

ORIGINAL ARTICLE

Karakteristik Pasien *Ocular Surface Squamous Neoplasia* di Pusat Mata Nasional RS Mata Cicendo Periode Januari 2012- Juni 2014

Sandraningrum, M. Rinaldi Dahlan

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Padjadjaran University

Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung

E-mail: sandraningrum@gmail.com

ABSTRACT

Background: Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) is a broad term encompassing conjunctival intraepithelial neoplastic lesions (CIN) and invasive squamous cell carcinoma (SCC) of conjunctiva and cornea. The purpose of this study is to describe the demographic, clinical, therapy and histopathology characteristics of OSSNs patients in Cicendo Eye Center within period of January 2012 – June 2014.

Methods: Patient medical records were reviewed. Fourty patients of biopsy-proven OSSN at Cicendo Eye Centre from January 2012 until June 2014 were reviewed.

Results: Data was collected from 40 patients (41 eyes), OSSN was more frequent in men (62.5%) and had unilateral presentation (97.5%). The mean patient age was 45.9 ± 14.7 years. The most common complaint was lump on the ocular surface (50%). The size of lesion was mostly less than 2 mm (62.5%). All of the patients were managed with surgery using wide excision and histopathology examination, of whom 46.4% cases were managed with wide excision only, 41.4% cases were managed with wide excision and application of topical mitomycin C (MMC), 12.2% cases were managed with wide excision, application of topical MMC, and cryotherapy. Histopathology examination revealed that 41.5% cases were CIN, 19.5% cases were carcinoma in situ, and 39% cases were invasive SCC.

Conclusions: Patients with OSSN who came to Cicendo Eye Center were mostly male and had unilateral presentation. The most common clinical sign and symptom were ocular surface mass with size of the lesion less than 2 mm. Management of patient with OSSN is mostly excisional surgery only. Majority of histopathology examination showed CIN.

Keyword: OSSN, carcinoma in situ, SCC

Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) merupakan istilah untuk lesi epitel prekanker dan kanker pada konjungtiva dan kornea. Lesi ini mencakup dysplasia, carcinoma in situ, dan squamous cell

carcinoma (SCC). Sebelumnya lesi intraepithelial dikenal dengan istilah intraepithelial epithelioma, Bowen's disease konjungtiva, atau bowenoid epithelioma. Karena gambaran histologi yang berbeda antara konjungtiva dengan kulit, maka

istilah Bowen's disease saat ini hanya digunakan pada lesi kulit.¹

OSSN merupakan lesi epitel onjungtiva yang paling sering ditemukan. OSSN terdapat pada semua ras, tetapi paling sering ditemukan pada negara-negara yang berada dekat dengan ekuator dan dengan paparan sinar matahari yang lebih besar. Pada suatu penelitian di USA, insidensi OSSN sebanyak 0.3 per 1 juta populasi. Pada penelitian lain di Uganda, insidensi sebanyak 1.3 per 1 juta populasi.^{1,2}

OSSN paling sering terjadi pada usia dewasa, walaupun terdapat kasus beberapa pada anak-anak yang pernah dilaporkan. Pada berbagai penelitian, OSSN paling sering terjadi pada laki-laki karena paparan sinar matahari yang lebih besar.^{1,4}

Terdapat beberapa faktor penyebab dan mekanisme yang dapat menjelaskan atau berhubungan dengan perkembangan OSSN. Faktor penyebab yang paling utama adalah radiasi sinar ultraviolet (UV). Beberapa faktor lain yang mempengaruhi antara lain human papilloma virus (HPV), human immunodeficiency virus (HIV), the stem cell theory, usia tua dan merokok.¹⁻⁴

Penelitian observasional ini bertujuan untuk melihat karakteristik dan memberikan informasi mengenai data demografis serta klinis pasien OSSN yang datang ke Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung.

METODE

Data dikumpulkan dari rekam medis 40 pasien dengan diagnosis OSSN yang telah ditegakan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis tumor di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo selama periode Januari 2012 hingga Juni 2014. Data diamati secara retrospektif dan dilakukan pengambilan data jenis kelamin dan usia saat kunjungan salam periode waktu penelitian, serta karakteristik klinis yang meliputi keluhan, keadaan klinis, lateralitas, tatalaksana, dan hasil pemeriksaan histopatologis.

Kriteria pasien yang diikutsertakan pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis OSSN, yang telah ditegakan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis tumor di Pusat Mata

Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo selama periode Januari 2012 hingga Juni 2014.

Pemeriksaan histopatologis dilakukan di UPF Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin dan laboratorium Kimia Farma Bandung. Seluruh specimen diwarnai dengan Hematoksin Eosin (HE) dan dianalisa oleh dokter spesialis patologi anatomi. Hasil pemeriksaan patologi anatomi dikategorikan menjadi 3 kategori berdasarkan derajat progresivitas OSSN, yaitu *conjunctival intraepithelial neoplasia* (CIN), *carcinoma in situ*, dan *invasive squamous cell carcinoma*.¹

Gambaran histopatologis dari OSSN mencakup hiperplasia epitel, hilangnya sel-sel goblet, hilangnya polaritas dari sel, hiperkromatik nucleus, pleomorphism dan terdapatnya gambaran mitosis.³

Penilaian histopatologis yang paling penting adalah menentukan intak atau tidaknya membran basalis. Jika membrane basalis masih intak dan sebagian sel-sel epitel telah digantikan oleh sel-sel dysplasia maka disebut sebagai CIN, tetap jika seluruh sel-sel *dysplasia* maka disebut sebagai *carcinoma in situ*. Jika sel-sel *neoplasia* telah menembus membran basalis dan menginvasi stroma maka disebut sebagai *invasive squamous cell carcinoma*.³

Data diolah secara deskriptif terhadap seluruh variabel menggunakan Microsoft Office Excel 2013 dan ditampilkan dalam bentuk table.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik	Jumlah (n=40)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	25	62.5
Perempuan	15	37.5
Usia (tahun)		
Rata-rata	45.9±14.7	
Rentang	17-72	
Lateralitas		
Unilateral	39	97.5
Bilateral	1	2.5
Keluhan		
Benjolan	20	50
Selaput	15	37.5
Lain-lain	5	12.5
Ukuran lesi		
<2 mm	20	50
2-4 mm	17	42.5
4 mm	3	7.5

HASIL

Selama periode Januari 2012- Juni 2014 terdapat 40 pasien (41 mata) dengan diagnosis OSSN yang telah ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis tumor di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo.

Tabel 1 menjelaskan mengenai karakteristik pasien OSSN. Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki lebih mendominasi yaitu sebanyak 25 pasien (62.5%), sedangkan pasien wanita sebanyak 15 pasien (37.5%). Rata-rata usia pasien adalah 45.9 ± 14.7 tahun dengan rentang usia 17-72 tahun.

Mayoritas pasien yaitu sebanyak 39 pasien (97.5%) datang dengan OSSN unilateral, hanya 1 orang pasien (2.5%) datang dengan OSSN bilateral. Keluhan terbanyak pada penelitian ini adalah benjolan pada permukaan okular sebanyak 20 pasien (50%), diikuti dengan keluhan selaput pada permukaan okular sebanyak 15 pasien (37.5%), dan keluhan lain sebanyak 5 pasien (12.5%), yaitu adanya rasa mengganjal, kelilipan, penurunan visus serta kemerahan pada mata. Ukuran lesi tumor pada penelitian ini dibagi menjadi 3 bagian, yaitu lesi dengan ukuran < 2 mm sebanyak 20 pasien (50%), 2-4 mm sebanyak 17 pasien (42.5%) dan > 4 mm sebanyak 3 pasien (7.5%).

Tabel 2 menjelaskan mengenai tatalaksana pada pasien dengan suspect OSSN. Seluruh pasien suspect OSSN pada penelitian ini ditatalaksana dengan eksisi massa dan pemeriksaan histopatologis. Eksisi massa saja dilakukan pada 19 pasien (46.4%), eksisi massa disertai pemberian mitomycin C (MMC) pada saat operasi dilakukan pada 17 pasien (41.4%), dan eksisi massa serta cryotherapy dan

pemberian MMC pada saat operasi dilakukan pada 5 pasien (12.2%). Pemberian MMC adalah sebanyak 0.02% (0.2 mg/ml) dengan aplikasi selama 1 menit pada lesi pasca eksisi massa.

Tabel 3 menjelaskan mengenai frekuensi subtipe histopatologis dari hasil pemeriksaan pada jaringan tumor. Sebanyak 17 sediaan (41.5%) menunjukkan conjunctiva *intraepithelial neoplasia* (CIN), 8 sediaan (19.5%) menunjukkan *carcinoma in situ* dan 16 sediaan (39%) menunjukkan *invasive squamous cell carcinoma*.

DISKUSI

Dari hasil penelitian ini didapatkan 40 pasien (41 mata) dengan diagnosis OSSN selama periode Januari 2012 – Juni 2014. Penelitian lainnya di India oleh Chauhan dkk mengenai OSSN didapatkan 64 pasien dalam rentang waktu 1 tahun (2009-2010).⁵ Hasil penelitian ini lebih banyak apabila dibandingkan dengan hasil penelitian lainnya di negara yang berada jauh dari ekuator atau daerah dengan paparan sinar matahari yang lebih kecil. Penelitian retrospektif di Korea oleh Bo Hyuck Kim, dkk mengenai OSSN didapatkan 30 pasien selama periode waktu 7 tahun (2005-2012).⁶

Sebagian besar pasien pada penelitian ini berjenis kelamin laki-laki (62.5%). Pola ini tidak jauh berbeda dengan penelitian OSSN secara retrospektif yang dilakukan di Korea, sebagian besar diderita oleh pasien laki-laki dibanding perempuan.⁶ Penelitian di United Kingdom (UK) memperlihatkan hasil yang serupa, didapatkan dominasi laki-laki sebesar 70%.⁷ Berbagai penelitian sebelumnya melaporkan bahwa OSSN lebih sering terjadi pada laki-laki karena paparan terhadap sinar matahari lebih besar jika dibandingkan wanita.¹ Penelitian oleh Chauhan dkk di India melaporkan bahwa paparan yang lama terhadap sinar matahari terjadi pada 53% kasus pasien OSSN.⁵

Rata-rata usia pasien pada penelitian ini adalah 45.9 ± 14.7 tahun dengan rentang usia 17-72 tahun. Pada penelitian ini, rata-rata usia pasien lebih muda dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian lainnya di India rata-rata usia cenderung lebih tua yaitu 64 tahun

Tabel 2. Tatalaksana kasus

Karakteristik	Jumlah (n=41)	Persentase (%)
Eksisi massa	19	46.4
Eksisi massa + MMC	17	41.4
Eksisi massa + MMC + cryotherapy	5	12.2

Tabel 3. Subtipe histopatologis

Karakteristik	Jumlah (n=41)	Persentase (%)
Conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN)	17	41.5
Carcinoma in situ	8	19.5
Invasive squamous cell carcinoma	16	39

dengan rentang usia 6-84 tahun.⁵ Pada penelitian di Korea rata-rata usia yaitu 64.8 tahun dengan rentang 39- 82 tahun.⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian di UK, rata-rata usia yaitu 65.6 tahun dengan rentang 11-101 tahun.⁷

Mayoritas pasien yaitu sebanyak 39 pasien (97.5%) datang dengan OSSN unilateral. Hanya 1 pasien (2.5%) pasien yang datang dengan keluhan OSSN bilateral. Pada penelitian di Korea seluruh pasien sebanyak 30 orang datang dengan keluhan OSSN unilateral. Sejalan dengan penelitian di Australia, seluruh pasien sebanyak 23 orang datang dengan keluhan OSSN unilateral. Tidak terdapat keterlibatan OSSN bilateral pada kedua penelitian di atas.^{6,8}

Keluhan terbanyak pada penelitian ini adalah benjolan pada konjungtiva dan atau kornea sebanyak 20 pasien (50%), diikuti dengan keluhan selaput pada konjungtiva dan atau kornea pada sebanyak 15 pasien (37.5%), dan keluhan lain sebanyak 5 pasien (12.5%), yaitu adanya rasa mengganjal, kelilipan, penurunan visus serta kemerahan pada mata. Hal ini serupa dengan penelitian di UK, terdapatnya benjolan pada permukaan okular merupakan keluhan terbanyak sebanyak 46%, diikuti dengan keluhan pada permukaan ocular sebanyak 33%, malposisi palpebral sebanyak 4%, penurunan visus 3%, dan tanpa adanya gejala sebanyak 6%.²

Ukuran lesi tumor pada penelitian ini dibagi menjadi 3 bagian, yaitu lesi dengan ukuran <2 mm sebanyak 20 pasien (50%), 2-4 mm sebanyak 17 pasien (42.5%) dan >4 mm sebanyak 3 pasien (7.5%). Berdasarkan penelitian sebelumnya di India, ukuran lesi tumor dibagi menjadi 2 bagian, yaitu dengan ukuran <2 cm sebanyak 42% dan ≥ 2 cm sebanyak 58%.⁵ Berdasarkan penelitian lainnya di Australia, lesi ukuran tumor dibagi menjadi 3 bagian, yaitu lesi dengan ukuran <2 mm sebanyak 16 pasien (11.9%), 2-6 mm sebanyak 60 pasien (44.4%) dan >4 mm sebanyak 59 pasien (43.7%).⁹

Seluruh pasien suspect OSSN pada penelitian ini ditatalaksana dengan eksisi massa dan pemeriksaan histopatologis. Tindakan eksisi massa saja yaitu sebanyak 46.4%, eksisi massa disertai pemberian MMC pada saat operasi sebanyak 41.4%, dan eksisi massa dengan

cryotherapy serta pemberian MMC pada saat operasi hanya dilakukan pada 12.2% kasus. Dilakukan pemeriksaan histopatologis pada seluruh kasus tersebut. Pemberian MMC 0.04% pasca operasi hanya diberikan pada 9 kasus. Pemberian MMC pascaoperasi diberikan pada 3 kasus *carcinoma in situ*, dan 6 kasus *invasive squamous cell carcinoma*. Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Anat Galor dkk, dari 396 pasien seluruhnya dilakukan eksisi massa dengan batas 3-4 mm, pada 69% kasus dilakukan *cryotherapy* pada batas eksisi tumor, serta pada 28% kasus diberikan terapi tambahan dengan interferon, 5-fluorouracil, atau MMC.¹⁰

Tatalaksana pada kasus suspect OSSN yaitu eksisi massa dengan pemeriksaan histopatologis serta *cryotherapy* pada batas eksisi atau pemberian kemoterapi topikal seperti interferon (IFN) alfa-2b, 5-fluorouracil (5-FU), atau MMC. Eksisi massa merupakan metode utama pada penatalaksanaan lesi OSSN. Kesuksesan eksisi massa tergantung dari keterlibatan dari batas dan kedalaman dari eksisi massa tersebut. Untuk menghindarkan terjadinya rekurensi dari OSSN, batas dari eksisi massa adalah sebesar 3-4 mm. Angka rekurensi OSSN dengan metode eksisi massa tumor adalah sebesar 15-52% dengan rata-rata 30%. Erie dkk melaporkan bahwa angka rekurensi pada batas eksisi yang bebas massa tumor adalah sebesar 5% dan pada batas eksisi yang tidak bebas massa tumor sebesar 53%.^{1-3, 10-12}

Dikarenakan tingginya angka rekurensi OSSN setelah dilakukannya eksisi massa saja, maka Fraunfelder dkk melakukan penelitian dengan penggunaan *cryotherapy* sebagai tatalaksana tambahan pada tumor permukaan okular dan kelopak mata. Angka rekurensi menurun pada kombinasi antara tindakan eksisi massa dengan *cryotherapy* sebagai tatalaksana OSSN, yaitu sebesar 0-12%. *Cryotherapy* dapat merusak dan mengobliterasi mikrosirkulasi jaringan tumor. Kemudian pada tahun 1994, Frucht-Pery dan Rozenman memperkenalkan terapi topikal kemoterapi MMC dalam tatalaksana OSSN. Penelitian pada saat itu menggunakan terapi topikal MMC selama 2 minggu dan diulang pada saat dibutuhkan, kemudian dilakukan evaluasi pada 39 pasien

selama 12-120 bulan, 95% pasien berespon terhadap terapi.^{1-3,10-12}

Pemeriksaan histopatologis dari lesi OSSN yang telah dieksisi merupakan pemeriksaan *gold standard* untuk membedakan ketiga jenis lesi dalam spektrum OSSN.² Hasil pemeriksaan histopatologis pada penelitian ini menunjukkan terdapatnya 41.5% *conjunctival intraepithelial neoplasia* (CIN), 19.5% menunjukkan *carcinoma in situ* dan 39% menunjukkan *invasive squamous cell carcinoma*. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di UK, kasus CIN lebih besar yaitu sebesar 81% dan kasus *invasive squamous cell carcinoma* sebesar 19%. Berbeda dengan penelitian oleh Chauhan dkk di India melaporkan bahwa kasus SCC lebih besar yaitu sebanyak 69% diikuti dengan CIN sebanyak 31%.^{5,7}

Kasus rekurensi yang terjadi pada penelitian ini sebanyak 2 pasien, rekurensi tersebut terjadi setelah 1 tahun pascaoperasi eksisi OSSN. Diperkirakan pada penelitian ini, kasus rekurensi dapat diakibatkan oleh paparan sinar matahari yang berlebihan.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu ketidaklengkapan data rekam medis dan jumlah sampel yang diikutsertakan hanya pasien yang telah terbukti secara histopatologis OSSN sehingga kemungkinan jumlah yang sebenarnya dapat lebih besar daripada yang terdapat pada penelitian ini.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang karakteristik klinis dan histopatologis OSSN di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo.

KESIMPULAN

Karakteristik pasien OSSN di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo hampir serupa Dengan hasil penelitian di negara-negara lainnya, yaitu dengan dominasi laki-laki dibandingkan perempuan, tetapi pada penelitian ini menunjukkan usia yang relatif

lebih muda pada saat pasien datang ke PMN RS Mata Cicendo. Mayoritas pasien datang dengan adanya massa unilateral pada konjungtiva dan atau kornea dengan ukuran lesi <2 mm. Pada penelitian ini tatalaksana OSSN yang paling sering digunakan adalah eksisi massa tumor saja dan subtype histopatologis terbanyak adalah *conjunctival intraepithelial neoplasia* (CIN). Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar pada bidang mata dalam penatalaksanaan OSSN.

REFERENSI

1. Singh B, Damato B, Murphree A. Ocular surface squamous neoplasia. Dalam: Clinical Ophthalmic Oncology. Saunders. 2007; Hal:136-40.
2. Ruchi M, Suryasnata R, Geeta K. Ocular surface squamous neoplasia – Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis. Saudi Journal of Ophthalmology 2013; 27: 177–86.
3. AmericanAcademyofOphthalmology. Conjunctiva. Dalam: Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. Section 4. San Fransisco:AAO; 2010-2011. Hal. 62-4.
4. Shields J, Shields C. Tumors of the conjunctiva. Dalam: Eyelid, conjunctival and orbital tumors. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2007. Hal: 124-9.
5. Chauhan S, Sen S, Sharma A, et al. American Joint Committee on Cancer Staging and Clinicopathological High-Risk Predictors of Ocular Surface Squamous Neoplasia. Arch Pathol Lab Med Vol 138. 2014.
6. Bo Hyuck Kim, Mee Kum Kim, Won Ryang Wee, Joo Youn Oh. Clinical and pathological characteristics of ocular surface squamous neoplasia in an Asian population. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2013) 251:2569–73.
7. Anu Maudgil, Trushar Patel, Paul Rundle, Ian G Rennie, Hardeep Singh Mudhar. Ocular surface squamous neoplasia: analysis of 78 cases from a UK ocular oncology centre. Br J Ophthalmol 2013;97:1520–4.
8. John Ng, Minas T, Coroneo. Ultraviolet Radiation and the Roleof Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Ocular Surface Squamous Neoplasia. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Vol. 49. No. 12. 2014.
9. Jenna B, Juanita P, Graham A. Lawrence H, Stephen J. Risk Factors for Ocular Surface Squamous Neoplasia Recurrence after Treatment With Topical Mitomycin C and Interferon Alpha-2b. Am J Ophthalmol 2014;157:287–93.
10. Galor A, Karp C, Oellers P, et al. Predictors of Ocular Surface Squamous Neoplasia Recurrence after Excisional Surgery. Ophthalmology. 2012;119:1974–81.
11. Afshan A, Fouad E. Sayyad, Karp C. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. Curr Opin Ophthalmol. 2013;24:336–42.
12. Afshan A, Nanji, Christina S. Surgical versus Medical Treatment of Ocular Surface Squamous Neoplasia. Ophthalmology. 2014;121:994-1000.