mukosa buccal, (c) gingiva fasial mandibular.<sup>2</sup>

Diagnosis klinis leukoplakia dibuat untuk *patch* putih setelah mengeksklusi penyebab trauma lokal dengan mengonfirmasi bahwa *patch* tersebut tidak dapat dikikis dan warna tidak hilang setelah meregangkan jaringan. Diagnosis leukoplakia ditegakkan berdasarkan pada riwayat pasien, pemeriksaan klinis dan histopatologi dimana pada dasarnya merupakan diagnosis eksklusi setelah menyingkirkan diagnosis banding yang memiliki tampilan serupa (Tabel 2). Secara klinis, leukoplakia memiliki tepi tajam berbatas tegas, seringkali dengan fissura dan secara umum dapat dibedakan dengan keratosis reaktif yang merupakan lesi dengan tepi yang tidak tegas.<sup>8,10</sup>. Apabila ditemukan agen penyebab seperti penggunaan tembakau atau iritasi mekanik, direkomendasikan untuk mengeliminasi faktor-faktor tersebut selama 2-6 minggu.

Jika tidak terjadi regresi selama periode observasi ini, maka pemeriksaan biopsi dan histologi perlu dilakukan. Apabila pada pemeriksaan awal tidak ditemukan agen penyebab, maka biopsi harus langsung dilakukan.<sup>18</sup>

**Tabel 1.** Leukoplakia lokal (konvensional) versus proliferasif,<sup>2,10</sup>

Parameter	Leukoplakia Lokal	Leukoplakia Proliferasif
Jenis kelamin	Lebih banyak pada laki-laki (2-3,5:1)	Lebih banyak pada perempuan (2,5-5:1)
Riwayat merokok	Kuat >60%	Lemah <30%
Jumlah lokasi	Satu tempat	Banyak tempat
Lokasi terbanyak	Lateral/ventral lidah dan dasar mulut	Mukosa gingiva dan buccal
Prevalensi displasia pada biopsi pertama	40-45%	<10%
Transformasi ganas	8-22%	70-100%
Delesi dalam lokus CDKN2A	3,8%	40%
Penatalaksanaan	Operasi, ablasi	Follow-up dan biopsi berkala dengan eksisi bila terjadi kanker

### Diagnosis Banding

Beberapa diagnosis banding yang dapat menyerupai leukoplakia dengan manifestasi lesi berwarna putih di rongga mulut ditampilkan dalam Tabel 2. Manifestasi lichen planus oral bervariasi antar subyek, biasanya multiple dan memiliki distribusi asimetri. Tipe plak dari lichen planus biasanya ditemukan dorsum lidah yang menyerupai leukoplakia,

namun striae putih keratotik ditemukan di perifer lesi. Lupus eritematosus merupakan penyakit autoimun kronis dengan lesi oral terdiri dari zona sentral berupa ulkus atau eritem (mewakili vaskulitis) dikelilingi oleh garis-garis putih.<sup>8</sup> Karsinoma verrukosa memiliki predileksi di commisura, buccal atau gusi. Karsinoma verrukosa merupakan tumor dengan perkembangan lambat, menyebar ke lateral lebih menonjol dibanding SCC konvensional. Lesi biasanya difusa dan eksofitik ditutupi oleh *patch* leukoplakia (keratotik).<sup>16</sup>

Mengunyah tembakau dan menggunakan produk tembakau tanpa asap menyebabkan perubahan warna gigi. Selain itu, terjadi peningkatan resesi gusi dengan paparan tembakau dan terbentuk plak serta akumulasi kalkulus yang menyebabkan periodontitis.<sup>16</sup> Lesi gesekan atau trauma memiliki dua tampilan secara umum, yakni papil dan plak berwarna putih, tepi tidak tegas dan keratotik yang sering disalahartikan sebagai leukoplakia.<sup>2</sup>

**Tabel 2.** Diagnosis banding Oral leukoplakia.<sup>18</sup>

<b>Diagnosis Banding Klinis dari oral leukoplakia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi terkait tembakau</li> <li>• Lesi terkait kandida</li> <li>• Leukoedema</li> <li>• Lichen planus</li> <li>• Lupus erythematous</li> <li>• Linea alba</li> <li>• Kebiasaan menggigit pipi</li> <li>• Lesi gesek</li> <li>• Oral hairy leukoplakia</li> <li>• Karsinoma verrukosa</li> <li>• Karsinoma sel skuama</li> </ul>

## Pemeriksaan Penunjang

### a) Metode Pewarnaan

- Metode *Toluidine Blue*: *Toluidine blue* adalah pewarna meta chromatic acidophilic yang secara khusus mewarnai komponen asam dari jaringan. Mekanisme metode ini memanfaatkan hubungan atau pengikatan *toluidine blue* dengan asam nukleat dan muko-polisakarida sulfat. Tahapan pemeriksaan ini meliputi aplikasi larutan *toluidine blue* 1% pada lesi, bilas dengan larutan asam asetat 1%, selanjutnya bilas dengan air dan kemudian diamati adanya ikatan. Akurasi metode pewarnaan ini lebih dari 90%.<sup>7</sup>
- Metode Yodium Lugol: metode perwarnaan ini digunakan untuk mengidentifikasi transformasi ganas. Jaringan mukosa normal diwarnai dengan warna coklat dan epitel yang berproliferasi atau bertransformasi ganas tidak mengambil warna atau tidak menunjukkan warna. Tampilan warna ini disebabkan oleh reaksi yodium dengan glikogen jaringan.<sup>7</sup>

### b) Metode Fotodiagnosis

- Pencitraan Endoskopi Fluoresensi yang dimediasi Asam 5-Aminolevulinat. Setelah pemberian oral atau aplikasi topikal asam aminolevulinat dan sintesis protoporfirin dalam sel displastik, sel-sel ini dapat dengan mudah dideteksi dengan fluoresensi protoporfirin.<sup>7</sup>
- Pencitraan Endoskopi Fluoresensi Digital yang dimediasi 5-Aminolevulinic Acid  
Teknik yang dikembangkan ini memiliki kemampuan untuk memperoleh gambar *online* berkualitas tinggi dan mengukur secara kuantitatif intensitas fluoresensi jaringan mulut yang sakit. Metode ini bermanfaat untuk

mendukung diagnosis, untuk mengarahkan biopsi dan menilai margin reseksi untuk lesi rongga mulut.<sup>7</sup>

- Spektroskopi Autofluoresensi

Metode ini berperan untuk mendeteksi gangguan dalam komposisi struktural sel yang dimana menunjukkan adanya jaringan yang sakit. Metode ini memanfaatkan adanya beberapa fluorofor endogen dan dapat berguna dalam mengarahkan lokasi biopsi yang optimal.<sup>7</sup>

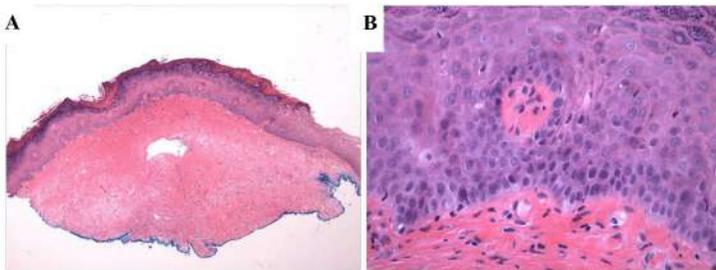
### c) Histopatologi

Pemeriksaan sitologi eksfoliatif juga dapat dipertimbangkan sebelum melakukan biopsi. Sitologi eksfoliatif adalah proses pewarnaan dan pemeriksaan sel-sel mati dan terlepas dari epitel. Hambatan dari pemeriksaan ini adalah adanya hasil negatif palsu dalam banyak kondisi pra-ganas dan hal ini disebabkan karena banyak lesi yang memiliki lapisan permukaan keratin yang tebal dan menyerupai displasia.<sup>7</sup>

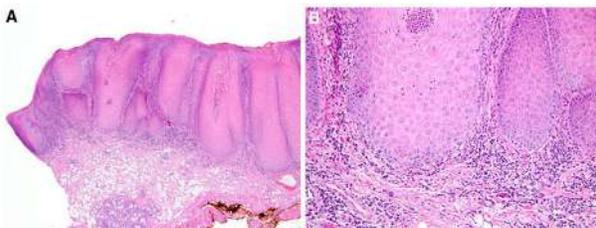
Biopsi adalah eksisi bedah dari jaringan abnormal manusia untuk pemeriksaan mikroskopis guna mengkonfirmasi atau menegakkan diagnosis suatu penyakit. Biopsi dapat dilakukan dengan biopsi eksisi, biopsi insisional atau biopsi *punch*. *Punch* biopsi Keyes adalah jenis yang direkomendasikan pada lesi mukosa mulut.<sup>7</sup> Jaringan yang didapat kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi di bawah mikroskop. Pemeriksaan histopatologi tetap menjadi baku emas diagnosis leukoplakia dan berperan penting untuk mengeksklusi lesi keratotik lainnya, meliputi lesi jinak berwarna putih: keratosis friksional (gigitan pada pipi), alveolar ridge keratosis, dan leukoedema.<sup>10</sup> Hal yang juga penting dalam diagnosis leukoplakia oral adalah membedakan antara lesi nondisplastik dan displastik. Bentuk jinak ditandai dengan hiperkeratosis, infiltrasi sel inflamasi kronis di corium. Displasia ditandai dengan orientasi abnormal

sel epitel, pleomorfisme seluler, dan atipia seluler yang menunjukkan awal keganasan.<sup>7</sup> Pemeriksaan histopatologi leukoplakia oral dapat menunjukkan tampilan sebagai berikut.<sup>10</sup>

- 1) Hiperkeratosis (Gambar 5) atau parakeratosis (Gambar 6) dengan displasia, karsinoma in situ atau karsinoma invasif. Displasia epitel oral dapat memiliki tampilan verukosa atau papillary tanpa adanya gambaran sitologi yang signifikan dari displasia epitel oral. Konsisi ini dianggap sebagai tampilan ringan dari papillomatosis. Displasia epitel oral diklasifikasikan menjadi ringan, sedang dan berat berdasarkan keterlibatan epitel, masing-masing  $<1/3$ ,  $1/3-2/3$ , dan  $>2/3$  epitel.<sup>2</sup>

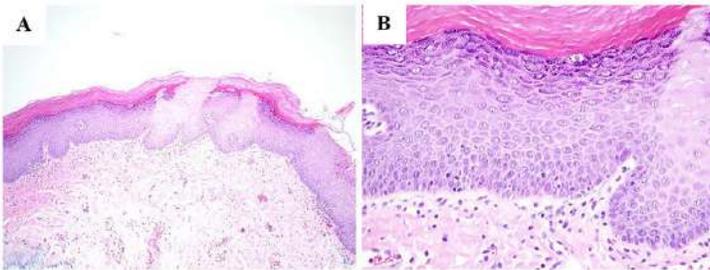


**Gambar 5** Hiperkeratosis dan papillomatosis, tidak reaktif (A) Hiperkeratosis, papillomatosis dan sedikit atrofi epitel gusi, (B) bukti minimal dari displasia.<sup>2</sup>

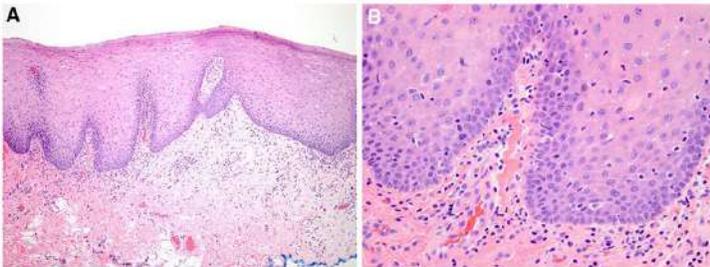


**Gambar 6.** Parakeratosis dan proliferasi skuama endofitik dengan dysplasia epitel ringan (A) parakeratosis dan proliferasi epitel dengan bulbous rete ridge dan pitan limfositik (B) displasia epitel ringan.<sup>2</sup>

- 2) “hiperkeratosis jinak” tanpa displasia namun dengan acanthosis, atrofi, atau inflamasi (Gambar 7). Kategori lesi ini biasanya disebut sebagai *keratosis of uncertain significance* (KUS). Pada jenis ini, kadang ditemukan “*skip*” segmen dan tidak memiliki tampilan yang menunjukkan keratosis traumatik/friksional.<sup>2</sup>



**Gambar 7** Hiperkeratosis, atrofi epitel dan inflamasi kronis, tidak reaktif (A) hiperkeratosis dengan “*skip*” segmen (B) tidak ada bukti displasia.<sup>2</sup>



**Gambar 8** Parakeratosis, acanthosis, inflamasi kronis, reaktif, (A) sedikit parakeratosis, acanthosis, *rete ridges* dan inflamasi kronis ringan (B) tidak ada bukti displasia.<sup>2</sup>

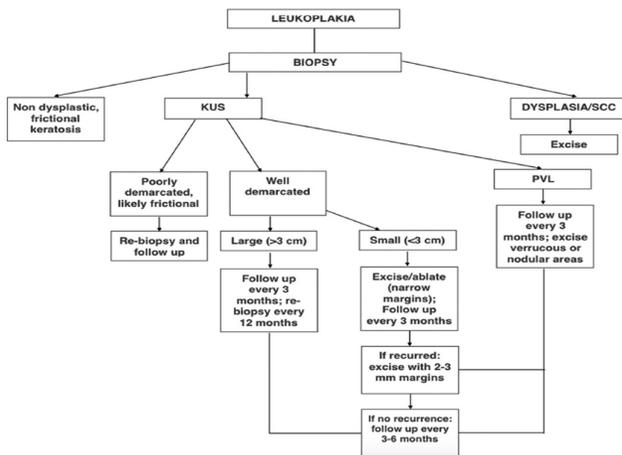
## Penatalaksanaan

Eliminasi faktor pencetus merupakan hal esensial dalam penatalaksanaan oral leukoplakia. Pemilihan terapi leukoplakia ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi. Lesi putih dengan diagnosis histopatologi “hiperkeratosis tanpa displasia” atau harus dinilai ulang secara klinis untuk menyingkirkan keratosis gesekan dan untuk mengevaluasi kelayakan eksisi total. Leukoplakia dengan diagnosis histopatologis berupa displasia atau karsinoma *in situ* harus dieksisi dengan batas yang jelas, terutama untuk kasus displasia epitel derajat sedang atau berat. Beberapa kasus displasia (terutama displasia ringan) telah dilaporkan mengalami perburukan seiring waktu. Namun, telah dilaporkan bahwa beberapa kasus displasia ringan yang telah mengalami regresi memiliki risiko kekambuhan. Kekambuhan yang dilaporkan setelah terapi bedah berkisar antara 0 hingga 35%. Lesi rekuren seperti itu harus dieksisi dengan margin 2-3 mm diikuti dengan pemantauan setiap 3 sampai 6 bulan untuk seumur hidup pasien.<sup>10</sup>

Penanganan lain yang diajukan adalah dengan agen topikal, terapi sistemik, terapi kombinasi dan “*watchfull waiting*”. Terapi sistemik menggunakan laser karbon dioksida untuk terapi leukoplakia menunjukkan bahwa teknik ini dapat menjanjikan dengan morbiditas yang rendah. Namun, tingkat rekurensi dan transformasi ganas berkisar antara 0-15% (98). Penelitian-penelitian mengenai *photodynamic therapy* (PDT) untuk terapi leukoplakia, eritroplakia dan varian lainnya telah dilakukan. Tingkat respon total, parsial dan tanpa respon dari PDT pada kasus leukoplakia oral masing-masing adalah 27-90%, 5-48% dan 4-25%. Tingkat rekurensi berkisar antara 10-25%. Actinic keratosis (displasia yang diinduksi paparan sinar matahari)

pada bibir berhasil diterapi dengan topikal 5-fluorouracil (5-FU) dua kali sehari selama 2 hingga 4 minggu atau dengan krim imiquimod 5% topikal 2-3 kali per minggu hingga 4 bulan. Terapi dengan menggunakan  $\beta$ -caroten, bleomycin, vitamin A, the dan ketorolak tidak menunjukkan efek terhadap kejadian transformasi ganas.<sup>2,9</sup>

Lesi yang berukuran lebih dari 200 mm<sup>2</sup> harus dievaluasi ulang secara klinis setiap 3 bulan dan dilakukan evaluasi biopsi berkala setiap 6-12 bulan. Pasien dengan lesi berukuran kurang dari 200 mm<sup>2</sup> harus dinilai kembali tiap 3 bulan dan pemeriksaan biopsi berkala dipertimbangkan berdasarkan kondisi pasien. Lesi putih multifokal dengan diagnosis “hiperkeratosis tanpa displasia” harus dilakukan evaluasi tiap 3 bulan dengan tetap melakukan eksisi area veruoksa dan nodular.<sup>10</sup> Pasien dengan leukoplakia dan diagnosis patologis *squamous cell carcinoma* (SCC) harus dirujuk ke tim onkologi kepala dan leher untuk evaluasi dan penatalaksanaan lebih lanjut. Terapi seperti operasi, radiasi atau kemoterapi diberikan sesuai dengan stadium.<sup>2,9</sup>



**Gambar 9** Diagnosis dan Penatalaksanaan Leukoplakia.<sup>10</sup>

## Prognosis

Sekitar 1% hingga 9% pasien dengan leukoplakia oral akan berkembang menjadi kanker invasif pada lesi.<sup>14</sup> Leukoplakia homogen memiliki risiko transformasi ganas yang lebih rendah (0,6%-5%) dibandingkan lesi non-homogen (20%-25%). LVP merupakan tipe yang paling agresif dengan tingkat transformasi ganas sebesar 61% dalam periode *follow-up* 7,4 tahun dengan tingkat mortalitas sebesar 40%.<sup>9</sup> Meskipun eksisi lesi invasif telah dilakukan, kekambuhan cukup sering dijumpai. Leukoplakia oral dapat mengalami regresi spontan.<sup>14</sup> Lokasi yang berkaitan dengan risiko displasia yang lebih tinggi adalah ventral lidah, dasar mulut dan palatum molle. Lesi besar ( $\geq 200$  mm) memiliki peluang transformasi ganas sebesar lima kali.<sup>9</sup>

## ERITROPLAKIA

### Definisi

Eritroplakia merupakan penyakit dengan potensi keganasan pada rongga mulut yang tampak sebagai *patch* kemerahan pada mukosa oral yang tidak dapat didiagnosis sebagai lesi lainnya.<sup>5</sup> Pada tahun 1975, Shafer dan Waldon menganalisis bahwa eritroplakia pada rongga mulut sebagai penyakit khusus yang harus dibedakan dengan lesi oral inflamasi lainnya, meskipun pada sebagian besar kasus hal ini hanya dapat dilakukan dengan biopsi. Berdasarkan Bouquot (1995), eritroplakia merupakan makula eritema kronis pada mukosa yang tidak bisa diklasifikasi ke dalam diagnosis lain yang diakibatkan oleh kondisi traumatik, vaskular atau inflamasi. Oral eritroplakia juga dijelaskan sebagai lesi berwarna merah pada mukosa oral yang ditegakkan dengan mengeksklusi kondisi patologis lainnya.<sup>19</sup>

## **Epidemiologi**

Data mengenai prevalensi eritroplakia masih terbatas dan sebagian besar data didapatkan dari kelompok tertentu meliputi populasi di rumah sakit dan sampel dari individual dengan kebiasaan tertentu. Sebuah penelitian di rumah sakit pada 500 pasien yang memiliki kebiasaan menggunakan zat psikoaktif menunjukkan prevalensi eritroplakia sebesar 0,6%.<sup>20</sup> Penelitian lain di Arab Saudi pada 559 pengguna tembakau dimana 25% adalah perempuan menunjukkan prevalensi yang tidak jauh berbeda yakni 0,7%.<sup>21</sup> Penelitian lain di India pada 1.241 pasien (47,1% perempuan) menunjukkan prevalensi yang lebih rendah yakni 0,24%<sup>12</sup> dan hasil serupa yakni 0,3% ditemukan dari penelitian di Brazil pada 1.385 pekerja yang 53,2% adalah perempuan.<sup>22</sup> Pasisen dengan infeksi HPV risiko tinggi memiliki risiko 3-4 kali lebih tinggi untuk mengalami eritroplakia.<sup>1</sup>

Insiden dan prevalensi eritroplakia oral jauh lebih rendah dibandingkan dengan leukoplakia, namun memiliki potensi keganasan yang lebih tinggi. Studi dengan pemeriksaan biopsi eritroplakia oral homogen menemukan bahwa sebanyak 51% adalah karsinoma invasif, 40% karsinoma in situ, dan 9% adalah displasia ringan atau sedang.<sup>6</sup> Insidennya sama antara laki-laki dan perempuan. Mayoritas ditemukan pada kelompok usia 40-60 tahun.<sup>19</sup>

## **Etiopatogenesis**

Leukoplakia oral merupakan varian lesi premalignan dengan etiologi dan patogenesis yang sama dengan leukoplakia oral. Asupan buah dan sayur bersifat protektif terhadap kejadian leukoplakia. Beberapa penelitian menunjukkan peran mengunyah tembakau, merokok tembakau dan mengunyah betel quid dengan atau tanpa penggunaan tembakau dan

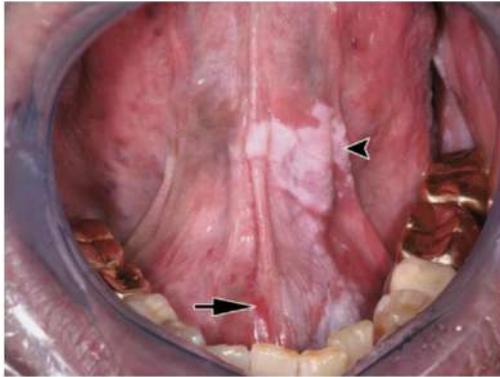
alkohol sebagai faktor etiologi. Infeksi human papillomavirus (HPV) sebagai kofaktor eritroplakia juga disebutkan dan meningkatkan kejadian keganasan. Eritroplakia dapat diawali oleh lesi lichenoid dari mukosa oral. Kondisi ini menandakan bahwa inflamasi lichenoid dari mukosa oral dapat menimbulkan perubahan sel epitel sementara atau permanen yang berkaitan dengan kejadian lesi premalignan.<sup>6</sup>

Patogenesis terjadinya oral eritroplakia belum dipahami dengan baik. perubahan genetik berkaitan dengan ekspresi p53 ditambah dengan keterlibatan faktor eksternal seperti penggunaan tembakau dan alkohol menimbulkan perubahan pada kondisi epitel. Warna merah dari leukoplakia disebabkan karena epitel yang tipis dan atrofi sehingga pembuluh darah lamina propria berada dekat dengan permukaan mukosa. Namun, hal ini saja tidak mampu menimbulkan warna merah terutama pada area dengan epitel yang tebal. Kondisi ini juga harus didukung oleh epitel yang mengalami diferensiasi buruk sehingga lebih translusen dibandingkan epitel normal.<sup>23</sup>

### **Manifestasi Klinis**

Eritroplakia ditandai oleh lesi mukosa oral eritematosa dengan permukaan halus dan seperti beludru. Permukaan lesi dapat datar atau tertekan di bawah permukaan mukosa dan biasanya memiliki tampilan soliter di rongga mulut. Epitel seringkali tipis dan mengalami atrofi ketika dilakukan pengamatan mikrovaskulatur di bawahnya. Lesi eritroplakia dapat teraba lunak atau keras dan memiliki ukuran diameter yang bervariasi dari <1 cm hingga >4 cm. Permukaan eritroplakia dapat berwarna merah granular yang iregular yang bercampur dengan fokus putih atau kuning, atau disebut sebagai eritroplakia granular. Kadang dapat ditemukan adanya beberapa fokus leukoplakia

kecil yang tersebar di *patch* eritroplakia yang disebut sebagai *speckled* leukoplakia.<sup>19</sup> Eritroplakia paling banyak dijumpai di palatum molle, sisi ventral lidah dan dasar mulut. Pasien biasanya datang tanpa keluhan, beberapa mengeluhkan sensasi terbakar, dan diagnosis ditegakkan melalui eksklusi penyakit serupa lainnya.<sup>1,19</sup>



**Gambar 10.** Eritroplakia dan leukoplakia. Lesi menyerupai plak berwarna putih difusa dan eritema fokal terlihat pada permukaan ventral lidah. Tanda panah menunjukkan area eritroplakia dan kepala tanda panah menunjukkan area leukoplakia.<sup>1</sup>

Eritroplakia perlu dibedakan dengan eritroleukoplakia yang memiliki tampilan campuran merah dan putih. Tidak seperti eritroplakia yang memiliki tepi tegas, eritroleukoplakia seringkali memiliki tepi yang tidak tegas. Eritroleukoplakia awalnya dikenal sebagai *speckled* leukoplakia, memiliki dua tampilan utama yakni area leukoplakia dengan kecil dan iregular dengan *patch* merah atau eritroplakia yang mengelilingi leukoplakia. Tidak seperti leukoplakia dan eritroplakia, pasien dengan eritroleukoplakia sering mengeluh adanya rasa nyeri.<sup>5</sup> Beberapa tahun lalu, kasus “lesi eritroplakia” dikaitkan dengan

oral *lichen planus*. Lesi eritroplakia memiliki tepi tajam yang tegas dan sedikit cekung atau lebih rendah dibandingkan mukosa sekitar.<sup>24</sup>



**Gambar 11** Eritroplakia: secara umum merupakan plak berwarna merah dan membentuk ulkus dengan sedikit area berwarna putih pada aspek superior.<sup>1</sup>

### **Diagnosis Banding**

Beberapa diagnosis banding yang dapat menyerupai eritroplakia dengan manifestasi lesi berwarna merah di rongga mulut ditampilkan dalam Tabel 3. Diagnosis banding lain meliputi kandidiasis eritematosa, lichen planus inflamasi atau erosiva dan lupus eritematosus. Kondisi-kondisi ini biasanya memiliki lesi multifokal, bilateral atau simetris, tidak seperti eritroplakia yang menunjukkan lesi fokal dan jarang menutupi area mulut secara luas. Secara klinis, lesi berwarna merah lainnya di mukosa oral meliputi lesi lichen planus atrofi dan kandidiasis eritematosa memiliki tepi diffusa. Kandidiasis hiperplastik kronis kadang menunjukkan tampilan menyeruoi lesi berisiko tinggi, dengan peninggian dan *speckled* (nonhomogen) dengan lokasi pada commisura bucal dan dorsum lidah.<sup>25</sup> Tidak semua eritroplakia

akan berkembang menjadi ganas dan lesi premalignan dapat berulang bahkan setelah tindakan operasi.<sup>1</sup> Pada palpasi, didapatkan permukaan yang lembut dan tidak keras atau indurasi hingga terjadinya karsinoma invasif. Keganasan seperti *squamous cell carcinoma* juga dapat diamati berkaitan dengan oral lichen planus.<sup>19</sup>

**Tabel 3** Diagnosis banding oral eritroplakia.<sup>18</sup>

---

**Diagnosis Banding Klinis dari oral eritroplakia**

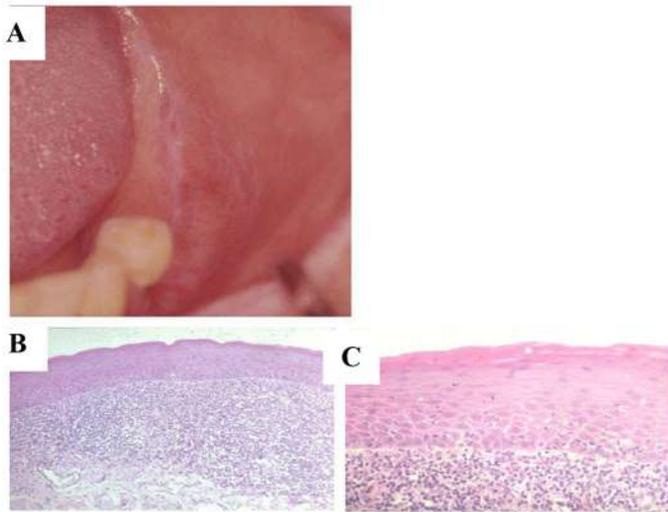
---

- Kandidiasis eritematosa
  - Lichen lanus atrofi
  - Lupus eritematosus
  - Pemfigus
  - Cicatricial pemfigoid
  - Kaposi sarkoma
  - Dermatitis kontak atau alergi kronis
  - Trauma mekanik kronis
  - Cedera termal atau mekanik
  - Karsinoma sel skuama
  - Melanoma amelanotik
- 

### **Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan biopsi dan histopatologi diperlukan untuk membedakan eritroplakia sebenarnya dengan kondisi patologis lainnya pada mukosa oral. Biopsi dapat mengeksklusi kondisi yang sulit dibedakan secara klinis seperti hemangioma dan kelainan vaskular lainnya seperti sarkoma Kaposi, median rhomboid glossitis, lesi sekunder akibat iritasi lokal dan eritema migran.<sup>5</sup> Pemeriksaan histopatologi eritroplakia menunjukkan tampilan epitel nonkeratinisasi yang tipis dan atrofi sehingga memudahkan visualisasi mikrovaskulatur di bawahnya. Hiperplasia squamusa dapat terlihat tanpa terjadinya displasia (jinak), berbagai derajat displasia atau *carcinoma in*

situ.<sup>1</sup> Berdasarkan epidemiologi, sebanyak 51% menunjukkan *squamous cell carcinoma* invasif, 40% *carcinoma in situ* atau displasia berat dan sisanya 9% menunjukkan displasia ringan hingga sedang berdasarkan pemeriksaan histopatologi.<sup>19</sup>



**Gambar 12** (a) lesi lichenoid pada mukosa buccal dan sulcus alveolobuccal kiri. (b) dan (c) Hasil biopsi menunjukkan inflamasi lichenoid dan degenerasi liquefaksi pada lapisan epitel basalis.<sup>24</sup>

Perubahan hasil pemeriksaan histopatologi juga dapat diamati setelah menghilangkan faktor penyebab. Sebuah gigi tiruan parsial, yang terlalu melebar, menghasilkan lesi hiperplastik yang dikelilingi oleh lesi eritroplakia yang menunjukkan displasia epitel ringan (Gambar 13a-b). Setelah menghilangkan tekanan dari gigi tiruan, lesi berangsur-angsur sembuh (Gambar 13.c-e), dan biopsi baru tidak menunjukkan tanda-tanda displasia (Gambar 13f).<sup>24</sup>

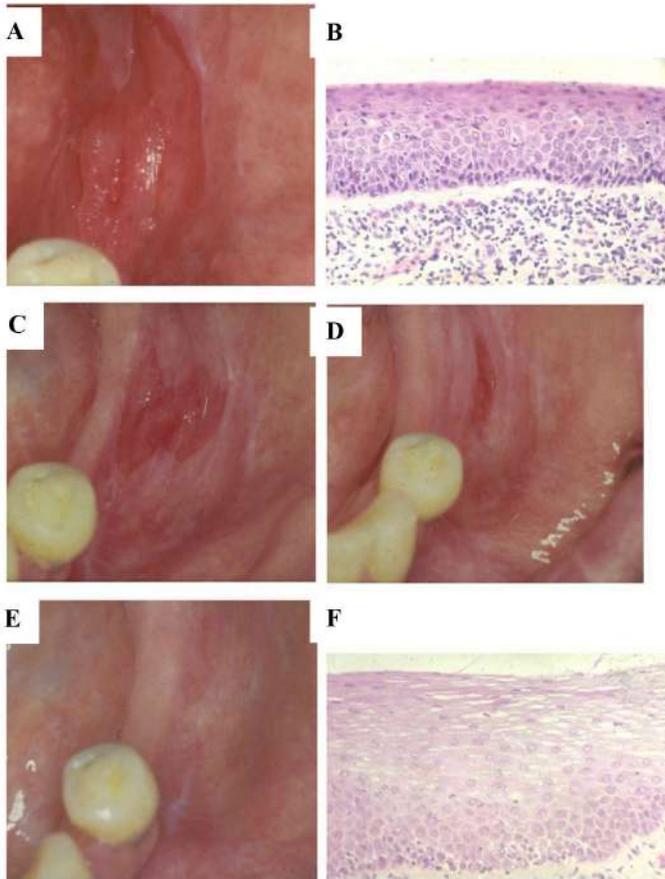
## Penatalaksanaan

Penatalaksanaan eritroplakia dilakukan sesuai dengan hasil histopatologi dan penilaian risiko progresivitas ganas. Faktor klinis yang meningkatkan risiko transformasi ganas adalah usia 45 tahun atau lebih, perempuan, dan tidak merokok (atau idiopatik). Terapi lesi risiko rendah yang menunjukkan displasia ringan pada biopsi meliputi penghentian atau menghindari faktor risiko, pengawasan, dan intervensi operasi. Terdapat perbaikan klinis sebesar 44% pada pasien perokok dengan displasia ringan yang berhenti merokok. Keputusan dalam penanganan lesi displasia ringan harus mempertimbangkan luas lesi, apakah lesi multifokal, faktor risiko dan pilihan pasien.<sup>5</sup>

Lesi risiko tinggi yang menunjukkan displasia sedang atau berat pada biopsi harus diterapi. Tujuan terapi adalah untuk menghilangkan semua epitel yang terkena lesi prekanker oral. Operasi pengangkatan dengan eksisi scalpel *cold-blade* atau eksisi elektrokauter secara signifikan menurunkan risiko transformasi ganas. Lesi juga dapat diterapi dengan ablasi laser, dimana yang paling banyak adalah laser CO<sub>2</sub> yang digunakan untuk menguapkan epitel yang terlibat. Batas yang direkomendasikan untuk eksisi adalah 1-2 mm tepi mukosa normal.<sup>5</sup> Operasi laser dengan CO<sub>2</sub> yang cukup efektif dengan eritroplakia dengan morbiditas yang rendah.<sup>1</sup> Beberapa lesi eritroplakia yang berkaitan dengan gambaran lichenoid dapat mengalami kesembuhan setelah menghilangkan trauma lokal akibat permasalahan gigi.<sup>24</sup>

Karena tingginya angka transformasi ganas dari eritroplakia, maka direkomendasikan untuk melakukan terapi segera. Setelah terapi, pengawasan dan *follow-up* menjadi hal yang penting. Interval antara evaluasi kembali bervariasi tergantung pada faktor risiko pasien. Direkomendasikan

untuk melakukan pemeriksaan ekstraoral dan intraoral secara menyeluruh setiap 3-6 bulan. Apabila terdapat perubahan atau timbul lesi baru, perlu dilakukan biopsi.<sup>5</sup>



**Gambar 13** (a) adanya tekanan gigi tiruan menyebabkan terbentuknya lesi eritroplakia berbatas tegas dengan area hiperplastik. (b) Biopsi lesi menunjukkan perubahan yang diinterpretasikan sebagai displasia epitel ringan dengan peningkatan jumlah mitosis, mitosis di atas lapisan sel basal, dan peningkatan rasio nukleus/sitoplasma. (c-e) Setelah menghilangkan tekanan dari gigi tiruan, lesi berangsur-angsur sembuh. (f) Biopsi area lesi menunjukkan epitel tanpa tanda displasia.<sup>24</sup>

## Prognosis

Lesi eritroplakia dapat menunjukkan sifat yang bervariasi ketika diikuti. Beberapa lesi dapat sembuh sendiri sedangkan lainnya berkembang menjadi keganasan. Keganasan terjadi pada sekitar 14-50% eritroplakia.<sup>23</sup> Saat ini belum terdapat alat diagnosis yang dapat diandalkan untuk mengidentifikasi lesi mana yang akan berkembang menjadi kanker.<sup>24</sup> Pendapat lain menyatakan bahwa sebagian besar eritroplakia menunjukkan bukti karsinoma invasif atau *carcinoma in situ* sehingga masalah progresivitas ganas tidak menjadi fokus utama karena di awal diagnosis lesi telah dianggap sebagai keganasan.<sup>26</sup> Setelah eksisi, lesi yang memiliki luas lebih dari 80 mm<sup>2</sup> memiliki risiko rekurensi yang secara signifikan tinggi.<sup>18</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Maymone MBC, Greer RO, Kesecker J, Sahitya PC, Burdine LK, Cheng ADM et al. Premalignant and malignant oral mucosal lesions: clinical and pathological findings. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81: 59-71
2. Woo SB. Oral epithelial dysplasia and premalignancy. *Head and Neck Pathology*. 2019; 13: 423-439
3. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol* 2017;35(5):461–7.
4. Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005; 71: 161-165
5. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral potentially malignant disorders. *Dent Clin N Am*. 2020; 64: 25-37
6. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 125: 625-636
7. Erugula SR, Farooq MU, Jahagirdar D, Srija CD, Meruva S, Pratap GVNS. Oral leukoplakia etiology, risk factors, molecular pathogenesis, prevention and treatment: a review. *International Journal of contemporary medical research*. 2020; 7(11): K1-K5
8. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011>

9. Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral disease*. 2018; 24: 179-183
10. Villa A, Woo SB. Leukoplakia-a diagnostic and management algorithm. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75: 723-734
11. Vlad R, Panainte I. The prevalence of oral leukoplakia: results from a romanian medical center. *European Scientific Journal*. 2016;12(27): 12-17
12. Kumar Swivastava V. To study the prevalence of premalignancies in teenagers having betel, gutkha, khaini tobacco chewing, beedi and ganja smoking habit and their association with social class and education status. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2014; 7(2): 86-92
13. Downer MC, Petti S. Leukoplakia prevalence estimate lower than expected. *Evid based dent*. 2005; 6(1); author reply 13-4
14. Mohammed F, Fairozekhan AT. *Oral leukoplakia*. StatPearls Publishing. 2021
15. Kusiak A, Maj A, Cichinska D, Kochanska B, Cydejko A, Swietlik D. the analysis of the frequency of leukoplakia in reference of tobacco smoking among northern polish population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17:1-9
16. Muthukrishnan A, Warnakulasuriya S. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian J Med Res*. 2018; 148: 35-40
17. Farah CS. Molecular, genomic and mutational landscape of oral leukoplakia. *Oral Disease*. 2020; 00:1-10
18. Heppt MV, Schlager G, Berking C. Part 20 Neoplasm: Epithelial precancerous lesions. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al (editor). *Fitzpatrick's Dermatology*. 9<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill. pp 1876-1879
19. Shilu K, Raviya P, More CB. Potentially malignant disorder-oral erythroplakia: a review. *International Journal of Advance Research and Development of Advance Research and Development*. 2018; 3(7):17-20
20. Thavarajah R, Rao A, Raman U, Rajasekaran ST, Joshua EHR, Kannan R. Oral lesions of 500 habitual psychoactive substance users in Chennai, India. *Archives of Oral Biology*. 2006; 51:512-519
21. Al-Attas SA, Ibrahim SS, Amer HA, Darwish Zel S, Hassan MH. Prevalence of potentially malignant oral mucosal lesions among tobacco users in Jeddah, Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014; 15: 757-762.
22. Ferreira AM, de Souza Lucena EE, de Oliveira TC, da Silveira E, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Diseases*. 2016; 22: 536-542.
23. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia-a review. *Oral oncology*. 2005; 41: 551-561

24. Holmstrup P. Pral erythroplakia-what is it? *Oral disease*. 2018; 24:138-143.
25. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral and maxillofacial pathology*. 2018; 125(6): 612-627
26. Mashberg A. Diagnosis of early oral and oropharyngeal squamous carcinoma: obstacles and their amelioration. *Oral Oncol*. 2000;36:253-255.

**T**umor jinak saat ini menjadi perhatian dalam bidang Dermatologi dan Venereologi karena meningkatkan risiko terjadinya malignansi atau keganasan serta meningkatkan morbiditas pada penderitanya di seluruh dunia. Penelusuran faktor risiko, pengenalan penyakit dan penanganan lebih dini dapat memberikan luaran yang baik dari segi kesembuhan penyakit hingga tampilan kosmetik.

Buku ini difokuskan pada pembahasan mengenai beberapa neoplasia prakanker pada kulit dan mukosa, baik dari pengenalan penyakit hingga tatalaksananya. Buku ini difokuskan untuk dokter dan peserta didik Spesialis Dermatologi dan Venereologi atau dokter Spesialis Kulit dan Kelamin, namun buku ini juga dapat menjadi referensi pada bidang lain untuk dapat meningkatkan pemahaman mengenai neoplasia jinak pada kulit dan mukosa



Dr. dr. Ketut Kwartantaya Winaya, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV atau yang lebih dikenal dengan dr. Kwartan merupakan seorang dosen tetap Departemen Dematologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Saat ini beliau menjabat sebagai Koordinator Program Studi Dematologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana sejak tahun 2021. Beliau lahir di Yogyakarta, 20 September 1963.

Riwayat pendidikan beliau ditempuh dari pendidikan dokter umum di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana tahun 1983-1991; pendidikan dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tahun 1998 – 2002; pendidikan doktoral di Pascasarjana Ilmu Kedokteran tahun 2014 – 2018. Beliau mendapatkan gelar konsultan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI) pada tahun 2020 dengan bidang keahlian tumor dan bedah kulit.

Pada tahun 2008, dr. Kwartan pernah menjabat sebagai Ketua Komite Medik dan kepala SMF Bagian Kulit dan Kelamin di RS Indera hingga tahun 2014 dan menjabat sebagai ketua PERDOSKI Provinsi Bali selama 2 periode yaitu tahun 2011 – 2014 dan tahun 2014 – 2017. Beliau merupakan founder dan direktur dari AKL Clinic sejak 2002 hingga sekarang. Beliau juga aktif dalam organisasi Internasional sebagai member of European Academy of Dermatology and Venereology dan member of America Academy of Dermatology.

