

# Peran Panel Imunohistokimia p40, Sitokeratin, TTF-1, Synaptophysin, Chromogranin A, dan Ki-67 dalam Membedakan Karsinoma Sel Skuamosa Basaloid (KSSB) Paru-Paru dari Karsinoma Neuroendokrin Derajat Tinggi

## The Role of p40, Cytokeratin, TTF-1, Synaptophysin, Chromogranin A, and Ki-67 Immunohistochemical Panel in Differentiating Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Lung from High-Grade Neuroendocrine Carcinoma

Deka Miftalia Anugrah Putri<sup>1</sup>, Rosalie Aurellia Wibowo<sup>1</sup>, Yusfita Efi Rosdiana<sup>2</sup>, Hendy Setyo Yudhanto<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Malang, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup> Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Dr. Iskak, Tulungagung, Jawa Timur, Indonesia

<sup>3</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

\*Corresponding author

Email: deka.putri.fk@um.ac.id

### ABSTRACT

#### Keyword:

basaloid squamous cell carcinoma, diagnostic pitfalls, immunohistochemistry, lung cancer, p40

**Background:** Primary basaloid squamous cell carcinoma (BSCC) of the lung is an aggressive malignancy that often poses a diagnostic challenge in small biopsy specimens due to significant cytomorphological overlap with high-grade neuroendocrine carcinoma (HGNEC). This distinction is clinically important because the two entities are treated with different chemotherapy regimens. **Objective:** This case report aims to highlight the role of an immunohistochemistry (IHC) panel in resolving the ambiguity of cell differentiation. **Methods:** A 60-year-old male smoker with a central lung mass was evaluated using morphological examination of a bronchoscopic biopsy and targeted immunohistochemical analysis, including p40, cytokeratin (CK), thyroid transcription factor-1 (TTF-1), synaptophysin, chromogranin A, and Ki-67. **Results:** Morphologically, the lesion resembled HGNEC on the biopsy specimen. However, the tumor cells showed strong, diffuse nuclear p40 and cytoplasmic CK expression, whereas TTF-1, synaptophysin, and chromogranin A were negative, despite a Ki-67 index of approximately 70%. This profile supported the diagnosis of primary pulmonary BSCC and guided the selection of a non-small cell lung cancer chemotherapy regimen (carboplatin–docetaxel). **Conclusion:** Relying solely on conventional morphology in limited specimens can be misleading. Therefore, a targeted immunohistochemical panel interpreted together with morphology is essential to establish the diagnosis of primary lung BSCC in small biopsy specimens.

### ABSTRAK

#### Kata kunci:

imunohistokimia, jebakan diagnostik, karsinoma sel skuamosa basaloid, keganasan paru, p40

**Latar belakang:** Karsinoma sel skuamosa basaloid (KSSB) paru primer merupakan keganasan agresif yang sering menjadi jebakan diagnostik pada spesimen biopsi kecil karena tumpang tindih sitomorfologi yang nyata dengan karsinoma neuroendokrin derajat tinggi (KNE-DT). Pembedaan keduanya penting karena regimen kemoterapi yang digunakan berbeda. **Tujuan:** Laporan kasus ini bertujuan menekankan peran panel imunohistokimia (IHK) untuk menyelesaikan ambiguitas diferensiasi sel tersebut. **Metode:** Seorang laki-laki perokok berusia 60 tahun dengan massa sentral paru dievaluasi menggunakan pemeriksaan morfologi spesimen biopsi bronkoskopi dan analisis imunohistokimia bertarget yang meliputi p40, sitokeratin (CK), *thyroid transcription factor-1* (TTF-1), Synaptophysin, Chromogranin A, dan Ki-67. **Hasil:** Secara morfologi, lesi menyerupai KNE-DT pada spesimen biopsi. Namun, analisis IHK menunjukkan ekspresi inti yang kuat dan difus untuk p40 serta ekspresi sitoplasma untuk CK, sementara TTF-1 serta

marka neuroendokrin Synaptophysin dan Chromogranin A negatif, meskipun indeks Ki-67 sekitar 70%. Profil ini mendukung diagnosis KSSB paru primer dan menjadi dasar pemilihan regimen kemoterapi karsinoma paru bukan sel kecil (karboplatin–docetaxel).

**Kesimpulan:** Mengandalkan morfologi konvensional saja pada spesimen terbatas dapat mengecoh. Oleh karena itu, panel imunohistokimia bertarget yang diinterpretasikan bersama gambaran morfologi diperlukan untuk menegakkan diagnosis KSSB paru primer secara akurat pada spesimen biopsi kecil.

## LATAR BELAKANG

Karsinoma paru-paru masih menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia.<sup>1</sup> Karsinoma sel skuamosa (KSS) menjadi bagian dari kelompok utama karsinoma paru bukan sel kecil (KPBSK), dan diklasifikasikan menjadi sub tipe keratinisasi, non-keratinisasi, dan juga KSS basaloid. Di antara sub tipe-sub tipe ini, karsinoma sel skuamosa basaloid (KSSB) paru-paru merupakan sub tipe yang langka dan lebih agresif<sup>2</sup>, yang mencakup 3,9 hingga 5,2 persen dari semua karsinoma skuamosa paru-paru.<sup>3</sup>

KSSB diklasifikasikan dalam Klasifikasi WHO edisi kelima sebagai varian KSS derajat tinggi dengan prognosis yang lebih buruk. Pada sub tipe KSSB paru, komponen basaloid harus mencakup setidaknya 50% dari seluruh tumor. KSSB secara morfologi digambarkan sebagai sel-sel berukuran kecil hingga sedang dengan sitoplasma yang sedikit dan nukleolus yang tidak mencolok atau hanya fokal, tumbuh dalam kelompok dengan palisade perifer.<sup>4</sup> Mengingat klasifikasi biopsi kecil berfungsi sebagai alternatif dari kategorisasi berdasarkan reseksi, identifikasi morfologi basaloid dominan yang dilengkapi dengan positività p40 atau p63 memudahkan diagnosis KSSB pada spesimen diagnostik terbatas, bahkan tanpa evaluasi komprehensif terhadap volume tumor total.<sup>5</sup> KSSB dikenal memiliki ciri molekuler yang berkaitan dengan resistensi terhadap kemoterapi sitotoksik, sehingga pengobatan bertarget alternatif mungkin diperlukan.<sup>6</sup>

KSSB tidak hanya sulit ditangani tetapi juga sulit diidentifikasi secara morfologi, karena menunjukkan karakteristik yang mirip dengan KSS berdiferensiasi buruk (*poorly differentiated squamous cell carcinoma*/PD-KSS), karsinoma paru sel kecil (KPSK), dan karsinoma neuroendokrin sel besar (KNESB).<sup>7</sup> Diagnosis sangat sulit ditegakkan dengan aspirasi atau sampel biopsi kecil, yang jumlah selnya terbatas. Neoplasma neuroendokrin paru primer secara

morfologis mirip dengan banyak tumor lain, dan morfologi KSSB dapat tumpang tindih dengan tumor tersebut.<sup>8</sup> Terutama saat menganalisis biopsi jarum halus atau sampel yang hancur, tumpang tindih sitomorfologis ini menghadirkan tantangan diagnostik yang besar dalam praktik sehari-hari. Konsensus patologi toraks internasional mengakui bahwa KSSB, KPSK, dan KNESB memiliki kesamaan berupa rasio inti-sitoplasma (N:C) yang tinggi, hiperkromasia, dan pola bersarang yang sering kali mengaburkan garis keturunan tumor yang sebenarnya. Pembedaan ini memiliki urgensi klinis karena KPSK dan KNESB, sebagai karsinoma neuroendokrin derajat tinggi (KNE-DT), umumnya ditangani dengan regimen berbasis platinum–etoposide, sedangkan KSSB sebagai bagian dari KPBSK ditangani dengan regimen KPBSK.<sup>11,13</sup> Oleh karena itu, hanya mengandalkan pewarnaan hematoksilin-eosin (H&E) sering kali tidak memadai dan berisiko menimbulkan kesalahan klasifikasi antara garis keturunan skuamosa dan neuroendokrin.<sup>5</sup>

Kombinasi yang tepat dari panel imunohistokimia (IHK) membantu mengatasi keterbatasan alami dari sampel biopsi yang sangat kecil; pada tumor berdiferensiasi buruk, IHK direkomendasikan untuk sub tipe KPBSK sekaligus untuk menilai diferensiasi neuroendokrin.<sup>14</sup> Setiap penanda dalam panel pada laporan ini dipilih karena memiliki peran yang saling melengkapi. P40 merupakan antibodi terhadap  $\Delta$ Np63, isoform faktor transkripsi p63 yang secara fisiologis diekspresikan pada sel basal epitel skuamosa dan berperan mempertahankan program diferensiasi skuamosa. Pada karsinogenesis KSS paru, lokus TP63 (kromosom 3q28) sering mengalami amplifikasi, sehingga ekspresi  $\Delta$ Np63 menjadi penanda garis keturunan skuamosa.<sup>2,15</sup> P40 telah menjadi indikator nuklear yang sangat sensitif dan spesifik untuk mengonfirmasi garis keturunan skuamosa; akurasi diagnostiknya lebih unggul dibandingkan p63 karena reaktivitas silang yang jauh lebih rendah

dengan adenokarsinoma berdiferensiasi buruk maupun limfoma.<sup>3,15</sup> Sitokeratin (CK) digunakan untuk memastikan asal epitelial tumor; pada karsinoma neuroendokrin, CK sering menunjukkan pola titik (*dot-like*) paranuklear, berbeda dengan pola sitoplasma difus pada KSS.<sup>14</sup> *Thyroid transcription factor-1* (TTF-1) ditambahkan karena umumnya positif pada adenokarsinoma dan sebagian besar KPSK, tetapi negatif pada KSS.<sup>14</sup> Pada saat yang sama, penyelesaian masalah diagnostik memerlukan penilaian terhadap kemungkinan tumor neuroendokrin derajat tinggi seperti KPSK dan KNESB dengan menggunakan penanda neuroendokrin konvensional, yaitu Synaptophysin (protein membran vesikel sinaptik) dan Chromogranin A (protein matriks granul sekretorik neuroendokrin). Synaptophysin memiliki sensitivitas yang tinggi, sedangkan Chromogranin A lebih spesifik tetapi kurang sensitif, khususnya pada KPSK.<sup>16,17</sup> Selain itu, meskipun indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi biasanya menandai keganasan neuroendokrin derajat tinggi, indeks ini juga dapat sangat tinggi pada KSSB, sehingga berpotensi memengaruhi diagnosis histologis awal. Oleh karena itu, landasan diagnostik untuk membedakan KSSB secara tepat dari tumor yang secara morfologis mirip adalah panel IHK yang disusun dengan cermat, termasuk positivitas p40 difus bersama dengan ekspresi penanda neuroendokrin yang negatif.<sup>9</sup>

Laporan kasus ini menguraikan kasus langka KSSB primer paru-paru pada pasien laki-laki lansia, di mana IHK memainkan peran penting dalam membedakan tumor tersebut dari karsinoma neuroendokrin derajat tinggi. Kasus ini menekankan perlunya panel IHK yang komprehensif untuk diagnosis yang akurat terhadap tumor paru-paru yang secara morfologis tidak pasti dan mirip satu sama lain, dengan menekankan pentingnya penggunaan panel antibodi yang terfokus. Laporan ini diharapkan dapat menyoroti kontribusi penting ahli patologi dalam menghindari kesalahan diagnosis pada sampel biopsi kecil, sehingga mendukung dimulainya pengobatan onkologis yang tepat dan spesifik sesuai garis keturunan secara tepat waktu.

## METODE

Laporan kasus ini disusun secara deskriptif berdasarkan data rekam medis, hasil pemeriksaan radiologi, dan

pemeriksaan histopatologi pasien di Rumah Sakit Umum Dr. Iskak Tulungagung, serta hasil pemeriksaan imunohistokimia yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sebagai rumah sakit rujukan tipe A.

## Spesimen dan Pewarnaan Rutin

Spesimen jaringan diperoleh melalui biopsi forseps bronkoskopi (*bronchoscopic forceps biopsy*). Jaringan difiksasi dalam formalin buffer netral 10%, diproses secara rutin, dan ditanam dalam blok parafin. Blok parafin dipotong dengan ketebalan standar laboratorium (3–4 µm) dan diwarnai dengan hematoxilin-eosin (H&E) untuk evaluasi morfologi.

## Pemeriksaan Imunohistokimia

Pewarnaan IHK dilakukan pada potongan parafin serial dengan metode imunoperoxidase tidak langsung menggunakan kromogen diaminobenzidin (DAB) dan counterstain hematoxilin, sesuai prosedur rutin Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Antibodi primer yang digunakan adalah p40 klon BC28 (Roche/Ventana), pan-sitokeratin klon AE1/AE3 (Thermo Fisher Scientific), TTF-1 klon 8G7G3/1 (Dako/Agilent), Synaptophysin klon DAK-SYNAP (Dako/Agilent), Chromogranin A klon LK2H10 (Roche/Ventana), dan Ki-67 klon MIB-1 (Dako/Agilent). Setiap pewarnaan disertai kontrol positif dan kontrol negatif.

## Interpretasi Hasil Imunohistokimia

Pembacaan dilakukan oleh ahli patologi anatomik dengan mengacu pada rekomendasi IASLC.<sup>14</sup> Pewarnaan p40 dan TTF-1 dinilai positif bila tampak pewarnaan coklat pada inti sel tumor; ekspresi p40 dikategorikan difus bila mengenai sebagian besar (>50%) sel tumor. Sitokeratin dinilai positif bila tampak pewarnaan coklat pada sitoplasma/membran sel tumor. Synaptophysin dan Chromogranin A dinilai positif bila tampak pewarnaan sitoplasma granular pada sel tumor, dan negatif bila tidak ditemukan pewarnaan pada sel tumor sementara kontrol positif terwarnai dengan baik. Indeks Ki-67 dinyatakan sebagai persentase inti sel tumor yang terwarnai terhadap seluruh sel tumor yang dinilai.

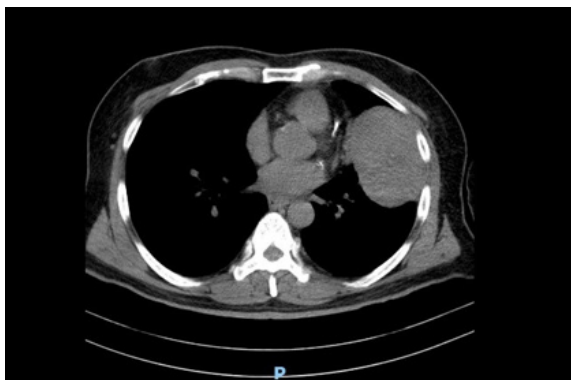
## Etika dan Persetujuan Pasien

Pasien telah memberikan persetujuan tertulis (*informed consent*) pada 13 September

2024 untuk dibahas dalam laporan kasus dan dipublikasikan di jurnal untuk kepentingan pendidikan, tanpa menampilkan identitas pasien secara detail. Seluruh gambar radiologi dan histopatologi yang ditampilkan telah dianonimkan dan tidak memuat data identitas pasien. Dokumen persetujuan tersimpan pada penulis dan dapat diserahkan kepada editor bila diperlukan.

## LAPORAN KASUS

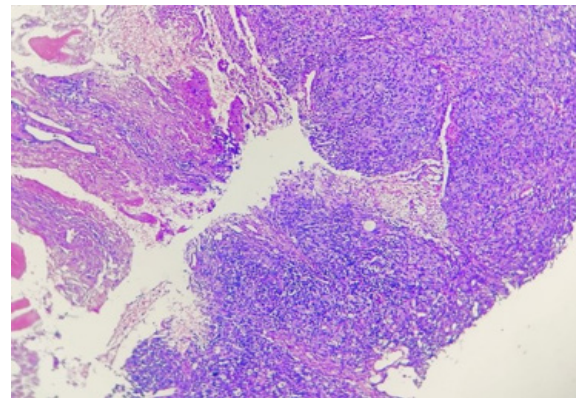
Seorang pasien laki-laki berusia 60 tahun dengan riwayat merokok 30 tahun-bungkus (*pack-years*) datang dengan keluhan utama batuk kronis dan sesak napas yang semakin berat selama beberapa bulan terakhir. Pemeriksaan fisik toraks pada auskultasi menunjukkan suara napas vesikuler yang menurun pada hemitoraks kiri, sesuai dengan lokasi massa pada pemeriksaan radiologis. Pemeriksaan tomografi komputer (CT) toraks selanjutnya menunjukkan adanya massa sentral padat yang terdefinisi dengan baik berukuran 11,9 x 12 x 5,9 cm yang terletak di paru-paru kiri seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1. Untuk menegaskan diagnosis jaringan, pasien menjalani biopsi bronkoskopi diagnostik, dan diperoleh fragmen kecil jaringan tumor. Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan kadar hemoglobin (Hb) 15,4 g/dL, jumlah leukosit (*white blood cell*/WBC) 17.240/ $\mu$ L (meningkat), dan jumlah trombosit (platelet/PLT) 299.000/ $\mu$ L. Kadar penanda tumor *carcinoembryonic antigen* (CEA) serum 6,57 ng/mL (sedikit meningkat). Stadium klinis berdasarkan klasifikasi TNM edisi ke-8 tidak dapat ditetapkan karena data status kelenjar getah bening regional dan metastasis jauh tidak tersedia.<sup>18</sup>



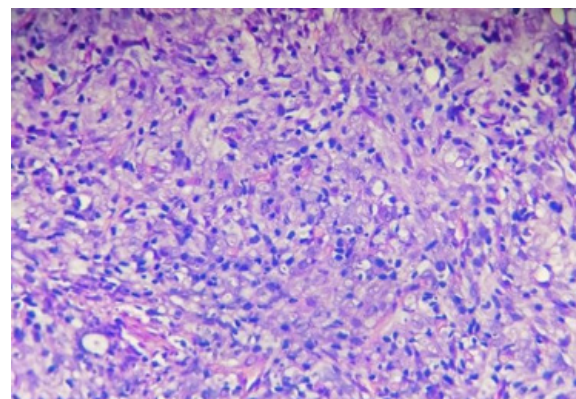
Gambar 1. *CT Scan* Toraks Potongan Aksial Menunjukkan Adanya Massa Padat Berbentuk Lobulus di Paru-Paru Kiri  
Sumber: Pemeriksaan *CT scan* toraks, Rumah Sakit Umum Dr. Iskak Tulungagung

## Analisis Histopatologi dan Imunohistokimia

Pewarnaan H&E rutin pada spesimen biopsi kecil menunjukkan adanya tumor epitel ganas hiperseluler yang tersusun dalam bentuk sarang padat, untaian, dan lembaran, yang dikelilingi oleh stroma fibrovaskular yang halus. Tumor tersebut sebagian besar terdiri dari sel-sel bulat basaloid berukuran kecil hingga sedang dengan rasio N:C tinggi, inti hiperkromatik dengan kromatin kasar, dan nukleolus yang tidak jelas. Palisade fokal perifer dari inti terlihat di pinggir sarang tumor. Mengingat rasio N:C yang tinggi dan sitomorfologi basaloid, diagnosis banding meliputi KNE-DT (KPSK atau KNESB), PD-KSS, dan KSSB (Gambar 2).



(a)



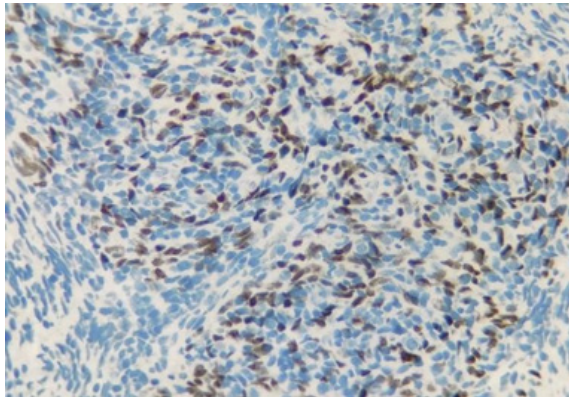
(b)

Gambar 2. Pewarnaan H&E Spesimen Biopsi Bronkoskopi

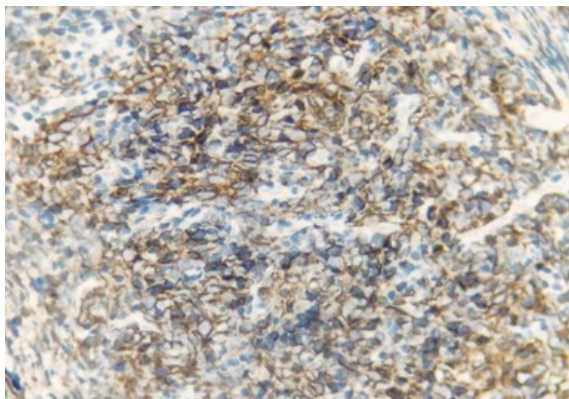
(a) Perbesaran 100 $\times$ ; (b) Perbesaran 400 $\times$ , menunjukkan tumor padat yang tersusun atas sel-sel kecil berbentuk bulat dengan sitoplasma sedikit dan kromatin kasar. Skala = 50  $\mu$ m.  
Sumber: data primer penelitian

## HASIL PENELITIAN

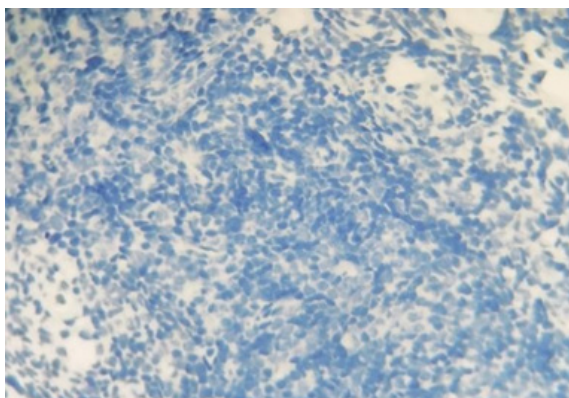
Untuk mendapatkan klasifikasi garis keturunan yang akurat, panel imunohistokimia (IHK) bertarget (p40, sitokeratin, TTF-1, Synaptophysin, Chromogranin A, dan Ki-67) dilakukan, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.



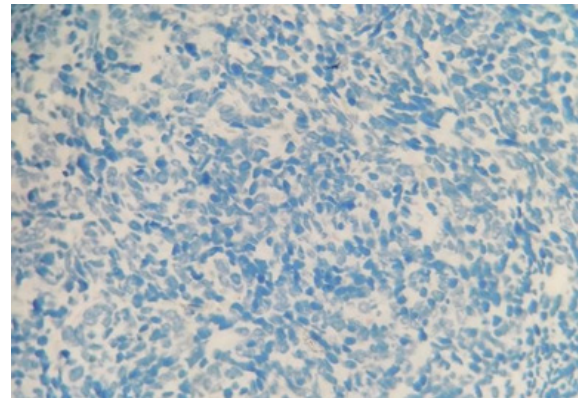
(a)



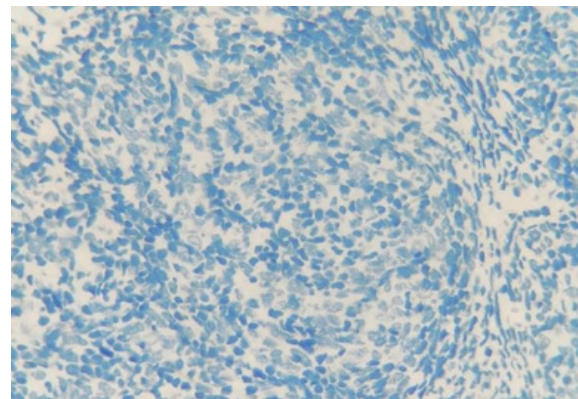
(b)



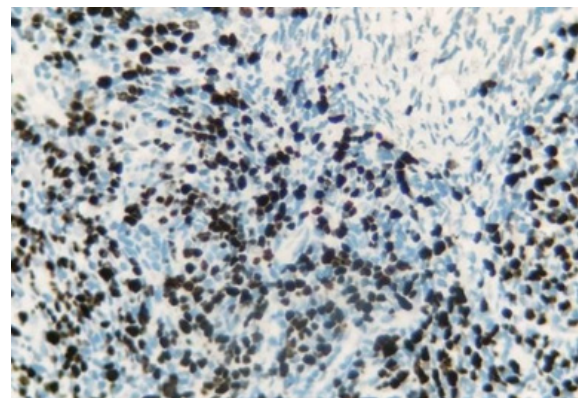
(c)



(d)



(e)



(f)

Gambar 3. Pewarnaan Imunohistokimia Perbesaran 400×. (a) p40: positif kuat dan difus pada inti sel tumor; (b) sitokeratin: positif pada sitoplasma/membran sel tumor; (c) TTF-1: negatif; (d) Synaptophysin: negatif; (e) Chromogranin A: negatif; (f) Ki-67: positif pada inti sekitar 70% sel tumor. Hasil positif tampak berwarna coklat (DAB), sedangkan hasil negatif hanya menunjukkan warna biru counterstain hematoksilin. Skala = 50 µm. Sumber: data primer penelitian

Sel-sel neoplastik menunjukkan ekspresi inti yang kuat dan difus untuk p40 (Gambar 3a) serta ekspresi sitoplasmik untuk sitokeratin (Gambar 3b), yang mendukung garis keturunan skuamosa. TTF-1 negatif (Gambar 3c). Sebaliknya, pewarnaan IHK untuk penanda neuroendokrin klasik, yaitu Synaptophysin dan Chromogranin A, negatif (Gambar 3d–e), sehingga tidak ditemukan bukti imunohistokimia adanya diferensiasi neuroendokrin pada panel yang digunakan. Indeks proliferasi Ki-67 tinggi, yaitu sekitar 70% sel tumor (Gambar 3f), sesuai dengan tumor derajat tinggi. Diagnosis KSSB ditegakkan berdasarkan integrasi kriteria berikut: (1) morfologi basaloid dominan berupa sarang padat sel kecil–sedang dengan palisade inti perifer; (2) ekspresi p40 yang kuat dan difus sebagai bukti diferensiasi skuamosa; dan (3) negatifnya Synaptophysin, Chromogranin A, dan TTF-1 yang tidak mendukung KPSK maupun KNESB (4,14). Profil IHK pasien adalah p40+/CK+/TTF-1–/Synaptophysin–/ Chromogranin A–/Ki-67 ±70%.

#### **Penatalaksanaan Terapeutik dan Hasil Klinis**

Setelah diagnosis KSSB, yang merupakan salah satu sub tipe KPBSK, ditegakkan, terapi pasien diarahkan ke regimen KPBSK. Pasien tidak menjalani tindakan reseksi dan mendapat kemoterapi kombinasi berbasis platinum yang terdiri dari karboplatin dan docetaxel. Kombinasi docetaxel–platinum merupakan salah satu regimen lini pertama untuk KPBSK<sup>13,19</sup>, dan karboplatin dipilih dibandingkan sisplatin dengan pertimbangan usia dan ketersediaan obat. Setelah menyelesaikan 1 siklus pengobatan awal, pasien menunjukkan perbaikan gejala jangka pendek. Pada evaluasi tindak lanjut 3 bulan, pasien masih hidup dan melaporkan pengurangan gejala, ditandai dengan berkurangnya batuk kronis dan dispnea. Namun, karena kendala administratif dan berakhirnya periode pengamatan formal, CT scan toraks tindak lanjut tidak dilakukan, sehingga respons tumor tidak dapat dinilai secara radiologis, dan pemantauan klinis formal dihentikan pada titik ini.

## **PEMBAHASAN**

### **Gambaran Epidemiologis dan Klinikopatologis berdasarkan Klasifikasi WHO Edisi ke-5**

Karsinoma sel skuamosa basaloid primer (KSSB) paru merupakan varian yang jarang dan sangat agresif dari KPBSK, yang mencakup sekitar 3,9% hingga 5,2% dari seluruh karsinoma sel skuamosa paru.<sup>9</sup> Menurut edisi ke-5 Klasifikasi Tumor Toraks Organisasi Kesehatan Dunia (WHO)<sup>10</sup>, KSSB secara histologis ditandai dengan dominasi sel basaloid yang tersusun dalam sarang padat atau lobulus, sering kali menunjukkan susunan inti yang berderet di tepi dan nekrosis mirip komedo.<sup>4,10</sup>

### **Kesulitan Diagnostik: Tumpang Tindih Sitomorfologis pada Spesimen Biopsi Berukuran Kecil**

Tantangan diagnostik utama yang ditimbulkan oleh KSSB paru terletak pada tumpang tindih sitomorfologisnya yang sangat mirip dengan KNE-DT, khususnya KPSK dan KNESB (7). Pada pewarnaan H&E rutin, sel-sel KSSB secara khas menunjukkan rasio N:C yang tinggi, sitoplasma yang sedikit, inti hiperkromatik, dan aktivitas mitosis yang tinggi. Ketika dievaluasi menggunakan sampel jaringan yang terbatas, seperti biopsi bronkoskopi atau biopsi jarum inti, ciri-ciri ini dapat dengan mudah disalahartikan sebagai keganasan neuroendokrin.<sup>11</sup>

Selain itu, kendala diagnostik ini sering kali diperparah oleh artefak jaringan, seperti artefak penekanan atau nekrosis parsial, yang menyamarkan ciri-ciri klasik sel skuamosa seperti jembatan antarsel atau keratinisasi sel individu. Sebagaimana diamati pada penilaian awal kasus kami, susunan padat sel bulat berukuran kecil hingga sedang dengan rasio N:C yang tinggi sangat mirip dengan KNESB atau KPSK, yang menunjukkan bahwa pemeriksaan morfologis konvensional saja pada spesimen biopsi kecil memiliki keterbatasan.<sup>2</sup>

Pada kasus ini, diagnosis banding utama meliputi PD-KSS, KPSK, dan KNESB. KPSK dipertimbangkan kurang

mungkin karena sel tumor tersusun dalam sarang dengan palisade perifer dan memiliki kromatin kasar, berbeda dengan kromatin halus bergranul (*salt-and-pepper*) dan molding inti yang khas pada KPSK, serta negatif untuk TTF-1, Synaptophysin, dan Chromogranin A. KNSB tidak didukung karena diagnosisnya mensyaratkan morfologi neuroendokrin (pola organoid, trabekular, atau rozet) disertai ekspresi sedikitnya satu penanda neuroendokrin, sedangkan pada kasus ini penanda neuroendokrin negatif.<sup>4,11</sup> Perbedaan antara KSSB dan PD-KSS non-basaloid terutama bersifat morfologis karena keduanya memiliki profil IHC yang serupa (p40 positif). Diagnosis KSSB didukung oleh dominasi sel basaloid kecil–sedang dengan rasio N:C tinggi, pola sarang padat, dan palisade perifer tanpa keratinisasi yang nyata. Namun, karena kriteria WHO mensyaratkan komponen basaloid  $\geq 50\%$  dari seluruh tumor, penilaian proporsi ini pada spesimen biopsi kecil bersifat terbatas; dengan demikian, diagnosis pada biopsi kecil pada dasarnya adalah KSS dengan morfologi basaloid dominan yang paling sesuai dengan KSSB, dan konfirmasi definitif idealnya dilakukan pada spesimen reseksi.<sup>5</sup>

### **Algoritma Imunohistokimia: Memecahkan Dilema Diagnostik**

Validasi imunohistokimia untuk KSS mencakup negatifnya TTF-1 dan positifnya p40 pada sebagian besar sel kanker. Meskipun KSSB biasanya tidak menunjukkan ciri-ciri skuamosa yang nyata, mutiara keratin dapat diamati, dan mutiara tersebut secara konsisten mengekspresikan p40. Indeks proliferasi yang dinilai dengan Ki-67 umumnya lebih besar dari 50%.<sup>2</sup> Penanda neuroendokrin, termasuk Chromogranin A (CgA), Synaptophysin (Syn), dan CD56, digunakan untuk mengidentifikasi karsinoma neuroendokrin paru, sedangkan penanda skuamosa seperti p40 dan CK5/6 berfungsi sebagai penanda diagnostik yang

berharga untuk membedakan tumor-tumor ini. Pola IHC KSSB, serupa dengan KSS lainnya, menunjukkan positif p40, negatif TTF-1, dan tidak adanya ekspresi penanda neuroendokrin (NE).<sup>7</sup> Namun, sebagian KSSB dilaporkan dapat menunjukkan ekspresi fokal penanda neuroendokrin,<sup>7</sup> sehingga interpretasi harus selalu dipadukan dengan morfologi dan pola ekspresi p40.

Secara bersamaan, kemungkinan diferensiasi neuroendokrin tidak didukung oleh hasil pewarnaan Synaptophysin dan Chromogranin A yang negatif. Namun, hasil negatif kedua penanda ini tidak sepenuhnya menyingkirkan diferensiasi neuroendokrin, karena Chromogranin A memiliki sensitivitas yang lebih rendah pada KPSK dan sebagian KNE-DT dapat menunjukkan ekspresi yang lemah atau fokal, terutama pada sampel biopsi kecil dengan artefak. Penanda tambahan seperti INSM1 atau CD56 dapat meningkatkan sensitivitas deteksi diferensiasi neuroendokrin.<sup>16,17</sup> tetapi tidak diperiksa pada kasus ini. Dengan demikian, kesimpulan diagnostik pada kasus ini didasarkan pada integrasi morfologi, ekspresi p40 yang kuat dan difus, serta negatifnya TTF-1 dan penanda neuroendokrin, bukan pada satu penanda tunggal. Perlu juga dicatat bahwa pasien kami menunjukkan indeks proliferasi Ki-67 sekitar 70%. Meskipun indeks Ki-67 yang tinggi secara klasik dipandang sebagai ciri karsinoma neuroendokrin derajat tinggi, literatur menegaskan bahwa varian basaloid dari karsinoma sel skuamosa secara inheren bersifat derajat tinggi dan sering kali menunjukkan tingkat proliferasi yang sangat tinggi<sup>12</sup>; oleh karena itu, Ki-67 tidak dapat digunakan secara tunggal untuk membedakan kedua entitas tersebut.

Untuk memberikan panduan diagnostik yang jelas bagi ahli patologi yang menghadapi tumor paru-paru derajat tinggi yang secara morfologis ambigu, profil IHC komparatif dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Profil Imunohistokimia KSSB, KNE-DT, dan Profil Pasien

| Penanda Antibodi | Karsinoma Sel Skuamosa Basaloid (KSSB) | Karsinoma Neuroendokrin Derajat Tinggi (KPSK/KNESB)                    | Profil Pasien                             |
|------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| p40              | Kuat & Difus (Nuklear/Inti sel)        | Negatif (dapat fokal/lemah pada sebagian kecil kasus)                  | Positif kuat dan difus (Nuklear/Inti Sel) |
| Sitokeratin (CK) | Positif (Sitoplasmik)                  | Positif, sering pola titik (dot-like) paranuklear                      | Positif (Sitoplasmik)                     |
| TTF-1            | Negatif                                | Positif pada sebagian besar KPSK; bervariasi pada KNESB                | Negatif                                   |
| Synaptophysin    | Negatif                                | Positif (Sitoplasmik Granular)                                         | Negatif                                   |
| Chromogranin A   | Negatif                                | Positif (Sitoplasmik Granular); dapat negatif/fokal pada sebagian KPSK | Negatif                                   |
| Indeks Ki-67     | Tinggi (umumnya >50%)                  | Sangat tinggi (umumnya >50%; KPSK sering >80%)                         | ±70%                                      |

Sumber: diolah dari berbagai sumber.<sup>2,7,11,14</sup>

### Implikasi Terapeutik dari Klasifikasi Garis Keturunan yang Tepat

Pembedaan yang akurat antara KSSB dan KNE-DT memiliki implikasi terapeutik yang penting. Jika tumor salah diklasifikasikan sebagai KPSK atau KNESB, pasien umumnya akan mendapat kemoterapi sistemik lini pertama berupa kombinasi platinum dengan etoposide. Sebaliknya, KSS, termasuk varian basaloid, dikelola sebagai KPBSK dengan regimen yang berbeda; penggunaan regimen yang tidak sesuai dengan garis keturunan tumor berpotensi menurunkan efektivitas terapi dan menimbulkan toksisitas sistemik yang tidak perlu.<sup>2</sup>

Dengan ditegakkannya diagnosis KSSB (subtipe KPBSK), terapi pasien diarahkan ke regimen KPBSK berupa kombinasi karboplatin dan docetaxel, sesuai dengan pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dan didukung oleh uji klinis fase III yang menunjukkan efektivitas kombinasi docetaxel-platinum sebagai terapi lini pertama KPBSK.<sup>19</sup>

### Keterbatasan Studi

Laporan kasus ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, masa tindak lanjut hanya 3 bulan dan CT toraks evaluasi tidak dilakukan karena kendala administratif, sehingga respons tumor tidak dapat dinilai secara objektif menggunakan kriteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Perbaikan gejala batuk dan dispnea yang dilaporkan pasien bersifat

subjektif dan tidak dapat digunakan untuk menyimpulkan keberhasilan terapi, respons tumor, maupun manfaat kelangsungan hidup. Kedua, diagnosis ditegakkan pada spesimen biopsi kecil sehingga proporsi komponen basaloid terhadap keseluruhan tumor tidak dapat dinilai sepenuhnya. Ketiga, panel IHK tidak mencakup penanda neuroendokrin tambahan seperti INSM1 atau CD56 maupun penanda skuamosa tambahan seperti CK5/6, sehingga kemungkinan diferensiasi neuroendokrin fokal tidak dapat disingkirkan sepenuhnya. Keempat, data staging lengkap (status kelenjar getah bening regional dan metastasis jauh) serta pemeriksaan ekspresi PD-L1 dan profil molekuler tidak tersedia, sehingga stadium klinis tidak dapat ditetapkan dan implikasi terapeutik, termasuk kemungkinan imunoterapi atau terapi target, tidak dapat dibahas lebih lanjut. Kontribusi utama laporan ini terletak pada ilustrasi pendekatan diagnostik berbasis IHK pada biopsi kecil, bukan pada evaluasi luaran terapi.

### KESIMPULAN

Karsinoma sel skuamosa basaloid (KSSB) primer pada paru-paru merupakan tantangan diagnostik karena kemiripan sitomorfologinya dengan karsinoma neuroendokrin derajat tinggi, terutama saat dievaluasi pada spesimen biopsi kecil yang terbatas. Kasus ini menunjukkan bahwa mengandalkan pewarnaan H&E rutin saja berisiko menimbulkan kesalahan klasifikasi.

Penerapan panel imunohistokimia (IHK) bertarget, yang pada kasus ini menunjukkan positivitas inti p40 yang kuat dan difus serta negatifnya TTF-1 dan penanda neuroendokrin (Synaptophysin dan Chromogranin A), membantu menegaskan klasifikasi garis keturunan skuamosa, dengan tetap mempertimbangkan keterbatasan sensitivitas masing-masing penanda. Pada akhirnya, pembedaan patologis yang tepat penting untuk memandu pemilihan terapi onkologis yang sesuai dengan garis keturunan tumor; namun, dampak diagnosis terhadap luaran terapi pada kasus ini belum dapat disimpulkan karena keterbatasan tindak lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3 PubMed PMID: 29395269.
- Berezowska S, Maillard M, Keyter M, Bisig B. Pulmonary squamous cell carcinoma and lymphoepithelial carcinoma – morphology, molecular characteristics and differential diagnosis. *Histopathology*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 32–49. doi:10.1111/his.15076 PubMed PMID: 37936498.
- Shrestha P, Rai S. Diagnostic and management dilemma in basaloid squamous cell carcinoma of lung showing significant response to immunotherapy: Case report and literature review. *Journal of Case Reports and Images in Oncology*. 2020;6:1. doi:10.5348/100070z10ps2020cr
- Satoh T, Hiromu W, Kimie N, Izumi M, Keiichi N, Shigehiro C, et al. A Case of Pulmonary Basaloid Squamous Cell Carcinoma in a Non-Smoking Female: Case Report and Literature Review. *Thorac Cancer*. 2025 Jun 1;16(11). doi:10.1111/1759-7714.70106 PubMed PMID: 40515571.
- Singh G, Singh A, Dave R. An Update on WHO Classification of Thoracic Tumours 2021- Newly Described Entities and Terminologies. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2023. doi:10.7860/jcdr/2023/62583.18076
- Kim CH, Cha YK, Han J, Kim JH, Kim TJ, Chung MJ, et al. CT findings of basaloid squamous cell carcinoma of the lung in 12 patients: A distinct category of squamous cell carcinoma in 2015 WHO classification of lung tumors. *Medicine (United States)*. 2022 May 13;101(19):E29197. doi:10.1097/MD.00000000000029197 PubMed PMID: 35583530.
- Keyhanian K, Phillips WJ, Yeung BS, Gomes M, Lo B, Sekhon HS. Neuroendocrine differentiation distinguishes basaloid variant of lung squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol*. 2022 Dec 1;17(1). doi:10.1186/s13000-022-01223-6 PubMed PMID: 35538551.
- Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. *Histopathology*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 67–85. doi:10.1111/his.15058 PubMed PMID: 37794655.
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2022. p. 362–87. doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003 PubMed PMID: 34808341.
- Tsao MS. WHO Classification of Tumours Fifth Edition :Thoracic Tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021. 89–93 p. (Medicine Series).
- Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Modern Pathology*. Springer Nature; 2022. p. 36–50. doi:10.1038/s41379-021-00943-2 PubMed PMID: 34663914.
- Inamura K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer. *Cancers*. MDPI AG; 2018. doi:10.3390/cancers10030072 PubMed PMID: 29538329.
- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024 May 1;22(4):249–74. doi:10.6004/jnccn.2204.0023 PubMed PMID: 38754467.
- Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):377–407. doi:10.1016/j.jtho.2018.12.005
- Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 ( $\Delta$ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(3):405–15. doi:10.1038/modpathol.2011.173 PubMed

- PMID: 22056955.
16. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:1561–9. doi:10.1097/PAS.0000000000000916
  17. Mukhopadhyay S, Dermawan JK, Lanigan CP, Farver CF. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. *Mod Pathol.* 2019;32:100–9. doi:10.1038/s41379-018-0122-7
  18. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
  19. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3016–24. doi:10.1200/JCO.2003.12.046 PubMed PMID: 12837811.