

**HUBUNGAN EKSPRESI *EPIDERMAL GROWTH FACTOR*
RECEPTOR (EGFR) TERHADAP STADIUM KLINIS
KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT**

SKRIPSI



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

TISYA AMANAH PRAMESTI

1508260021

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2019

**HUBUNGAN EKSPRESI *EPIDERMAL GROWTH FACTOR*
RECEPTOR (EGFR) TERHADAP STADIUM KLINIS
KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan
Sarjana Kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

TISYA AMANAH PRAMESTI

1508260021

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2019

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Tisya Amanah Pramesti

NPM : 1508260021

Judul Skripsi : **HUBUNGAN EKSPRESI *EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR)* TERHADAP STADIUM KLINIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT**

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 23 Januari 2019



Tisya Amanah Pramesti

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Tisya Amanah Pramesti

NPM : 1508260021

Judul Skripsi : **HUBUNGAN EKSPRESI EPIDERMAL GROWTH
FACTOR RECEPTOR (EGFR) TERHADAP STADIUM
KLINIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT**

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

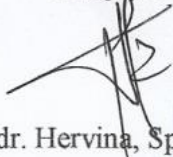
DEWAN PENGUJI

Pembimbing,




(dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA)

Penguji 1



(dr. Hervina, Sp.KK)

Penguji 2



(Emni Purwoningsih, S.Pd, M.Kes)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU

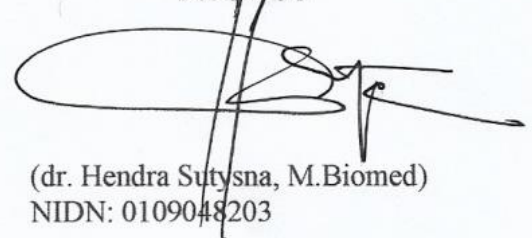


(Prof. dr. H. Gusbaki Rusip, M.Sc.,PKK.,AIFM)
NIP: 1957081719900311002

Ditetapkan di : Medan

Ketua program studi Pendidikan Dokter

FK UMSU



(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed)
NIDN: 0109048203

Tanggal : 20 Februari 2019

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Alhamdulillah rabbila'amin, segala puji bagi Allah Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segenap karunia dan rahmat-Nya hingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul “Hubungan Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Terhadap Stadium Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit”.

Penyusunan Skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan.

Dalam penyelesaian Skripsi ini penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Orang tua saya Sarjali dan Yetty atas dukungan, motivasi, doa yang tidak pernah putus, serta bantuan moral dan materil yang tak terbalaskan dalam penyelesaian skripsi ini. Dan adik saya Maulidina Winiersita yang telah memberikan semangat dan nasihat cerewetnya dalam mendukung saya menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Gusbakti Rusip, Msc, PKK AIFM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammdiyah Sumatera Utara
3. dr. Hendra Sutysna, M.Biomed selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter sekaligus sebagai Dosen Pembimbing Akademik saya yang telah memberikan dukungan dan semangat beliau kepada saya dalam menyusun skripsi ini.
4. dr. Humairah Medina Liza Lubis, MKed(PA), Sp.PA selaku Dosen Pembimbing Skripsi dan Dosen Pembimbing PKM yang telah meluangkan banyak waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan kepada penulis selama menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. dr. Hervina, SpKK selaku Penguji I saya. Terima kasih atas waktu, ilmu, dan masukan yang berharga hingga skripsi ini terselesaikan dengan sangat baik.
6. Ibu Emni Purwoningsih, S.Pd, MKes selaku Penguji II saya. Terima kasih atas waktu, ilmu, dan masukan yang berharga hingga skripsi ini terselesaikan dengan sangat baik.
7. Bapak dan Ibu dosen serta seluruh staff di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan bimbingan kepada penulis dalam mengikuti perkuliahan melalui ilmu pengetahuan yang diajarkan.
8. Rizkitha Martono Putri selaku kerabat saya dalam kelompok Karya Tulis Ilmiah yang selalu membantu dan memotivasi agar Karya Tulis Ilmiah ini berjalan lancar.
9. Rido Rais Hutabarat, Mhd. Verza Praditya, Rizkitha Martono Putri, dan Iswary Halwadini selaku kerabat saya dalam kelompok bimbingan akademik
10. Ariq Muflih Halim Hasibuan dan adik manis Atikah Dwiyanti selaku kerabat saya dalam tim PKM dan telah membantu saya mengembangkan penelitian ini.
11. Kerabat-kerabat terdekat saya lainnya yaitu Fadhillah Al'izza, Masyithah Pratiwi, Nuryani, Yufi Yuwarditra, Dinda Syari, Dewi Kartika Mubela, Nova Anggraini Dalimunthe, Yelly Nursakinah, Ida Nuyani, Uswatul Khoirot, Rizki Amalia Dalimunthe, Filza Amalia Putri, Fahrul Fadhli Panjaitan, Aditya Pratama Hasibuan dan kerabat – kerabat sejawat 2015 yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah memberikan banyak dukungan dan membantu penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini

Akhir kata saya berharap Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian berikutnya.

Wassalamu'alaikum warahmatullahiwabarakatuh

Medan, 23 Januari 2019

Tisya Amanah Pramesti

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tisya Amanah Pramesti
NPM : 1508260021
Fakultas : Kedokteran

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul “HUBUNGAN EKSPRESI EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) TERHADAP STADIUM KLINIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT”, beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada Tanggal : 14 Februari 2019

Yang menyatakan,

Tisya Amanah Pramesti

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker kulit merupakan suatu penyakit yang disebabkan perubahan sifat sel penyusun kulit yang normal menjadi ganas akibat kerusakan DNA pada siklus sel. Salah satu jenis kanker kulit adalah Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) kulit yang merupakan suatu proliferasi keganasan kulit dari keratosit epidermis dari sel tipe epidermis yang cukup sering dijumpai kejadiannya. EGFR merupakan suatu molekul yang berperan dalam mengendalikan pertumbuhan sel terutama proses proliferasi sel, angiogenesis, serta penghambatan apoptosis. Tingginya ekspresi EGFR yang ditemukan pada suatu jaringan tumor mengindikasikan tingkat progresifitas tumor tersebut yang dilambangkan dengan stadium klinis. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi EGFR terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit. **Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang (cross-sectional study) yang merupakan study observasional analitik dan analisis korelasi hubungan antar variabel. Sebanyak 20 sampel blok parafin terdiagnosa Karsinoma Sel Skuamosa kulit baik keratin maupun non-keratin dilakukan pewarnaan imunohistokimia EGFR. Hasil pewarnaan diberikan nilai dengan sistem skoring menggunakan mikroskop cahaya. **Hasil:** Hubungan ekspresi EGFR terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit dinilai dengan menggunakan uji korelasi Rank Spearman. Dari 20 sampel ditemukan sebanyak 8 sampel (40%) menunjukkan ekspresi dengan skoring tertinggi yaitu positif 3. Hasil uji analisis menunjukkan adanya hubungan signifikan antara ekspresi EGFR terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit yang ditunjukkan dengan nilai p value 0.001 (< 0.05) dan sifat hubungan yang sangat kuat yang ditunjukkan dengan nilai koefisien relasi 0.857 (0.76-0.99). **Kesimpulan:** Adanya hubungan yang sangat kuat antara ekspresi EGFR terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit.

Kata Kunci: Karsinoma Sel Skuamosa, ekspresi, EGFR, stadium klinis.

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer is a disease caused by changes in the nature of cells that make up normal skin become malignant due to DNA damage in the cell cycle. One type of skin cancer is squamous cell carcinoma (SCC) of the skin which is a proliferation of skin malignancy from epidermal keratocytes from epidermal type cells which is quite common. EGFR is a molecule that plays a role in controlling cell growth especially the process of cell proliferation, angiogenesis, and inhibition of apoptosis. The high expression of EGFR found in a tumor tissue indicates the level of progression of the tumor which is symbolized by the clinical stage. **Aims:** this study aimed to determine the relationship of EGFR expression to the clinical stage of skin squamous cell carcinoma. **Method:** This study used a cross-sectional study which was an analytic observational study and correlation analysis of relationships between variables. A total of 20 paraffin block samples were diagnosed with both keratin and non-keratin skin squamous cell carcinoma were staining by immunohistochemical EGFR. The staining results are given a value with a scoring system using a light microscope. **Results:** Relation of EGFR expression to clinical stage Skin squamous cell carcinoma was assessed using the Rank Spearman correlation test. From 20 samples found 8 samples (40%) showed the expression with the highest scoring that is positive 3. The test results showed a significant relationship between EGFR expression on the clinical stage of skin Squamous Cell Carcinoma indicated by p value 0.001 (<0.05) and a very strong relationship as indicated by the relation coefficient value 0.857 (0.76-0.99). **Conclusion:** There is a very strong relationship between EGFR expression on the clinical stage of skin squamous cell carcinoma.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma, expression, EGFR, clinical stage.

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Utama	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Hipotesis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Umum Kulit	5
2.2 Histologi Kulit	6
2.3 Kanker Kulit	8
2.3.1 Definisi dan Epidemiologi	8
2.3.2 Etiologi dan Faktor Risiko	9
2.3.3 Klasifikasi	11
2.3.4 Karsinoma Sel Skuamosa.....	11
2.3.5 Patofisiologi	12
2.3.6 Gambaran Klinis Karsinoma Sel Skuamosa	13
2.3.7 Stadium Klinis Karsinoma Sel Skuamosa	14
2.3.8 Gambaran Histopatologi Karsinoma Sel Skuamosa.....	16
2.3.9 Prognosis Karsinoma Sel Skuamosa	17
2.4 Siklus Sel.....	17
2.5 <i>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)</i>	19
2.6 Pemeriksaan Biomolekuler dengan Imunohistokimia	24
2.7 Kerangka Teori.....	25
2.8 Kerangka Konsep	25
BAB 3 METODE PENELITIAN	26
3.1 Definisi Operasional	26
3.2 Jenis Penelitian	27
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	27

3.3.1 Waktu Penelitian	27
3.3.2 Tempat Penelitian	27
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
3.4.1 Populasi Penelitian	27
3.4.2 Sampel Penelitian.....	28
3.4.3 Besar Sampel	28
3.5 Teknik Pengumpulan Data.....	29
3.5.1 Alat dan Bahan.....	29
3.5.2 Pewarnaan Imunohistokimia	30
3.5.3 Sistem Skoring	32
3.6 Pengolahan dan Analisa Data.....	33
3.6.1 Pengolahan Data	33
3.6.2 Analisis Data.....	34
3.7 Kerangka Kerja.....	35
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
4.1 Hasil Penelitian	36
4.2 Analisa Data.....	40
4.3 Pembahasan.....	41
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	44
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan-lapisan kulit.....	7
Gambar 2.2 Lapisan epidermis kulit.....	8
Gambar 2.3 Gambaran histopatologi KSS kulit dengan pewarnaa HE	17
Gambar 2.4 Proses siklus sel.....	19
Gambar 2.5 Jalur signaling (Signaling Pathway) pada EGFR	22
Gambar 4.1 Gambaran hasil pemulasan EGFR dengan nilai positif 3	38
Gambar 4.2 Gambaran hasil pemulasan EGFR dengan nilai positif 2	39
Gambar 4.3 Gambaran hasil pemulasan EGFR dengan nilai positif 1	39

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 <i>Staging</i> KSS berdasarkan faktor risiko, klinis, dan patologis.....	14
Table 2.2 Staging KSS berdasarkan gambaran primer tumor (T)	15
Tabel 2.3 Staging KSS kulit berdasarkan Nodus limfe (N)	15
Tabel 2.3 Staging KSS kulit berdasarkan tingkat Metastasis (M).....	16
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	26
Tabel 4.1 Data hasil pengamatan histopatologi sampel KSS kulit	36
Tabel 4.2 Tampilan Pemulasan Imunohistokimia EGFR pada Histopatologi KSS Kulit	37
Tabel 4.3 Nilai Korelasi antara Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Stadium Klinis KSS Kulit	38

DAFTAR SINGKATAN

DNA : *Deoxy Nucleic Acid*

KSB : Karsinoma Sel Basal

KSS : Karsinoma Sel Skuamosa

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

EGF : *Epidermal Growth Factor*

UV : *Ultraviolet*

UVA : *Ultraviolet A*

UVB : *Ultraviolet B*

CDK : *cyclin-dependent kinases*

RNA : *Ribo Nucleic Acid*

KGB : Kelenjar Getah Bening

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat <i>Ethical Clearance</i> (EC)	48
Lampiran 2. Data Diagnosis Histopatologis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit	49
Lampiran 3. Hasil Pengamatan Pemulasan Imunohistokimia	50
Lampiran 4. Data Sheet Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	51
Lampiran 5. Data Hasil Uji Statistik.....	52
Lampiran 6. Data Riwayat Hidup.....	55
Lampiran 7. Artikel Ilmiah.....	56

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ tubuh paling luar yang melindungi tubuh dan tersusun dari jutaan sel. Sel-sel tersebut dapat mengalami perubahan sifat akibat rusaknya DNA pada siklus sel kulit yang dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya adalah sinar ultra violet sehingga memicu terjadinya suatu keganasan yaitu kanker kulit.¹

Kanker kulit adalah suatu penyakit yang disebabkan perubahan sifat sel penyusun kulit yang normal menjadi ganas akibat kerusakan DNA pada siklus sel.¹ Kanker kulit terbagi dua klasifikasi yaitu tipe melanoma dan non-melanoma. Pada non-melanoma terbagi kembali atas dua tipe yaitu Karsinoma Sel Basal (KSB) dan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS).² Karsinoma Sel Skuamosa kulit (KSS) yang merupakan suatu proliferasi ganas dari keratosit epidermis dari sel tipe epidermis yang cukup sering dijumpai kejadiannya.³

Menurut International Journal of Cancer, di negara Norwegia dan Swedia sekitar 95% kejadian kanker kulit non-melanoma adalah KSS, dimana dalam sepuluh tahun terakhir terjadi peningkatan 4,7% pada penderita pria dan 6,7% pada penderita wanita.⁴ Di Indonesia, berdasarkan data kunjungan Poliklinik Dermatologi Tumor dan Bedah Kulit Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo menunjukkan KSS sebagai kasus keganasan pada kulit kedua setelah Karsinoma Sel Basal kulit (KSB) pada tahun 2012.⁵ Salah satu penyebab terjadinya KSS adalah paparan sinar ultraviolet baik ultraviolet A maupun ultraviolet B yang

sering dan dalam waktu lama sehingga predileksinya merupakan daerah yang sering terpajan sinar matahari terutama kepala dan leher.^{1,5} Indonesia secara geografis terletak di garis ekuator matahari dimana potensi penyinaran sinar ultraviolet terhadap kulit lebih besar. Hal ini dapat menjadi resiko terjadinya tumor kulit yang berlanjut menjadi kanker kulit terutama KSS pada jaringan epitel normal dikarenakan kerusakan *Deoxy Nucleic Acid* (DNA) dan mutasi *TP53* pada proses siklus sel.⁶

Gejala klinis yang timbul umumnya kelainan kulit berupa papul keratotik atau plak eritematosa, atau ulkus yang tidak kunjung sembuh dengan batas lesi yang tegas atau difus dan dapat disertai rasa nyeri. Daerah yang sering ditemukan kasus KSS adalah kepala dan leher dengan lokasi terbanyak pada daerah kulit kepala dan telinga. Tumor yang bersifat progresif biasanya terfiksasi dengan jaringan dibawahnya. Lesi pada daerah leher bila disertai dengan pembesaran KGB lokal menandakan telah terjadinya metastasis. Kejadian metastasis dapat berhubungan dengan ketebalan lesi dan derajat invasinya ke jaringan subkutan, umumnya pada saat didiagnosis kurang dari 5% sudah bermetastasis ke nodul regional.^{5,6} Dalam penentuan stadium klinis (*staging*) KSS kulit, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) membagi KSS berdasarkan faktor risiko terhadap terjadinya metastasis, Sedangkan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) menetapkan sistem staging KSS kulit berdasarkan gambaran TNM (Tumor, Nodus, Metastasis).⁷

Dalam patogenesisnya, radiasi ultraviolet B yang lebih bersifat karsinogenik menyebabkan terbentuknya akumulasi mutasi genetik *TP53* akibat

kerusakan *DNA*, sehingga terjadi ekspresi sel yang berpotensi ganas.^{5,6} Pengekspresian ini melibatkan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) yang terdapat pada jaringan epitel skuamosa normal lapisan basal. Sinyal yang dihasilkan EGFR pada siklus sel mengindikasikan untuk terjadinya proliferasi.⁸ Beberapa penelitian sebelumnya mengatakan terdapat peningkatan ekspresi EGFR pada keganasan kepala leher. Braut *et al*, meneliti 145 sampel jaringan glotis hasil biopsi, dengan pemeriksaan imunohistokimia didapatkan ekspresi EGFR pada kontrol adalah negatif, positif lemah pada lesi hiperplastik, dan positif kuat pada jaringan kanker, perubahan yang paling signifikan pada bagian suprabasal.⁹ Penelitian Yang dkk, didapatkan bahwa ekspresi EGFR pada karsinoma sel skuamosa (KSS) laring lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan normal di sekitarnya.¹⁰

Sekitar 80-90% terjadi peningkatan ekspresi EGFR pada KSS kepala leher. Hal ini berhubungan besarnya tumor, stadium tumor yang sudah lanjut, dan memiliki prognosis yang buruk berdasarkan pemeriksaan secara radiosensitifitas. Dalam beberapa kasus tumor laring dilaporkan terdapat peningkatan ekspresi EGFR dibandingkan dengan mukosa normal. Dapat disimpulkan bahwa EGFR terlibat dalam berbagai patogenesis KSS dan menyebabkan terjadinya progresifitas penyakit.⁸

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian adalah: Bagaimana hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Utama

Menganalisa hubungan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisa ketepatan nilai ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi dunia pendidikan. Penelitian ini diharapkan memberikan sumbangan pengetahuan tentang ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit.
2. Bagi peneliti. Penelitian ini dapat sebagai data primer untuk penelitian lebih lanjut.

1.5 Hipotesis

H₀ : Terdapat hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit.

H_a : Tidak terdapat hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Kulit

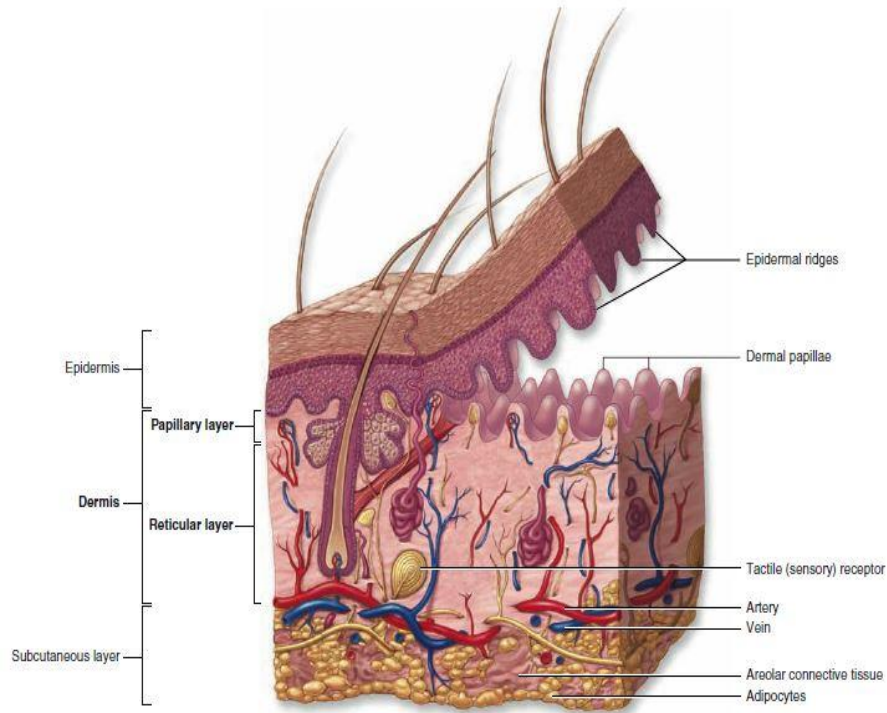
Kulit merupakan organ yang membentuk 15-20% berat badan total pada orang dewasa serta memiliki luas permukaan 1,5-2 m² yang terpapar dunia luar. Kulit memiliki sifat elastis dan memperbarui seumur hidup serta dapat cepat meregang untuk menutupi area yang membengkak.¹¹ Beberapa kategori fungsi spesifik kulit yaitu:

- a. **Protektif.** Kulit menyediakan sawar fisis terhadap rangsang termal dan mekanis seperti gaya gesekan, patogen potensial, dan materi lain. Kulit juga merupakan sawar permeable terhadap kehilangan atau ambilan air yang berlebih serta pigmen melanin gelap yang terdapat di epidermis kulit berfungsi melindungi sel dari radiasi ultraviolet.¹¹
- b. **Sensorik.** Terdapat berbagai tipe reseptor sensorik pada kulit sehingga memungkinkan kulit memantau lingkungan serta berbagai mekanoreseptor pada lokasi spesifik tertentu memungkinkan interaksi tubuh dengan objek fisis.¹¹
- c. **Termoregulatorik.** Komponen insulator kulit (misalnya, lapisan lemak dan rambut di kepala) berfungsi mempertahankan temperatur tubuh menjadi konstan dengan mekanismenya mempercepat pengeluaran panas (produksi keringat dan mikrovaskular superfisial yang padat).¹¹

- d. Metabolik.** Sel kulit sebagai penyintesis vitamin D₃, dibutuhkan dalam metabolisme kalsium dan pembentukan tulang yang tepat bekerja dengan sinar ultraviolet sebagai prekursor. Kelebihan elektrolit dapat dihilangkan melalui kulit dan lapisan subkutan menyimpan sejumlah energy dalam bentuk lemak.¹¹
- e. Sinyal seksual.** Kulit dapat sebagai indikator visual kesehatan yang terlibat dalam ketertarikan antara jenis kelamin pada manusia. Salah satunya adalah efek feromon seks yang dihasilkan kelenjar keringat apokrin dan kelenjar lain di kulit juga penting untuk ketertarikan tersebut.¹¹

2.2 Histologi Kulit

Kulit dikenal sebagai lapisan kutaneus atau integument memiliki beberapa lapisan yaitu lapisan epidermis yang merupakan lapisan epitel berasal dari ektoderm dan lapisan dermis yang merupakan lapisan jaringan ikat berasal dari mesoderm. Terdapat taut epidermis dan dermis yang tidak teratur, tonjolan dermis yang disebut papilla saling mengunci dengan evaginasi epidermis yang disebut *epidermal ridges (rigi epidermis)*. Di bawah lapisan dermis terdapat hipodermis atau jaringan subkutan yang merupakan jaringan ikat longgar yang mengandung bantalan adiposit.^{11,12}

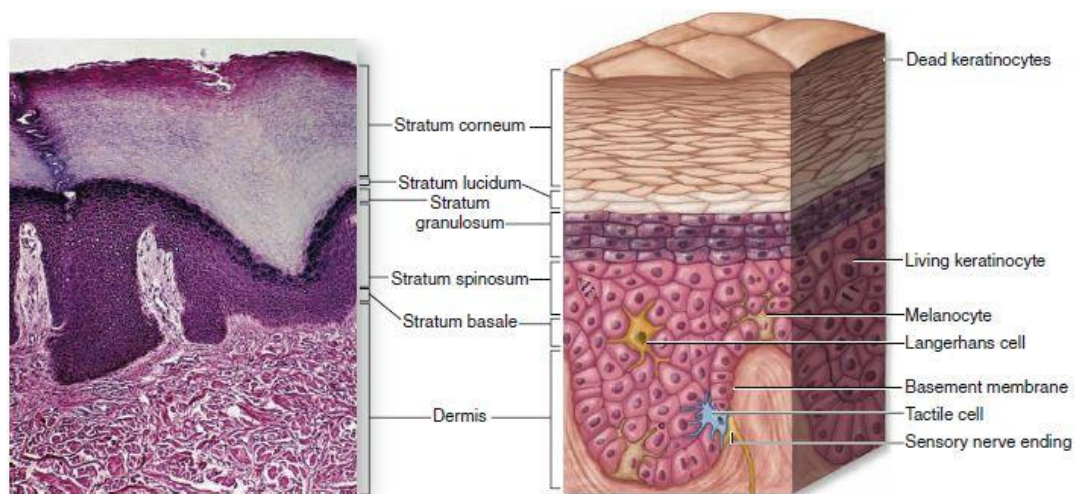


Gambar 2.1 Lapisan-lapisan kulit¹¹

Sel epidermis memiliki sel dominan berupa keratinosit yang mengalami pembelahan, pertumbuhan, pergerakan ke atas, dan mengalami keratinisasi atau kornifikasi sehingga membentuk lapisan protektif bagi kulit berupa epitel berlapis gepeng berkeratin. Sel epidermis memiliki beberapa lapisan penyusun yaitu lapisan stratum basal (germinativum), lapisan stratum spinosum, lapisan stratum granulosum, lapisan stratum lusidum, dan lapisan stratum korneum. Lapisan stratum basal merupakan lapisan sangat fungsional dimana pada lapisan ini terjadi proses mitosis.^{11,12}

Lapisan stratum basal adalah lapisan paling dalam atau dasar epidermis yang terdiri dari satu lapisan sel kolumnar hingga sel kuboid dan terletak pada membran basalis yang memisahkan dermis dari epidermis. Pada lapisan ini terdapat sel-sel yang melekat satu sama lain melalui taut sel disebut desmosome,

dan pada membran basalis di bawahnya melalui hemidesmosom. Sel pada stratum basal berfungsi sebagai sel induk bagi epidermis sehingga dapat ditemukan aktivitas mitosis. Semua sel pada stratum ini menghasilkan dan mengandung filament keratin intermediet (filamentum keratini) yang jumlahnya akan meningkat sewaktu sel mengalami pergerakan ke atas.^{11,12}



Gambar 2.2 Lapisan epidermis kulit¹¹

2.3 Kanker Kulit

2.3.1 Definisi dan Epidemiologi

Kanker kulit merupakan tumor ganas kulit yang memiliki struktur tidak teratur dengan diferensiasi sel pada berbagai tingkatan bersifat ekspansif, infiltratif hingga dapat merusak jaringan sekitarnya, serta dapat bermetastasis melalui pembuluh darah dan kelenjar getah bening maupun keduanya.¹³

Secara garis besar kanker kulit terbagi atas dua, yaitu kanker kulit melanoma dan kanker kulit non-melanoma. Berdasarkan *America Cancer Society*, sebanyak 76.380 kasus ditemukan kanker kulit melanoma pada tahun 2016 dimana dalam perkembangannya ditemukan 4,5% pada keseluruhan

kasus kanker kulit dan merupakan penyebab kematian tertinggi. Umumnya diagnosis kanker kulit melanoma ditemukan pada orang kulit putih, sedangkan pada orang kulit hitam ditemukan satu kasus per 100.000 penduduk. Tingkat insidensi pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria pada usia sebelum 50 tahun, namun pada saat memasuki usia 65 dan setelahnya angka kejadian pada pria menjadi dua kali lipat dibandingkan wanita.¹⁴ Pada kasus kanker kulit non-melanoma insidensi tertinggi pada keturunan Kaukasia sebanyak 18-20 kali dibandingkan kanker kulit melanoma dan memiliki tingkat kematian yang rendah. Kanker non-melanoma terbagi atas dua bagian, yaitu karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa.¹⁵ Di Indonesia berdasarkan data kanker kulit di Bangsal Bedah Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2002-2007, karsinoma sel basal ditemukan sebanyak 18 kasus, karsinoma sel skuamosa 16 kasus, serta kanker kulit melanoma sebanyak 9 kasus. Dengan usia penderita terbanyak 51-60 tahun dan lokasi terbanyak di wajah.¹⁶

2.3.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Terdapat berbagai faktor yang menjadi etiologi KSS, diantaranya faktor lesi prekanker aktinik keratosis dan penyakit Bowen, *infeksi Human Papilloma*, radiasi ion, jaringan parut, dermatosis kronik, luka bakar, merokok, serta paparan bahan kimia bersifat karsinogen seperti arsen atau *coal-tar*.⁵ Namun etiologi KSS kulit terbanyak dikarenakan faktor lingkungan yaitu akumulasi berlebih paparan sinar ultraviolet (UV).^{5,14} Sinar UV yang terbagi atas UVA dan UVB memiliki potensi bahaya bagi kulit, tetapi UVB lebih bersifat karsinogenik dengan panjang gelombang 200-320 nm. Akumulasi

radiasi UVB memicu ikatan kovalen antar pirimidin dan pembentuk mutagen sehingga menyebabkan mutasi genetik keratosit yang menimbulkan sel yang berpotensi ganas.⁵

KSS kulit memiliki beberapa faktor resiko yang mempengaruhi kejadiannya, diantaranya sebagai berikut:

a. Radiasi Ultraviolet

Paparan radiasi sinar ultraviolet (UV) merupakan faktor lingkungan yang cukup berpengaruh. Hal ini dikaitkan dengan waktu pemaparan dimana kulit yang terkena paparan sinar UV antara pukul 10 pagi hingga pukul 2 siang memiliki resiko mengalami KSS lebih tinggi.²

b. Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki resiko tiga kali lebih besar mengalami KSS dibandingkan dengan perempuan. Hal ini dikaitkan dengan seringnya laki-laki mengalami paparan sinar UV dibandingkan dengan perempuan.²

c. Genetik/keturunan

Penelitian menyatakan bahwa individu yang memiliki genetik kerentanan terhadap fenotipik marker dari UV seperti warna kulit yang cerah, bintik-bintik hitam (*freckles*), warna mata dan rambut yang terang dan ketidakmampuan mendapatkan warna kulit yang gelap (*tanning*), memiliki resiko tinggi untuk mengalami KSS.²

d. Sistem Imun

Sistem imun tubuh yang tersupresi dikarenakan transplantasi organ menjadi salah faktor resiko KSS. Tranplantasi organ yang dilakukan pada

individu yang berkulit putih memiliki angka yang signifikan untuk terjadinya KSS.²

e. Perawatan Penyakit Penyerta

Perawatan penyakit penyerta yang berkaitan dengan kulit, seperti perawatan Psoriasis yang menggunakan radiasi UVA ringan dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan terjadinya resiko KSS.²

f. Keganasan Sekunder

KSS memiliki antigen TA-4 yang menjadi penanda pada setiap kejadian KSS pada organ tertentu pada tubuh seperti leher rahim, rahim, paru-paru, dan pada bagian kepala dan leher. Menurut penelitian terdapat korelasi kejadian KSS pada organ tersebut terhadap resiko kejadian KSS kulit.²

2.3.3 Klasifikasi

Berdasarkan histopatologinya, klasifikasi kanker kulit terbagi atas dua tipe besar yaitu *non-melanoma* dan *melanoma*. Tipe non-melanoma memiliki sub tipe kanker kulit berupa Karsinoma Sel Basal (KSB) dan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS).¹ KSB merupakan kanker kulit yang bersifat lokal memiliki angka kejadian terbanyak pertama dan KSS menempati urutan kedua. Sedangkan melanoma menempati urutan ketiga serta merupakan kanker kulit yang bersifat paling ganas dan memiliki resiko metastasis tinggi.^{1,15}

2.3.4 Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) kulit merupakan keganasan kulit tipe non-melanoma yang berasal dari lapisan keratosit suprabasal epidermis kulit.⁵ Sebanyak 16% kasus keganasan kulit merupakan jenis KSS yang diduga

akumulasi paparan sinar UV berlebih sebagai pemicu utama sehingga tempat predileksi keganasan jenis ini merupakan daerah tubuh yang sering terpapar sinar UV seperti kepala dan leher.^{2,5} Menurut *International Journal of Cancer*, di negara Norwegia dan Swedia sekitar 95% kejadian kanker kulit non-melanoma adalah KSS, dimana dalam sepuluh tahun terakhir terjadi peningkatan 4,7% pada penderita pria dan 6,7% pada penderita wanita.⁴ Di Indonesia, berdasarkan data kunjungan Poliklinik Dermatologi Tumor dan Bedah Kulit Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo menunjukkan KSS sebagai kasus keganasan pada kulit kedua setelah Karsinoma Sel Basal kulit (KSB) pada tahun 2012.⁵

2.3.5 Patofisiologi

Penyebab KSS dikarenakan akumulasi radiasi sinar UV yang diserap DNA keratosit epidermis mengakibatkan kerusakan DNA, mutasi gen, penekanan sistem imun, stres oksidatif dimana terjadinya ketidakseimbangan antara pembentukan oksidan salah satunya radikal bebas yang berlebihan dan kurangnya pembentukan antioksidan sebagai mekanisme pertahanan tubuh, serta respon inflamasi, yang berperan dalam kejadian penuaan kulit dan kanker kulit.^{2,17} Sinar UV terdiri atas UVA dan UVB, dimana UVA memiliki potensi untuk menembus kulit yang lebih dalam serta menyebabkan kerusakan kulit jauh lebih parah, seperti *elastosis*, dibanding dengan UVB. Sedangkan UVB merupakan jenis sinar yang mendominasi dan dapat menyebabkan eritema atau *sunburn* pada kulit. Perusakan DNA kulit akibat sinar UVB dapat bersifat langsung, sedangkan pada UVA dapat diikuti dengan pembentukan radikal

bebas dan kerusakan membran selular. Sinar UVA berperan penting pada proses karsinogenesis sel-sel induk kulit, dan sinar UVB berperan dalam menginduksi kerusakan DNA melalui respon inflamasi dan tumorigenesis.² Kerusakan DNA yang dihasilkan berupa mutasi *TP53* yang berperan sebagai gen supresor tumor dan terbat dalam apoptosis sel-sel DNA yang rusak. Akibatnya perbaikan DNA menjadi terganggu sehingga regulasi dari proses apoptosis mengarah pada proses mitosis keratosit yang memulai pertumbuhan sel-sel kanker pada kulit. Proses ini didukung oleh *Notch Receptor* yang mentransmisikan sinyal regulasi diferensiasi pada epitel skuamosa yang seharusnya normal secara rutin. Selain menginduksi terjadinya mutasi, sinar UV (paling sering sinar UVB) juga mempunyai efek transient *immunosuppressive* pada kulit dengan cara presentasi antigen oleh sel-sel Langerhans. Efek ini juga berkontribusi sebagai tumorigenesis dengan melemahkan *immunosurveillance*.^{2,6}

2.3.6 Gambaran Klinis Karsinoma Sel Skuamosa

Gejala klinis yang timbul umumnya kelainan kulit berupa papul keratotik atau plak eritematosa, atau ulkus yang tidak kunjung sembuh dengan batas lesi yang tegas atau difus dan dapat disertai rasa nyeri.^{2,5,14} Daerah yang sering ditemukan kasus KSS adalah kepala dan leher dengan lokasi terbanyak pada daerah scalp dan telinga. Tumor yang bersifat progresif biasanya terfiksasi dengan jaringan dibawahnya.⁵ Lesi dapat bersifat lokal dengan kerusakan jaringan yang luas.² Lesi pada daerah leher bila disertai dengan pembesaran KGB lokal menandakan telah terjadinya metastasis. Metastasis dapat terjadi

secara limfatik maupun hematogen dan bergantung pada lokasi tumor, kondisi medis yang mendasari, ukuran tumor serta diferensiasi sel tumor tersebut.² Kejadian metastasis dapat berhubungan dengan ketebalan lesi dan derajat invasinya ke jaringan subkutan, umumnya pada saat didiagnosis kurang dari 5% sudah bermetastasis ke nodul regional.^{2,5}

2.3.7 Stadium Klinis Karsinoma Sel Skuamosa

Dalam penentuan stadium klinis (*staging*) KSS kulit, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) membagi KSS berdasarkan faktor risiko terhadap terjadinya metastasis, seperti pada tabel berikut.

Tabel 2.1 *Staging* KSS berdasarkan faktor risiko, klinis, dan patologis.⁷

Anamnesis dan pemeriksaan fisik	Resiko rendah	Resiko tinggi
Lokasi/ukuran	Area L < 20 mm Area M < 10 mm Area H < 6 mm³	Area L ≥ 20 mm Area M ≥ 10 mm Area H ≥ 6 mm³
Tepi	Tegas	Tidak tegas
Primer/rekuren	Primer	Rekuren
Imunosupresi	Tidak ada	Ada
Lokasi awal/inflamasi kronik	Tidak ada	Ada
Percepatan pertumbuhan tumor	Tidak ada	Ada
Gejala neurologis	Tidak ada	Ada
Patologis		
Derajat diferensiasi	Baik atau sedang	Buruk
Akantolitik (Adenoid), Adenoskuamosa (produksi musin), Desmoplastik, atau Subtipe Metaplastik (Karsinosarkoma)	Tidak ada	Ada
Ketebalan/Clark level	< 2 mm atau I, II, III	≥ 2 mm atau IV, V
Keterlibatan perineural, limfatik, atau vascular	Tidak ada	Ada

Keterangan :

Area H: Bagian wajah (kelopak mata, alis, periorbital, bibir, dagu, mandibular, *pre*-aurikular dan *post*-aurikular, pelipis, telinga), genitalia, tangan, dan kaki.

Area M: Pipi, dahi, kulit kepala, leher, dan *pre*-tibial.

Area L: Batang tubuh dan ekstremitas (kecuali *pre*-tibial, tangan, kaki, kuku, dan pergelangan kaki).

Sedangkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* menetapkan sistem staging KSS kulit berdasarkan gambaran TNM (Tumor, Nodus, Metastasis) seperti pada table berikut.⁷

Table 2.2 Staging KSS berdasarkan gambaran primer tumor (T).⁷

TX	Tumor primer tidak dapat ditentukan
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor <2 cm pada dimensi terbesar
T2	Tumor ≥ 2 cm tetapi <4 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor ≥ 4 cm pada dimensi maksimum atau erosi minor pada tulang atau invasi perineural atau invasi dalam
T4	Tumor dengan invasi pada tulang kortikal kasar/sumsum tulang belakang, pada dasar tengkorak dan/atau pada foramen dasar tengkorak
T4a	Tumor dengan invasi pada tulang kortikal kasar/sumsum tulang belakang
T4b	Tumor dengan invasi pada dasar tengkorak dan/atau foramen dasar tengkorak

Tabel 2.3 Staging KSS kulit berdasarkan Nodus limfe (N).⁷

NX	Kelenjar getah bening (KGB) regional tidak dapat ditentukan
N0	Tidak ada metastasis pada kelenjar getah bening (KGB)
N1	Metastasis pada KGB tunggal <i>ipsilateral</i> , ukuran ≤ 3 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul
N2a	Metastasis pada KGB tunggal <i>ipsilateral</i> , ukuran >3 cm tetapi ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul; Atau Metastasis pada banyak KGB <i>ipsilateral</i> , ukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul; Atau Metastasis pada KGB <i>bilateral</i> atau <i>kontralateral</i> , ukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul;
N2b	Metastasis pada KGB tunggal <i>ipsilateral</i> , ukuran >3 cm tetapi ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul
N2c	Metastasis pada KGB tunggal <i>ipsilateral</i> , ukuran >3 cm tetapi ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul

Lanjutan tabel 2.3...

N2b	Metastasis pada banyak KGB <i>ipsilateral</i> , ukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul
N2c	Metastasis pada KGB <i>bilateral</i> atau <i>kontralateral</i> , ukuran ≤ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul
N3	Metastasis pada KGB dengan ukuran ≥ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul; Atau Metastasis pada nodus lain dan ditemukan perluasan ektranodul
N3a	Metastasis pada KGB dengan ukuran ≥ 6 cm pada dimensi terbesar dan tidak ditemukan perluasan ektranodul
N3b	Metastasis pada nodus lain dan ditemukan perluasan ektranodul

Tabel 2.4 Staging KSS kulit berdasarkan tingkat Metastasis (M).⁷

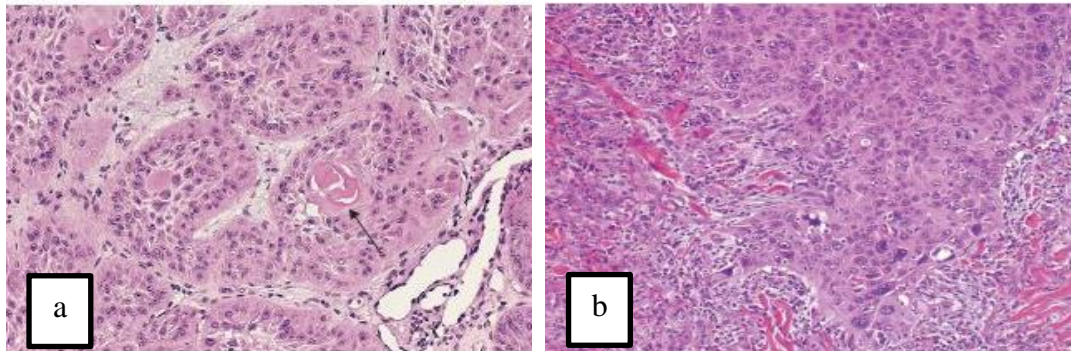
M0	Tidak terjadi metastasis
M1	Metastasis tingkat jauh

2.3.8 Gambaran Histopatologi Karsinoma Sel Skuamosa

Gambaran klasifikasi histopatologi KSS menurut WHO terbagi atas tiga tipe. Tipe 1 KSS dengan keratinisasi, tipe 2 KSS yang tidak berkeratinisasi dengan sebagian sel berdiferensiasi sedang dan sebagian lain berdiferensiasi baik, serta tipe 3 karsinoma tanpa diferensiasi dimana sel ganas tidak memiliki batas yang tidak tegas.⁶

Gambaran umum yang sering ditemukan berupa keratosit atipik yang menginvasi lapisan dermis, serta adanya gambaran mitosis, hiperkromasi, nukleus pleiomorfik, pembentukan *keratin pearl*, dan menghilangnya jembatan antar sel. Terdapat varian gambaran KSS dengan sel *spindle* yang jarang ditemukan yang bersifat agresif dan berisiko invasi pada perineural. Varian lain gambaran histopatologi KSS dengan *desmoplastik* memiliki sifat agresif,

berisiko rekurensi lokal, dan biasanya ditemukan pada KSS yang berlokasi pada kepala dan leher yang ditandai dengan sel spindle infiltratif mengisi 30% volume stroma. KSS *desmoplastik* dapat ditandai dengan adanya untaian-untaian dan trabekula sel epitel yang menginfiltrasi stroma padat, adanya keratin pearl, dan biasanya menginvasi perineural.⁵



Gambar 2.3 Gambaran histopatologi KSS kulit dengan pewarnaan HE.
a. *well-differentiated*. **b.** *poorly-differentiated*.⁶

2.3.9 Prognosis Karsinoma Sel Skuamosa

Penentuan prognosis pada kasus KSS kulit bergantung dengan diagnosis dini dan letak lesi. Lesi KSS yang berukuran kecil dan ditemukan pada kepala, leher serta ekstremitas atas umumnya memiliki prognosis yang baik. Sedangkan lesi KSS yang terjadi pada daerah telinga, bibir, ekstremitas bawah, serta pada kulit yang terdapat bekas luka umumnya memiliki prognosis yang buruk dan cenderung mengalami metastasis yang menyebar secara regional ke jaringan sekitarnya dan KGB.^{1,2}

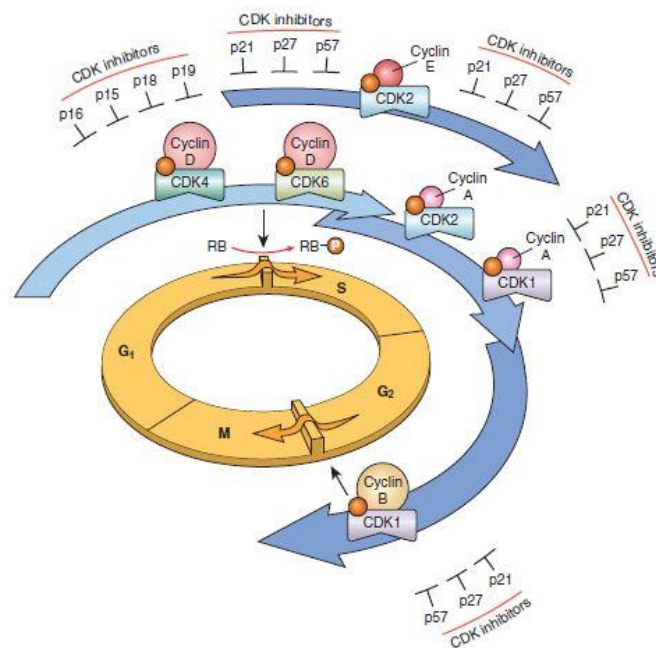
2.4 Siklus Sel

Siklus sel merupakan proses yang terjadi di semua jaringan yang mengalami pergantian sel dimana terjadi pergantian siklik antara mitosis dan interfase sel sehingga memicu terjadinya proliferasi sel pada jaringan. Proliferasi sel pada

siklusnya melibatkan beberapa molekul dan melalui beberapa fase. Fase pada siklus sel terdiri atas fase G_1 (presintesis), S (sintesis DNA), G_2 (premitosis), dan M (mitosis). Selain fase tersebut terdapat salah satu fase yang disebut G_0 (istirahat), pada fase ini sel dalam keadaan tenang dan belum memasuki tahapan siklus sel.^{6,11}

Pada fase G_1 terjadi sintesis aktif *ribonucleic acid* (RNA) dan protein termasuk protein pengatur siklus sel, dalam fase ini volume sel yang telah mengalami perubahan ukuran menjadi separuhnya akibat mitosis kembali ke ukuran semula dan fase ini memakan waktu 25 jam. Fase S memakan waktu 8 jam ditandai dengan sintesis DNA dan histon awal duplikasi sentrosom, serta bahan replikasi DNA berikutnya. Fase G_2 dan M merupakan fase dengan priode tersingkat yaitu 2,5-3 jam, dimana pada fase G_2 merupakan persiapan memasuki fase M. Sel pascamitotik akan mengalami spesialisasi dan diferensiasi, saat ini terjadi aktivitas siklus sel dapat terhenti sementara atau permanen dan keadaan ini dikatakan dalam fase G_0 . Siklus sel berperan sebagai pusat pertahanan homeostasis jaringan serta mengatur pertumbuhan fisiologis dan perbaikan jaringan sehingga siklus sel memiliki *checkpoints* terutama pada saat perubahan G_0 menjadi G_1 dan peralihan G_1 ke fase S. *Checkpoints* memiliki fungsi memastikan bahwa sel dengan DNA atau kromosom yang rusak tidak akan menyelesaikan proses perubahan dalam siklus sel dan akan memicu mekanisme perbaikan. Ketika DNA sel dinilai terlalu rusak dan tidak dapat diperbaiki, maka akan terjadi eliminasi sel tersebut melalui *apoptosis* (kematian sel yang terprogram).^{6,11}

Dalam pengaturannya, siklus sel dikendalikan oleh perubahan pada kadar aktivasi sekelompok protein yang disebut *siklin*. Siklin melakukan fungsi regulasi dengan membentuk kompleks dengan protein yang disebut *cyclin-dependent kinases* (CDK) yang memiliki sifat katalitik. Kompleks CDK-siklin akan melakukan fosforilasi protein target sehingga memungkinkan sel mengikuti seluruh siklus sel. Aktivitas kompleks ini diatur oleh inhibitor CDK (CDKI). Terdapat beberapa kelompok CDKI, salah satunya menghambat CDK secara luas yang terdiri atas tiga protein yaitu p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B), serta p57 (CDKN1C).^{6,11}



Gambar 2.4 Proses siklus sel⁶

2.5 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

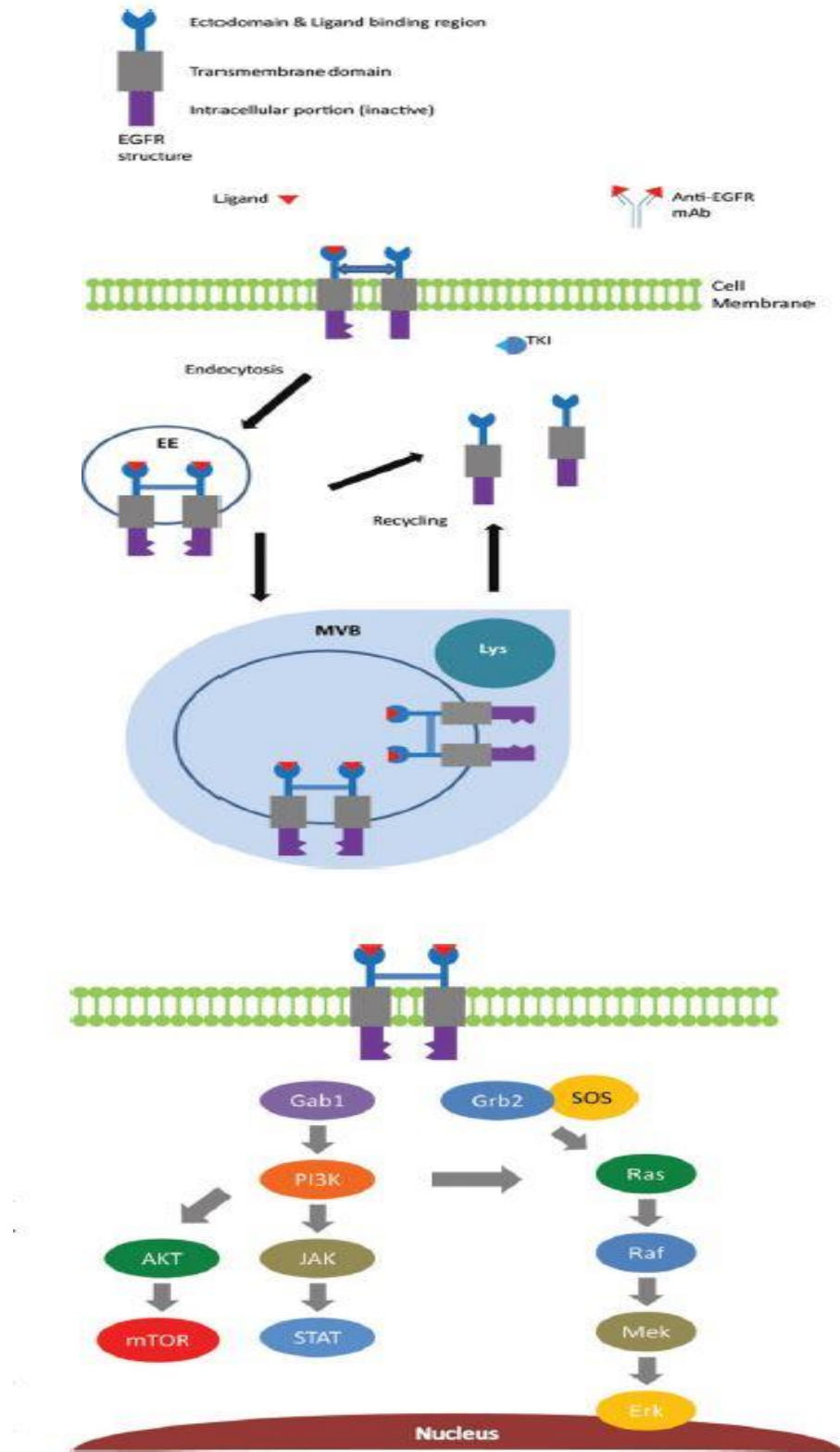
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) merupakan komponen membran sel yang memiliki ikatan ligan dengan *Epidermal Growth Factor* (EGF) sehingga mengaktifasi sejumlah molekul dalam sel dan terjadi pengendalian pertumbuhan

sel.¹⁸ EGFR termasuk bagian dari keluarga HER atau ErbB, yaitu suatu reseptor tirosin kinase yang berperan dalam sinyal intraseluler berupa jalur Ras/Raf/MAPK, STAT, PI3K/Akt dan Src kinase. EGFR memiliki struktur glikoprotein transmembran dengan aktivitas tirosin kinase intrinsik, dimana terdiri atas suatu molekul ekstraseluler yang membentuk suatu ikatan ligan yang disebut *ectodomain* dan kemudian terhubung dengan sebagian molekul intraseluler yang terdiri atas domain *juxtamembran* dan domain tirosin kinase melalui suatu transmembran.¹⁹

Dalam aktivasinya, EGFR distimulasi oleh beberapa ligan diantaranya *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor Alpha* (TNF- α), *Heparin-binding EGF-like growth factor* (HB-EGF), amphiregulin, dan epiregulin. Setelah terbentuknya ligan *ectodomain* EGFR, maka terjadilah autofosforilasi reseptor molekul tertentu untuk dikenali oleh domain tirosin kinase dan memungkinkan terjadinya pengikatan. Terdapat dua jenis yang terbentuk, yaitu *homodimer* (terikat dengan EGFR yang lain) atau *heterodimer* (terikat dengan reseptor keluarga ErbB yang lain). Hal ini akan memicu pembentukan stimulasi seluler EGFR melalui *cascade* yang telah tersignal secara kompleks. Selanjutnya kompleks EGFR-ligan yang telah terbentuk akan melalui membran plasma dan mengalami internalisasi di dalam sel. Pada akhirnya setelah terjadi internalisasi, kompleks EGFR-ligan akan terpi

sah dan mengalami daur ulang kembali pada membrane plasma. Proses ini dikenal dengan proses *trafficking* dan dianggap sebagai proses yang penting dalam aktivasi EGFR sebagai sinyal reseptor.¹⁹

EGFR memiliki peran pada sel sebagai peningkat proliferasi sel, angiogenesis, serta penghambat apoptosis sehingga sangat dibutuhkan dalam kondisi normal siklus sel. Ikatan EGFR-ligan akan mengaktifkan berbagai jalur transduksi sinyal dalam regulasi sel sehingga terjadi proses diferensiasi, apoptosis, proliferasi, dan angiogenesis. Jalur yang diaktifkan oleh EGFR adalah jalur *Ras-Raf-MEK-ERK* yang mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel serta jalur *phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/PKB* yang mempengaruhi angiogenesis dan penghambatan apoptosis.^{19,20}



Gambar 2.5 Jalur signaling (Signaling Pathway) pada EGFR.¹⁹

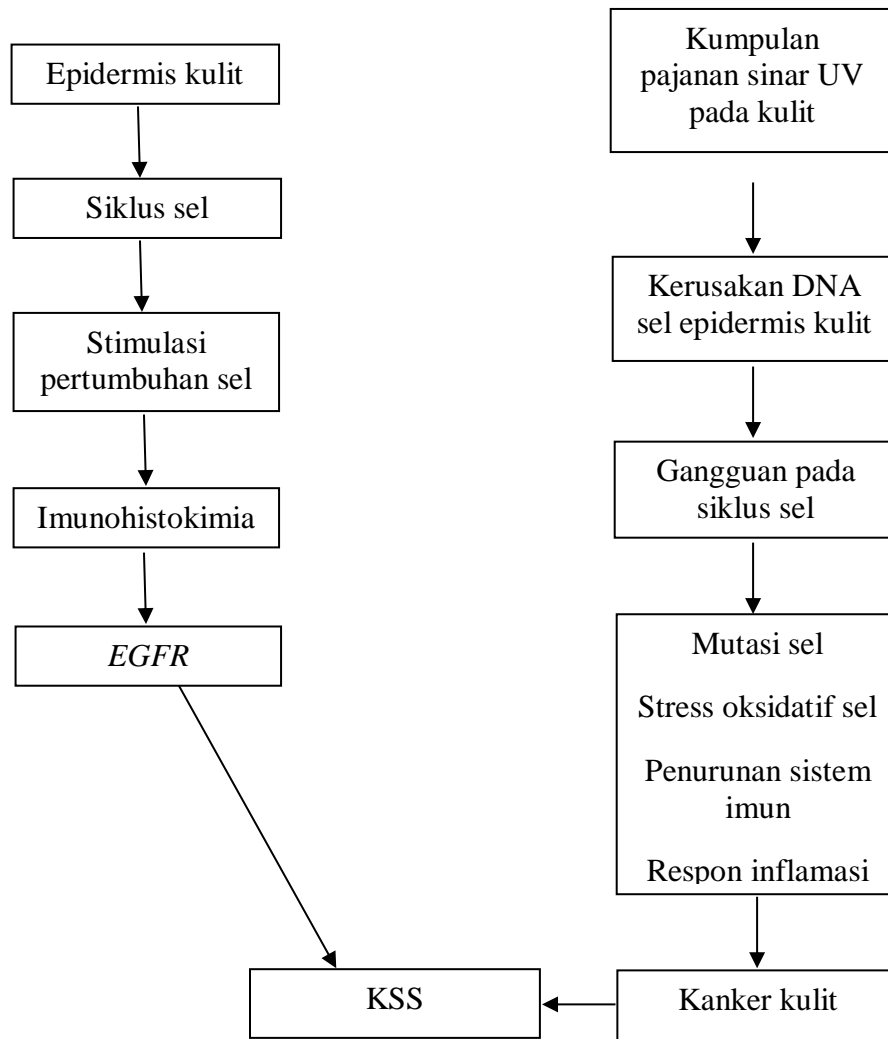
Jika terjadi gangguan fungsi EGFR, maka akan menyebabkan beberapa kondisi seperti mutasi, amplifikasi, penurunan fosfatase, heterodimerisasi, dan ekspresi EGFR yang berlebihan (overekspresi) sehingga memicu terjadinya tumor atau kanker.^{20,21} Ikatan EGFR-ligan yang mengalami gangguan fungsi mengaktifkan tiga jalur utama yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker. Jalur pertama yaitu *phosphatidyl inositol-3 kinase* (PI3K) yang menyebabkan terjadinya angiogenesis, tumorigenesis, dan hambatan apoptosis sel kanker. Jalur kedua yaitu PLC α yang menyebabkan terjadinya transformasi dan diferensiasi sel kanker. Serta jalur ketiga yaitu Ras yang memicu mediasi motilitas sel dan menyebabkan terjadinya progresi siklus sel kanker yang berlebihan.²⁰ EGFR banyak mengalami overekspresi pada kasus tumor atau kanker terutama jenis padat, hal ini dikarenakan EGFR mengikat ligan EGF yang sangat tinggi melalui mekanisme autokrin, parakrin, maupun juxtacrine sehingga pertumbuhan sel tumor atau kanker akan meningkat. Sebagai contoh kasus kanker kepala dan leher, 80-100% ditemukan kadar EGFR yang tinggi. Hal ini juga ditemukan pada kasus keganasan lain seperti kanker vesika urinaria (31-40%), kanker serviks/uterus (90%), kanker kolon (35-77%), kanker esophagus (43-89%), *non-small-cell lung cancer* (40-80%), kanker ovarium (35-70%), serta kanker pankreas (30-89%). Dengan tingginya kadar EGFR pada kasus-kasus tersebut menunjukkan bahwa EGFR berperan penting dalam pertumbuhan sel kanker.^{4,20}

2.6 Pemeriksaan Biomolekuler dengan Imunohistokimia

Pemeriksaan biomolekuler Imunohistokimia merupakan teknik pendeteksian yang menunjukkan suatu protein tertentu pada jaringan umumnya digunakan dalam pemeriksaan ekspresi protein untuk identifikasi, lokalisasi, dan karakteristik suatu proteinn tertentu, serta sebagai penentu diagnosis, terapi dan prognosis suatu keganasan. Pengikatan antibodi dengan protein spesifik diidentifikasi melalui tanda yang biasanya dilekatkan pada antibodi dan dapat dilihat secara langsung atau dengan reaksi pada identifikasi senyawa berwarna. Hasil ikatan yang dihasilkan berupa enzim selanjutnya direaksikan dengan substrat kromogen menghasilkan produk akhir yang berwarna dan tidak larut yang dapat dilihat melalui mikroskop.⁸

Dalam melakukan penegakan diagnosa KSS kulit, pemeriksaan secara imunohistokimia jarang dilakukan dikarenakan pembiayaan yang mahal dan tidak semua tingkat pelayanan kesehatan dapat melakukannya.²² Namun terdapat beberapa penanda imunohistokimia pada kasus KSS kulit, diantaranya: p53, p27, CD44, EMA, mib-1 (Ki-67), matriks metalloproteinase (MMPs), Ets-1, E-Cadherin, dan bel-2. MMP-2 dan MMP-9 dominan ditemukan pada KSS invasif. Umumnya EMA menunjukkan hasil positif dan bel-2 menunjukkan hasil negatif pada KSS. Ditemukannya ekspresi CD44 pada kasus KSS dapat menjadi pembeda terhadap kejadian KSB. Pada KSS yang terdiferensiasi buruk dan bernetastasis, Ets-1 terwarnai kuat. Dan E-Cadherin merupakan penanda KSS yang terdiferensiasi baik tetapi berpotensi metastasis.⁵

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variable	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Pengukuran
Variabel Independen				
Ekspresi EGFR	Pemulasan antibodi imunohistokimia EGFR terhadap sediaan blok KSS kulit baik tipe keratin dan non-keratin	Mikroskop cahaya	Ordinal	Sistem skoring dibawah mikroskop masing-masing pada lima lapangan pandang dengan perbesaran 40x. Perubahan yang diamati berupa tingkat pemulasan dari antibodi imunohistokimia EGFR.
Variabel Dependen				
Stadium Klinis gambaran histopatologi blok dan slide KSS kulit.	Gambaran mikroskopik slide KSS kulit tipe keratin dan non-keratin.	Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (USG, Rontgen)	Ordinal	Sistem <i>staging</i> berdasarkan ukuran Tumor, Nodus Limfe, dan Metastasis (TNM) yang ditetapkan oleh AJCC

3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang (*cross-sectional study*) yang merupakan studi observasional analitik dan analisis korelasi dalam mencari hubungan antara variabel.⁸

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Waktu penelitian ini dilakukan mulai bulan Juli sampai dengan Oktober 2018.

3.3.2 Tempat Penelitian

Tempat penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Pada tempat ini dilakukan proses pewarnaan slide dan blok KSS kulit menggunakan imunohistokimia EGFR, serta proses pembacaan dan penilaian slide dan blok KSS kulit hasil pewarnaan imunohistokimia EGFR menggunakan mikroskop cahaya.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah sediaan blok KSS kulit yang didapat melalui Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara periode diagnosa Maret 2017-Maret 2018.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan blok KSS kulit tipe keratin dan non-keratin yang telah memenuhi kriteria berikut:

1. Kriteria Inklusi

- a. Sediaan blok dan slide yang digunakan merupakan hasil operasi pasien terdiagnosa KSS kulit tipe keratin maupun non-keratin.
- b. Sediaan blok dan slide hasil operasi yang didapatkan pada pasien terdiagnosa KSS kulit tipe keratin maupun non-keratin yang belum mendapatkan terapi baik secara radiologi maupun kemoterapi.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Sediaan blok dan slide yang digunakan merupakan hasil biopsi eksisi pasien terdiagnosa KSS kulit tipe keratin maupun non-keratin yang bersifat rekuren.
- b. Sediaan blok dan slide hasil operasi didapatkan pada pasien yang telah mendapatkan terapi secara radiologi maupun kemoterapi.

3.4.3 Besar Sampel

Sampel dari penelitian ini adalah sediaan histopatologi yang telah terdiagnosa dengan KSS kulit yang didapatkan dari hasil operasi kulit yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sehingga jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 20 sampel yang telah memenuhi kriteria tersebut.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini dimulai dengan mengumpulkan sediaan blok dan slide histopatologi KSS kulit dengan pewarnaan *Hematoxyn Eosin* sebanyak 20 sampel yang dikumpulkan dari Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selanjutnya dilakukan pemotongan blok parafin untuk dilakukan pemulasan dengan imunohistokimia EGFR yang kemudian dilakukan interpretasi dan perhitungan ekspresi protein EGFR terhadap 20 sampel tersebut.

3.5.1 Alat dan Bahan

1. Alat

- a. *Microwave Milestone*
- b. *Moist Chamber*
- c. Pipet tetes
- d. *Staining jar microwave + Rack*
- e. *Coating slide*
- f. *Cover glass*

2. Bahan

- a. Antibodi primer: EGFR
- b. Detection kit: Ultratek LSAB Method

Contain :

- 1) *Peroxide Block* (Bloking Endogen Peroksidase)
- 2) *Super Block* (Bloking Protein)

3) *Ultratek Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody*

(Antibodi sekunder)

4) Ultratek HRP (Antibodi tersier)

5) *DAB Substrate + DAB Chromogen*

6) *Hematoxylin Lilly Mayer*

7) Bluing

c. Tris Buffer Saline pH

d. Tris EDTA pH 9

e. *Mounting medium*

3.5.2 Pewarnaan Imunohistokimia

1. Memotong blok parafin dengan ketebalan empat mikron, kemudian meletakkan di atas *coating*.
2. Memanaskan di atas *hotplate* dengan suhu 60 derajat celcius selama satu jam.
3. Melakukan Deparafinisasi sebanyak dua kali dengan menggunakan *Xylene*.
4. Merehidrasi potongan blok parafin yang telah dipotong dengan menggunakan alkohol menurun (konsentrasi 100%, 96%, dan 70%) kemudian dilanjutkan dengan menggunakan air mengalir.
5. Melakukan pemberian Antigen *Retrieval* dengan larutan Tris EDTA pH 9.
6. Mengeluarkan potongan blok dari *microwave*, kemudian diamkan hingga Tris EDTA menyamai dengan suhu ruang.

7. Mengambil slide kemudian melingkari permukaan slide pada daerah pinggir dari potongan spesimen dengan menggunakan *Pap pen*. Pastikan lingkaran tidak mengenai jaringan.
8. Meneteskan sediaan dengan *Peroxide Block* kemudian inkubasi selama 10 menit.
9. Mencuci sediaan dengan larutan *Tris Buffer Saline* sebanyak dua kali, setiap pencucian dilakukan selama satu menit.
10. Meneteskan sediaan dengan larutan *Super Block* kemudian inkubasi selama 5 menit.
11. Mencuci sediaan dengan larutan *Tris Buffer Saline* sebanyak dua kali, setiap pencucian dilakukan selama satu menit.
12. Meneteskan Antibodi Primer (EGFR) kemudian inkubasi selama 45 menit.
13. Mencuci sediaan dengan *Tris Buffer Saline* sebanyak dua kali, setiap pencucian dilakukan selama satu menit.
14. Meneteskan sediaan dengan larutan *Ultratek Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody*, kemudian inkubasi selama 10 menit.
15. Mencuci sediaan dengan larutan *Tris Buffer Saline* sebanyak dua kali, setiap pencucian dilakukan selama satu menit.
16. Meneteskan sediaan dengan larutan *Ultratek HRP*, kemudian inkubasi selama 10 menit.
17. Mencuci sediaan dengan larutan *Tris Buffer Saline* sebanyak dua kali, setiap pencucian dilakukan selama satu menit.

18. Meneteskan sediaan dengan larutan DAB (larutan kerja: 1 ml DAB substrate + 50 μ DAB chromogen), kemudian inkubasi selama satu menit.
19. Mencuci sediaan dengan air mengalir selama 5 menit.
20. Meneteskan *Hematoksin Lilly Mayer*, kemudian inkubasi selama satu menit.
21. Mencuci sediaan dengan air mengalir selama 5 menit.
22. Meneteskan larutan Bluing, kemudian inkubasi selama 10 detik.
23. Melakukan dehidrasi dengan alkohol menaik (konsentrasi 70%, 96%, dan 100%).
24. Merendam sediaan dalam larutan *Xylene* sebanyak dua kali, setiap perendaman dilakukan selama satu menit.
25. Menutup sediaan dengan *Mounting Medium* dan *cover glass*.

3.5.3 Sistem Skoring

Penilaian ekspresi EGFR ditentukan berdasarkan analisis persentase sel tumor yang positif, dan diberikan skor. Pada sampel dengan hasil skor 0 dinyatakan negative dan skor 1, 2, 3, dan 4 dinyatakan positif. Pembagian skor dalam penilaian ekspresi EGFR pada sampel diuraikan sebagai berikut:

- | | |
|------------------|-----------------------------------|
| 0 | = Tidak terpulas (normal) |
| Positif 1 | = Terpulas pada 1-25% sel tumor |
| Positif 2 | = Terpulas pada 25-50% sel tumor |
| Positif 3 | = Terpulas pada 51-75% sel tumor |
| Positif 4 | = Terpulas pada 76-100% sel tumor |

3.6 Pengolahan dan Analisa Data

3.6.1 Pengolahan Data

Langkah-langkah dalam pengolahan data adalah sebagai berikut:

a. Pemeriksaan data (*Editing*)

Pemeriksaan data (*editing*) dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data yang telah dikumpulkan untuk menghindari ketidaklengkapan data atau kesalahan data.

b. Pemberian kode (*Coding*)

Pemberian kode (*coding*) data dilakukan jika data telah terkumpul kemudian dilakukan pemeriksaan ketepatan dan kelengkapan data. Selanjutnya data diberikan kode secara manual oleh peneliti sebelum data dimasukkan ke dalam computer.

c. Memasukkan data (*Entry*)

Data yang telah melewati pemeriksaan dimasukkan ke dalam program computer untuk pengolahan data nantinya.

d. Pembersihan data (*Cleaning*)

Data kembali diperiksa ulang guna pembersihan data untuk menghindari terjadinya kesalahan pemasukan data.

e. Menyimpan data (*Saving*)

Data disimpan kemudian siap untuk dianalisis.

3.6.2 Analisis Data

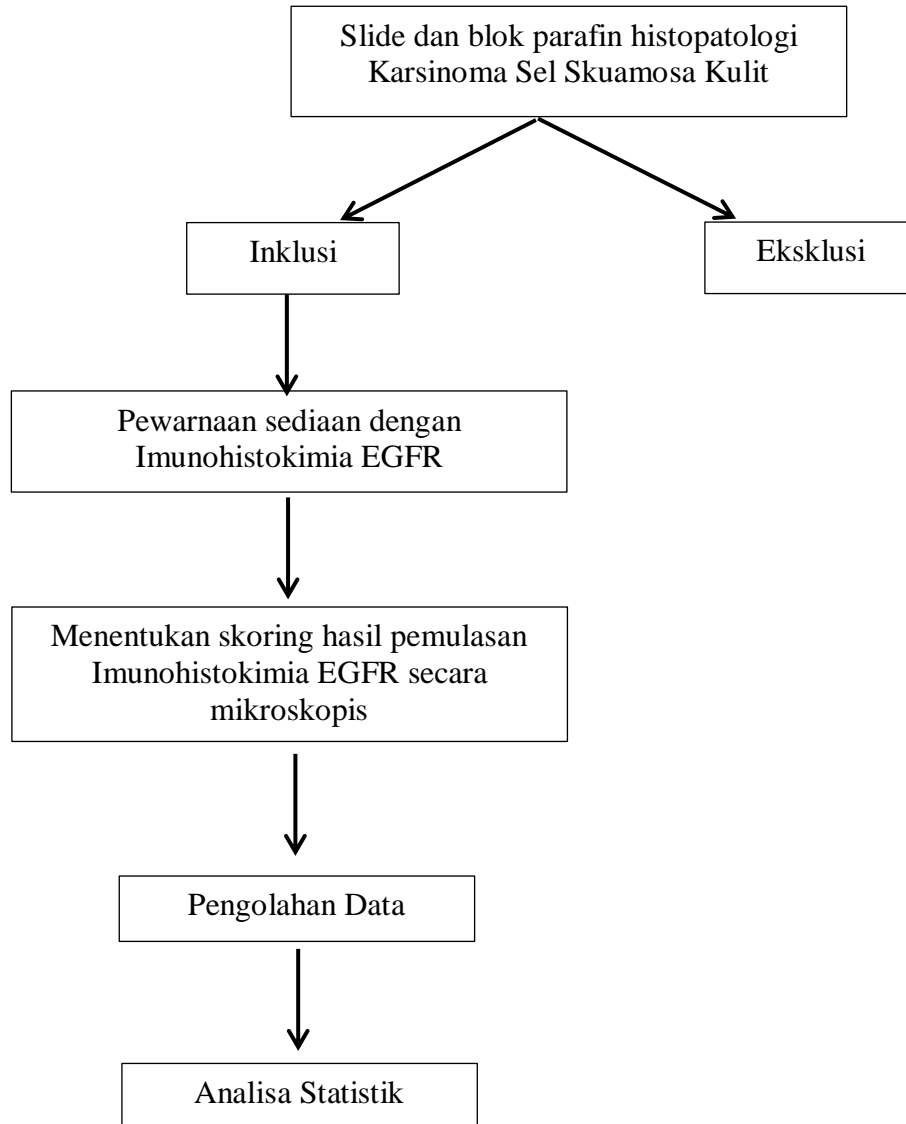
Data hasil pengamatan histopatologis yang telah dikumpulkan diberikan skoring kemudian dilakukan analisis data. Tujuan penelitian ini adalah mencari hubungan antara kedua variable yang memiliki skala data yang berbeda yaitu ordinal. Untuk itu digunakan Uji Korelasi Rank Spearman yang mana sebelum data diolah, data yang akan dianalisis perlu disusun dalam T bentuk ranking dan dilakukan uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak.

Nilai korelasi Spearman berada di antara $-1 < \rho < 1$. Bila nilai = 0, berarti tidak ada korelasi atau tidak ada hubungan antara variabel independen dan dependen. Nilai = +1 berarti terdapat hubungan yang positif antara variabel independen dan dependen. Nilai = -1 berarti terdapat hubungan yang negatif antara variabel independen dan dependen. Dengan kata lain, tanda "+" dan "-" menunjukkan arah hubungan di antara variabel yang sedang dioperasionalkan.

Kekuatan hubungan dalam korelasi Rank Spearman dinilai melalui nilai koefisien korelasi dengan ketentuan sebagai berikut²³ :

0.00 – 0.25	= Hubungan sangat lemah
0.26 – 0.50	= Hubungan cukup
0.51 – 0.75	= Hubungan kuat
0.76 – 0.99	= Hubungan sangat kuat
1.00	= Hubungan sempurna

3.7 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No: 221/KEPK/FKUMSU 2019 (Lampiran) untuk menggunakan sediaan slide dan blok KSS kulit sebagai subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dan analisis korelasi menggunakan rancangan potong lintang (*cross-sectional study*) dengan menganalisa hubungan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan stadium klinis KSS kulit.

Hasil pengamatan histopatologi pada setiap slide sediaan KSS kulit dengan penegakan diagnosa melalui pewarnaan *Hematoxylin Eosin* ditunjukkan pada tabel berikut.

Tabel 4.1 Data hasil pengamatan histopatologi sampel KSS kulit

No	Skoring EGFR	Stadium Klinis	Diagnosis Histopatologi
1	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
2	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
3	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
4	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
5	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
6	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
7	Negatif (-)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
8	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
9	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
10	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
11	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
12	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
13	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
14	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin

Lanjutan tabel 4.1 ...

15	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
16	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
17	Negatif (-)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
18	Negatif (-)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
19	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
20	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin

Pada tabel 4.1 didapatkan 16 sampel terdiagnosa dengan Karsinoma Sel Skuamosa Keratin dan 4 (empat) sampel terdiagnosa dengan Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin. Pemeriksaan stadium klinis pada keseluruhan sampel didapatkan tingkatan stadium berupa stadium 1 (satu), 2 (dua), dan 3 (tiga). Pada pengamatan sampel dengan pemulasan imunohistokimia *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) didapatkan skoring pemulasan dimulai dengan penilaian negatif (-) hingga positif 3 (tiga), dimana hasil gambaran pemulasan terlampir (Lampiran). Persentase hasil pemulasan imunohistokimia EGFR ditampilkan pada tabel berikut.

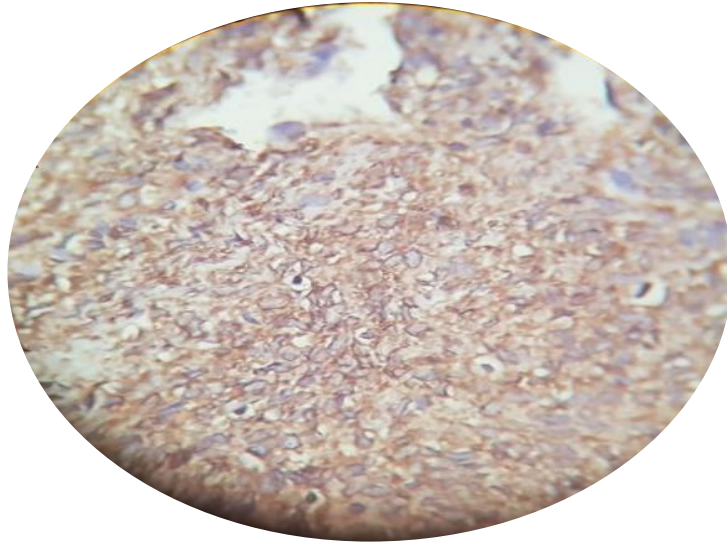
Tabel 4.2 Tampilan Pemulasan Imunohistokimia EGFR pada Histopatologi KSS Kulit

Karsinoma Sel Skuamosa Kulit (+)							
	Skoring	<i>Karsinoma Sel Skuamosa Kulit Keratin</i>		<i>Karsinoma Sel Skuamosa Kulit Non Keratin</i>		Jumlah	Persentase (%)
		n	%	n	%		
		Imunohistokimia <i>EGFR</i>	Negatif	3	15		
	Positif 1	4	20	1	5	5	25
	Positif 2	4	20	0	0	4	20
	Positif 3	5	25	3	15	8	40
	Positif 4	0	0	0	0	0	0
	Jumlah	16	100	4	100	20	100

Dari tabel tersebut didapatkan pada Karsinoma Sel Skuamosa Keratin ditemukan sampel tertinggi pada skoring positif 3 yaitu 5 sampel (25%) begitu juga pada Karsinoma Sel Skuamosa Non-keratin dengan 3 sampel (15%). Pada Karsinoma Sel Skuamosa Keratin ditemukan jumlah dan persentase sampel yang sama besar pada skoring positif 1 dan 2 yaitu 4 sampel (20%). Persentase jumlah sampel tertinggi ditemukan pada pemulasan Imunohistokimia EGFR pada skoring positif 3 (40%) dan persentase terendah ditemukan pada pemulasan negatif (15%). Untuk skoring positif 4 tidak ditemukan jumlah sampel baik pada Karsinoma Sel Skuamosa Keratin maupun Non Keratin.



Gambar 4.1 Gambaran hasil pemulasan EGFR dengan nilai positif 3



Gambar 4.2 Gambaran hasil pemulasan EGFR dengan nilai positif 2



Gambar 4.3 Gambaran hasil pemulasan EGFR dengan nilai positif 1

4.2 Analisa Data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji normalitas dan uji analisis korelasi. Uji normalitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji normalitas *Kolmogrov-Smirnov* dimana nilai normalitas yang dihasilkan pada uji ini adalah $p = 0.003$. Hal ini menandakan bahwa data pada penelitian ini tidak terdistribusi normal dikarenakan nilai $p < 0.05$.²³

Selanjutnya data penelitian dilakukan uji analisis korelasi Rank Spearman, dimana variabel yang dikorelasikan adalah ekspresi pemulasan imunohistokimia EGFR dengan stadium klinis KSS kulit. Nilai korelasi antara variabel tersebut ditunjukkan pada tabel berikut.

Tabel 4.3 Nilai Korelasi antara Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Stadium Klinis KSS Kulit

Variabel	R	Nilai p
Ekspresi EGFR dengan Stadium Klinis	0.857	0.001

Hasil perhitungan data penelitian didapatkan nilai analisis korelasi Rank Spearman di antara $-1 < \rho < 1$ yaitu *p value* sebesar 0.001, artinya hubungan antara variabel searah (arah positif) dan menunjukkan hubungan yang signifikan diantara variabel dikarenakan *p value* < 0.05 . Nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0.857 menunjukkan hubungan sangat kuat karena nilai R diantara 0.76-0.99. Hasil ini menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi pewarnaan imunohistokimia *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan stadium klinis KSS kulit.²³

4.3 Pembahasan

Hasil analisis data penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi EGFR terhadap stadium klinis KSS kulit yang dinyatakan dalam uji korelasi Rank Spearman dengan p value = 0.001 terhadap 20 sampel. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan J.P. Spano *et al* yang menyatakan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi EGFR dengan stadium klinis berdasarkan staging TNM pada 143 sampel sediaan *Colorectal Carcinoma* (p value = 0.003), dimana ekspresi terbesar EGFR didapatkan pada stadium klinis T3 sebanyak 118 sampel (80%).²⁴ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Arifianto A terhadap 29 sampel KSS kepala leher menunjukkan nilai korelasi p value = 0.0001 yang menyatakan bahwa adanya hubungan signifikan antara ekspresi EGFR terhadap stadium klinis KSS kepala leher.⁸

Aktivasi EGFR disebabkan reseptor ErbB pada permukaan sel bukan merupakan kumpulan protein statis. Reseptor tersebut berada diantara endosomal dan permukaan sel yang berikatan dengan ligan. Reseptor akan mengalami endositosis dan didegradasi atau didaur ulang ketika EGFR telah teraktivasi dengan ikatan antara ligan dengan salah satu jalur aktivasi EGFR dan membentuk ikatan dimer dalam melakukan aktivasi lainnya.^{8,25}

Penelitian yang dilakukan oleh Laimer *et al* membuktikan bahwa adanya hubungan tingginya ekspresi EGFR pada KSS kepala leher dengan gambaran histopatologi *poorly differentiated* yang menandakan tingginya stadium tumor tersebut. Begitu juga dengan penelitian ini, ekspresi EGFR besar ditemukan pada stadium klinis T3 yang memiliki gambaran *poorly differentiated* sebanyak 5

sampel (25%).²⁶ EGFR berperan dalam gambaran tersebut dimana EGFR berkontribusi dalam aktivasi sinyal intraseluler berupa jalur Ras/Raf/MAPK, STAT, PI3K/Akt dan Src kinase yang berperan sebagai stimulasi perkembangan keganasan tumor seperti proliferasi sel tumor, motilitas sel tumor, adhesi, penghambatan apoptosis serta pembentukan angiogenesis pada jaringan tumor.^{19,26} Sinyal EGFR dalam aktivasi ikatan protein GTP, PI3K dan PLC β memicu terjadinya interaksi adhesi antara sel tumor dengan matriks ekstraseluler, serta mengaktifkan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang memberikan nutrisi sel tumor tersebut. Hal ini yang memicu terjadinya gambaran *poorly differentiated* pada tumor dengan stadium klinis tinggi.^{25,26}

Pada penelitian Shimizu et al menunjukkan adanya gambaran pemulasan negatif EGFR pada KSS kulit baik pada lesi primer maupun pada kasus metastasis.²⁷ Pada penelitian ini terdapat 3 sampel (15%) pada KSS kulit keratin yang menunjukkan gambaran negatif pemulasan EGFR. Adanya gambaran negatif ini dikarenakan adanya penurunan intensitas pewarnaan EGFR khususnya pada daerah berkeratin dibandingkan dengan daerah sekitarnya. Dalam keadaan normal ekspresi EGFR terbatas pada lapisan histologis sel basal, namun akan menurun seiring dengan peningkatan keratinisasi pada lapisan permukaan.^{11,12} Adanya kejadian keganasan kulit menunjukkan peningkatan ekspresi pada sel lapisan basal serta lapisan spinosus yang intensitasnya dapat sebanding dengan tingkat displasia yang terjadi, namun mengalami penurunan bertahan pada tingkat lapisan sel permukaan.²⁸ Gambaran pemulasan negatif mengartikan bahwa ekspresi

EGFR tidak selalu terlihat pada kejadian KSS kulit, namun ekspresi EGFR dapat menunjukkan indikasi adanya potensi metastasis KSS kulit.²⁷

Ekspresi positif EGFR terhadap 20 sampel pada penelitian ini didapatkan positif lemah dengan skoring positif 1 sebanyak 5 sampel (25%), positif sedang dengan skoring positif 2 sebanyak 4 sampel (20%), positif kuat dengan skoring positif 3 sebanyak 8 sampel (40%), dan sebanyak 3 sampel (15%) didapatkan ekspresi EGFR negatif. Hal ini sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Arifianto A yang mendapatkan ekspresi EGFR terhadap 29 sampel dengan positif kuat sebesar 20 sampel (66.7%), positif sedang sebanyak 8 sampel (30%), dan negatif sebanyak 1 sampel (3,3%).⁸ Namun hasil berbeda ditemukan pada penelitian oleh Ali et al dimana 65 sampel karsinoma sel skuamosa kepala leher yang dilakukan pulasan imunohistokimia EGFR didapatkan 21 sampel (32%) menunjukkan pulasan lemah dengan skoring positif 1, 27 sampel (42%) menunjukkan pulasan sedang dengan skoring positif 2, dan 17 sampel (26%) menunjukkan pulasan kuat dengan skoring positif 3.²⁸ Peningkatan ekspresi EGFR dipengaruhi oleh proses transkripsi dan amplifikasi gen yang diaktivasi oleh perubahan reseptor EGFR yang distimulasi oleh beberapa ligan yaitu EGF, *amphiregulin*, dan *transforming growth factor alpha* (TGF α). Stimulasi tersebut memicu aktivitas protein intrinsik tirosin kinase, proses fosforilasi, serta aktivasi rangkaian transduksi sinyal berupa Ras/Raf/MAPK, STAT, PI3K/Akt, Src kinase, dan jalur transkripsi.¹⁹ Rangkaian sinyal tersebut akan mengalami fosforilasi kemudian masuk ke dalam nukleus sel tumor dan memfosforilasi berbagai faktor transkripsi yang menyebabkan aktivasi ekspresi gen target spesifik sehingga

memicu peningkatan fungsi EGFR sebagai peningkat proliferasi sel, angiogenesis, dan penghambat apoptosis pada sel tumor.^{8,25,26} Beberapa penelitian juga menunjukkan peningkatan ekspresi EGFR dapat ditemukan dalam beberapa jenis kanker pada manusia seperti kanker payudara, kanker kepala leher, maupun kanker kolon dengan prognosis buruk, gagal terapi, serta adanya metastasis ke organ lain.²⁹ Sehingga peningkatan ekspresi EGFR dapat digunakan sebagai memprediksi keagresifan, prognosis, metastasis tumor.^{8,9,29} Peningkatan ekspresi EGFR berkaitan dengan perkembangan dari gen EGFR itu sendiri yaitu dimulai sejak tahap awal tumor hingga stadium lanjut yang menunjukkan bahwa semakin tinggi stadium tumor maka penyimpangan gen pembentuk EGFR akan semakin meningkat dan akan menunjukkan peningkatan dari ekspresi EGFR tersebut terutama pada tingkat KSS.²⁷

4.4 Keterbatasan Penelitian

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini antara lain:

1. Dalam pembuatan sediaan pewarnaan imunohistokimia EGFR dilakukan oleh laboran diluar lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yaitu di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
2. Hasil pemotongan sediaan yang kurang baik, sehingga gambaran sediaan yang dihasilkan menjadi kurang baik seperti adanya bagian sisi sediaan hasil pewarnaan yang tertimpa. Namun hasil pembacaan tetap dapat dilakukan dan dapat dinilai dengan akurat.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Adanya hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit.
2. Tingkat hubungan yang dimiliki antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit adalah sangat kuat.
3. Terdapat peningkatan ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dalam setiap tingkatan stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit terutama pada stadium 3 (T3).

5.2 Saran

1. Pemeriksaan dengan pewarnaan imunohistokimia EGFR dapat dijadikan sebagai acuan dalam penilaian stadium klinis serta tingkat progresifitas penyakit terhadap pasien Karsinoma Sel Skuamosa kulit.
2. Pemeriksaan dengan pewarnaan imunohistokimia EGFR dapat digunakan sebagai acuan dalam pemberian terapi target terhadap pasien Karsinoma Sel Skuamosa kulit.
3. Perlunya penelitian lebih lanjut mengenai biomolekuler EGFR dalam bidang onkologi lain dan pengembangan terapi target.


DAFTAR PUSTAKA

1. Hendaria MP, Asmarajaya A, Maliawan S. Kanker Kulit. *Fakultas Kedokteran Universitas Udayana*. 2015.
2. Gordon R. Skin Cancer: An Overview Of Epidemiology And Risk Factor. *Seminar in Oncology Nursing*. 2013;29:160-169.
3. Suryanegara E. Pengaruh Pemberian Ekstrak Phaleria Macrocarpa Terhadap Ekspresi IFN- γ Dan Sebukan Sel Mononuklear Pada Mencit Swiss Dengan Karsinoma Epidermoid Kulit. *Universitas Diponegoro Semarang*. 2015.
4. Veierod MB, Couto E, Lund E, Adami H-O, Widerpass E. Host Characteristics, Sun Exposure, Indoor Tanning And Risk Of Squamous Cell Carcinoma Of The Skin. *International Journal of Cancer*. 2014:413-422.
5. Widiawaty A, Rihatmadja R, Djurzan A. Metode Pemeriksaan pada Sistem TNM untuk Karsinoma Sel Skuamosa Kulit. *Universitas Riau*. 2016;10:5-16.
6. Kumar V, Abbas AK, C J. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Singapore: Elsevier Saunders; 2013.
7. NCCN.org. Squamous Cell Skin Cancer, NCCN Evidance Blocks. *National Comprehensive Cancer Network*. 2017.
8. Arifianto A. Hubungan Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor Dengan Stadium Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kepala Leher. *Universitas Padjadjaran Bandung*. 2015.
9. Braut T, Krstulja M, Kujundžić M, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Protein Expression and Gene Amplification in Normal, Hyperplastic, and Cancerous Glottic Tissue: Immunohistochemical and Fluorescent in Situ Hybridization Study on Tissue Microarrays. *Croat Med Journal*. 2009;50.
10. Yang B, Chen J, Zhang X, Cao J. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor Variant III In Laryngeal Carcinoma Tissues. *Elsevier Auris Nasus Larynx*. 2009;36:682-687.
11. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 14th ed. United States: McGraw-Hill Companies Inc; 2016.
12. Eroschenko VP. *Di Fiore's Atlas Of Histology With Functional Correlations*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
13. Cipto H, Suriadiredja AS. Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin. In: 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2015:262-271.
14. Society AC. Cancer Facts and Figures 2016. *America Cancer Society*. 2016.
15. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsague X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Cross Mark*. 2017.
16. Azamris. Kanker Kulit di Bangsal Bedah RS Dr. M. Djamil Padang Januari 2002 - Maret 2007. *Kalbemed*. 2011.

17. Putri AY, Thaha M. Role of Oxidative Stress on Chronic Kidney Disease Progression. *Acta Medica Indones - Indonesia Journal of Internal Medicine*. 2014;46:244-252.
18. Paulus LD, Hidayat YM, Gandamihardja S. Hubungan antara Ekspresi mRNA Gen Epidermal Growth Factor Receptor dengan Penurunan Kadar β -hCG Serum Pasca-evakuasi Mola Hidatidosa Komplit. *Indonesia Journal of Cancer*. 2015;9:99-103.
19. Gaffney DC, Soyer HP, Simpson F. The Epidermal Growth Factor Receptor In Squamous Cell Carcinoma: An Emerging Drug Target. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014;24-34.
20. Santosa WB. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) sebagai Target Baru dalam Terapi Kanker. *Journal Indonesia Medical Association*. 2012;62:125-126.
21. Tjahjadi H, Hellyanti T. Penggunaan Pulasan Imunohistokimia p53, Ki67 dan Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dalam Membedakan Adeno-karsinoma Serosum Ovarium Tipe I (Low grade) dan Tipe II (High grade). *Majalah Patologi*. 2015;24:19-26.
22. Mukti AFR, Bekti RS, Roebijoso J. Korelasi Pemeriksaan Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Her-2) dengan Stadium Klinis TNM pada Pasien Kanker Payudara di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Periode Januari 2010-Desember 2012. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2016;3:112-120.
23. Dahlan M. *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, Dan Multivariat Dilengkapi Aplikasi Menggunakan SPSS*. 6th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014.
24. Spano J-P, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact Of EGFR Expression On Colorectal Cancer Patient Prognosis And Survival. *Annals Oncology*. 2005;16:102-108.
25. Fortunato Ciardiello, M.D. PD, Giampaolo Tortora, M.D. PD. Drug Therapy EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2008:1160-1174.
26. Laimer K, Spizzo G, Gastl G, et al. High EGFR Expression Predicts Poor Prognosis In Patients With Squamous Cell Carcinoma Of The Oral Cavity And Oropharynx: A TMA-Based Immunohistochemical Analysis. *Oral Oncology Elsevier*. 2007;43:193-198.
27. Shimizu T, Izumi H, Oga A, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Overexpression and Genetic Aberrations in Metastatic Squamous-Cell Carcinoma of the Skin. *Karger*. 2001:203-206.
28. Ali MALS, Gunduz M, Nagatsuka H, et al. Expression And Mutation Analysis Of Epidermal Growth Factor Receptor In Head And Neck Squamous Cell Carcinoma. *Japanese Cancer Association*. 2008:1589-1594.
29. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- α and EGFR Protein in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Patient Survival. *Journal of The National Cancer Institute*. 1998;90:824-832.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat *Ethical Clearance* (EC)



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 221/KEPK/FKUMSU 2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Tisya Amanah Pramesti
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"HUBUNGAN EKSPRESI EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EFGR) TERHADAP STADIUM KLINIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT"


"CORRELATION OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EFGR) EXPRESSION TO THE CLINICAL STAGE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guadelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 08 Januari 2019 sampai dengan tanggal 08 Januari 2020

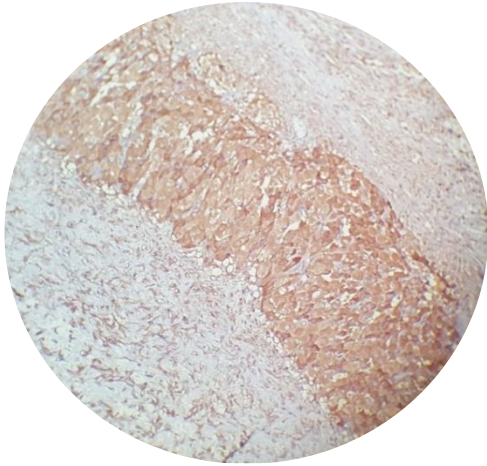
The declaration of ethics applies during the periode January 08, 2019 until January 08, 2020

Medan, 08 Januari 2019
Ketua

Dr. dr. Nurfadly, MKT

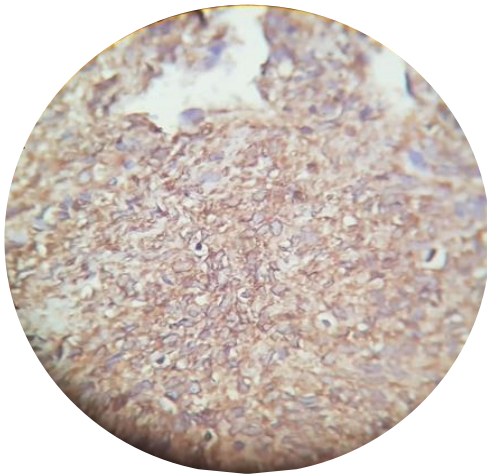
Lampiran 2. Data Diagnosis Histopatologis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

No	Nomor Slide	Skoring EGFR	Stadium Klinis	Diagnosis
1	O/404/18	Positif 1	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
2	O/337/18	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
3	O/73/18	Positif 2	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
4	O/5611/17	Negatif	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
5	O/4325/17	Positif 1	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
6	O/4280/17	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
7	O/3887/17	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
8	B/3425/17	positif 1	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
9	O/3386/17	Positif 1	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
10	B/3263/17	Positif 2	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
11	B/2804/17	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
12	O/2748/17	Positif 2	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
13	O/2747/17	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
14	O/2574/17	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
15	B/544/17	Positif 1	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
16	O/5141/16	Negatif	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
17	O/4979/16	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
18	B/6189/16	Negatif	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
19	O/5844/16	Positif 2	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
20	O/5510/16	Positif 3	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin

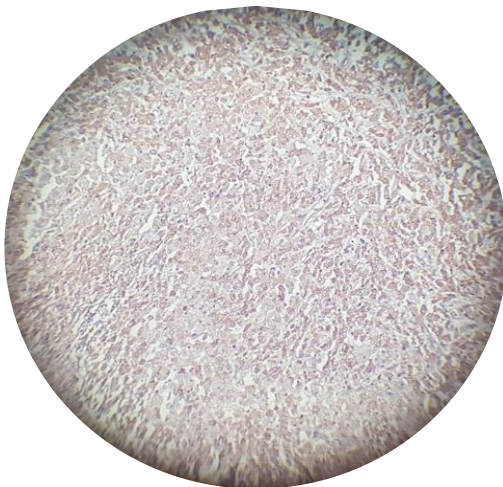
Lampiran 3. Hasil Pengamatan Pemulasan Imunohistokimia



Karsinoma Sel Skuamosa Kulit
dengan tampilan positif 3



Karsinoma Sel Skuamosa Kulit
dengan tampilan positif 2



Karsinoma Sel Skuamosa Kulit
dengan tampilan positif 1

Lampiran 4. Data Sheet Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Medaysis

Enable Innovation

DATA SHEET

Mouse Anti-EGFR [31G7]: MC0332, MC0332RTU7

Intended Use: For Research Use Only

Description: EGFR is a member of family of receptor tyrosine kinases. EGFR expression has been associated with cancer progression. EGFR is expressed in a wide range of normal epithelial tissues and in tumors derived thereof. Defects in EGFR are associated with lung cancer (LNCR). LNCR is a common malignancy affecting tissues of the lung. The most common form of lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC) that can be divided into 3 major histologic subtypes: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and large cell lung cancer. NSCLC is often diagnosed at an advanced stage and has a poor prognosis.

Specifications

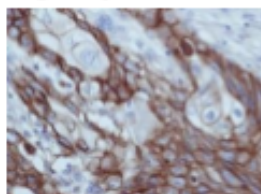
Clone:	31G7
Source:	Mouse
Isotype:	IgG2a/k
Localization:	Membrane
Formulation:	Antibody in PBS pH 7.4, containing BSA and $\leq 0.09\%$ sodium azide (NaN ₃)
Storage:	Store at 2°- 8°C
Applications:	IHC, Flow Cyt., ICC/IF
Package:	

Description	Catalog No.	Size
EGFR Concentrated	MC0332	1 ml
EGFR Prediluted	MC0332RTU7	7 ml

IHC Procedure*

Positive Control Tissue:	Placenta, breast, colon, bladder cancer, A431 cells
Concentrated Dilution:	50-200
Pretreatment:	Protease (Sigma Cat. No. P-6911) at 1mg/ml PBS, pH 7.4 for 10 min at 37°C
Incubation Time and Temp:	30-60 minutes @ RT
Detection:	Refer to the detection system manual

* Result should be confirmed by an established diagnostic procedure.



FFPE human esophagus carcinoma stained with anti-EGFR using DAB

References:

1. Tyrosine kinase receptor expression in chordomas: phosphorylated AKT correlates inversely with outcome. de Castro CV et al. Hum Pathol 44:1747-55 2013.
2. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) prevents human colonic adenocarcinoma growth through modulation of multiple signaling pathways. Yuan Y et al. Biochim Biophys Acta 1830:4907-16 2013.
3. Axl mediates acquired resistance of head and neck cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. Giles KM et al. Mol Cancer Ther 12:2541-58 2013.
4. Predictors of outcome in an AIEOP series of childhood ependymomas: a multifactorial analysis. Modena P et al. Neuro Oncol 14:1346-56 2012.
5. A functional nuclear epidermal growth factor receptor, SRC and stat3 heteromeric complex in pancreatic cancer cells. Jaganathan S et al. PLoS One 6:e19605 2011.
6. Estrogen receptor-alpha promoter methylation in sporadic basal-like breast cancer of Chinese women. Jing MX et al. Tumour Biol 32:713-9 2011.

Doc. 100-MC0332

Rev. A

Orders: customercare@medaysis.com Support: techsupport@medaysis.com Tel: 510-509-3153 www.medaysis.com
© Medaysis Company

Lampiran 5. Data Hasil Uji Statistik**Analisis Univariate (Tabel Frekuensi)****Jenis KSS Kulit**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	KSCC	16	80.0	80.0	80.0
	NKSCC	4	20.0	20.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Skor Pemulasan EGFR

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negatif	3	15.0	15.0	15.0
	Positif 1	5	25.0	25.0	40.0
	Positif 2	4	20.0	20.0	60.0
	Positif 3	8	40.0	40.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Stadium Klinis KSS Kulit

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	T1N0M0	7	35.0	35.0	35.0
	T2N0M0	5	25.0	25.0	60.0
	T3N0M0	8	40.0	40.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Analisis Bivariate

Uji Normalitas

Tests of Normality^b

Skor Pemulasan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Stadium Klinis	Negatif	.385	3	.	.750	3	.000
SCC	Positif 2	.441	4	.	.630	4	.001
	Positif 3	.513	8	.000	.418	8	.000

a. Lilliefors Significance Correction

b. Stadium Klinis SCC is constant when Skor Pemulasan = Positif 1. It has been omitted.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		20
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.0000000
	Std. Deviation	.47715525
Most Extreme Differences	Absolute	.243
	Positive	.243
	Negative	-.187
Test Statistic		.243
Asymp. Sig. (2-tailed)		.003 ^c

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

Uji Korelasi Rank Spearman

Correlations

			Skor Pemulasan	Stadium Klinis SCC
Spearman's rho	Skor Pemulasan	Correlation Coefficient	1.000	.857**
		Sig. (2-tailed)	.	.001
		N	20	20
	Stadium Klinis SCC	Correlation Coefficient	.857**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.001	.
		N	20	20

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup

Daftar Riwayat Hidup



I. Data Pribadi

Nama : Tisya Amanah Pramesti
 Tempat/ Tanggal lahir : Jambi, 30 Oktober 1997
 Agama : Islam
 Alamat : Jl. Suka Mulya Gang Iman No. 138 Desa
 Galang Suka – Deli Serdang, Sumatera Utara
 No. HP : 085264588947
 Email : tisyamaanahpramesti1@gmail.com
 Kebangsaan : Indonesia
 Orang tua
 Ayah : Sarjali
 Ibu : Yetty

II. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri Binaan Khusus 015 Dumai : Tamat tahun 2009
2. SMP Negeri Binaan Khusus Dumai : Tamat tahun 2012
3. SMA Negeri 2 Dumai : Tamat tahun 2015
4. Fakultas Kedokteran UMSU : Tahun 2015 s/d sekarang

HUBUNGAN EKSPRESI EGFR TERHADAP STADIUM KLINIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT

Tisya Amanah Pramesti¹⁾, Humairah Medina Liza Lubis²⁾

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: tisyaamanahpramesti1@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer is a disease caused by changes in the nature of cells that make up normal skin become malignant due to DNA damage in the cell cycle. One type of skin cancer is squamous cell carcinoma (SCC) of the skin which is a proliferation of skin malignancy from epidermal keratocytes from epidermal type cells which is quite common. EGFR is a molecule that plays a role in controlling cell growth especially the process of cell proliferation, angiogenesis, and inhibition of apoptosis. The high expression of EGFR found in a tumor tissue indicates the level of progression of the tumor which is symbolized by the clinical stage. **Aims:** this study aimed to determine the relationship of EGFR expression to the clinical stage of skin squamous cell carcinoma. **Method:** This study used a cross-sectional study which was an analytic observational study and correlation analysis of relationships between variables. A total of 20 paraffin block samples were diagnosed with both keratin and non-keratin skin squamous cell carcinoma were staining by immunohistochemical EGFR. The staining results are given a value with a scoring system using a light microscope. **Results:** Relation of EGFR expression to clinical stage Skin squamous cell carcinoma was assessed using the Rank Spearman correlation test. From 20 samples found 8 samples (40%) showed the expression with the highest scoring that is positive 3. The test results showed a significant relationship between EGFR expression on the clinical stage of skin Squamous Cell Carcinoma indicated by p value 0.001 (<0.05) and a very strong relationship as indicated by the relation coefficient value 0.857 (0.76-0.99). **Conclusion:** There is a very strong relationship between EGFR expression on the clinical stage of skin squamous cell carcinoma.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma, expression, EGFR, clinical stage.

PENDAHULUAN

Kanker kulit adalah suatu penyakit yang disebabkan perubahan sifat sel penyusun kulit yang normal menjadi ganas akibat kerusakan DNA pada siklus sel.¹ Kanker kulit terbagi dua klasifikasi yaitu tipe melanoma dan non-melanoma. Pada non-melanoma terbagi kembali atas dua tipe yaitu Karsinoma Sel Basal (KSB) dan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS).² Karsinoma Sel Skuamosa kulit (KSS) yang merupakan suatu proliferasi ganas dari keratosit epidermis dari sel tipe epidermis yang cukup sering dijumpai kejadiannya.³

Menurut International Journal of Cancer, di negara Norwegia dan Swedia sekitar 95%

kejadian kanker kulit non-melanoma adalah KSS, dimana dalam sepuluh tahun terakhir terjadi peningkatan 4,7% pada penderita pria dan 6,7% pada penderita wanita.⁴ Di Indonesia, berdasarkan data kunjungan Poliklinik Dermatologi Tumor dan Bedah Kulit Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo menunjukkan KSS sebagai kasus keganasan pada kulit kedua setelah Karsinoma Sel Basal kulit (KSB) pada tahun 2012.⁵ Salah satu penyebab terjadinya KSS adalah paparan sinar ultraviolet baik ultraviolet A maupun ultraviolet B yang sering dan dalam waktu lama sehingga predileksinya merupakan daerah yang sering terpajan sinar matahari terutama kepala dan leher.^{1,5}

Dalam patogenesisnya, radiasi ultraviolet B yang lebih bersifat karsinogenik menyebabkan terbentuknya akumulasi mutasi genetik *TP53* akibat kerusakan *DNA*, sehingga terjadi ekspresi sel yang berpotensi ganas.^{5,6} Pengekspresian ini melibatkan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) yang terdapat pada jaringan epitel skuamosa normal lapisan basal. EGFR merupakan komponen membran sel yang memiliki ikatan ligan dengan *Epidermal Growth Factor* (EGF), mengaktifkan sejumlah molekul dalam sel dan mengendalikan pertumbuhan sel sehingga sinyal yang dihasilkan EGFR pada siklus sel mengindikasikan untuk terjadinya proliferasi.⁷ EGFR termasuk bagian dari keluarga HER atau ErbB, yaitu suatu reseptor tirosin kinase yang berperan dalam sinyal intraseluler berupa jalur Ras/Raf/MAPK, STAT, PI3K/Akt dan Src kinase. EGFR memiliki struktur glikoprotein transmembran dengan aktivitas tirosin kinase intrinsik, dimana terdiri atas suatu molekul ekstraseluler yang membentuk suatu ikatan ligan yang disebut *ectodomain* dan kemudian terhubung dengan sebagian molekul intraseluler yang terdiri atas domain *juxtamembran* dan domain tirosin kinase melalui suatu transmembran.⁸ EGFR memiliki peran pada sel sebagai peningkat proliferasi sel, angiogenesis, serta penghambat apoptosis sehingga sangat dibutuhkan dalam kondisi normal siklus sel. Ikatan EGFR-ligan akan mengaktifkan berbagai jalur transduksi sinyal dalam regulasi sel sehingga terjadi proses diferensiasi, apoptosis, proliferasi, dan angiogenesis. Jalur yang diaktifkan oleh EGFR adalah jalur *Ras-Raf-MEK-ERK* yang mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel serta jalur *phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/PKB* yang mempengaruhi angiogenesis dan penghambatan apoptosis.^{8,9} Beberapa

penelitian sebelumnya menyatakan terdapat peningkatan ekspresi EGFR pada keganasan kepala leher sekitar 80-90% dan berhubungan dengan besarnya tumor, stadium klinis tumor yang sudah lanjut, dan memiliki prognosis buruk berdasarkan pemeriksaan secara radiosensitifitas. Sehingga dapat disimpulkan bahwa EGFR terlibat dalam berbagai patogenesis KSS dan menyebabkan terjadinya progresifitas penyakit.⁷

Penelitian ini dilakukan dengan menganalisis hubungan ekspresi EGFR dengan stadium klinis KSS kulit untuk mengetahui adanya hubungan ekspresi EGFR dengan tingkatan stadium klinis KSS yang terjadi pada kulit.

METODE PENELITIAN

Variable dalam penelitian ini berupa variable independen yaitu ekspresi EGFR dan variable dependen yaitu stadium klinis KSS kulit, dimana kedua variable tersebut menggunakan skala data ordinal. Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang (*cross-sectional study*) yang merupakan study observasional analitik dan analisis korelasi dalam mencari hubungan antar variabel. Waktu penelitian ini dilakukan mulai bulan Juli sampai dengan Oktober 2018 dan bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Pada tempat ini dilakukan proses pewarnaan slide dan blok KSS kulit menggunakan imunohistokimia EGFR, serta proses pembacaan dan penilaian slide dan blok KSS kulit hasil pewarnaan imunohistokimia EGFR dengan menggunakan mikroskop cahaya. Sebanyak 20 sampel slide pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (H&E) dan blok parafin pasien terdiagnosa KSS kulit baik keratin maupun non-keratin dengan periode diagnosa Maret 2017-Maret 2018 digunakan dalam penelitian ini. Sampel blok parafin tersebut

selanjutnya dilakukan pemotongan dan pemulasan dengan imunohistokimia EGFR yang kemudian dilakukan interpretasi dan perhitungan ekspresi protein EGFR terhadap 20 sampel tersebut.

Pengamatan yang dilakukan dalam penelitian ini berupa evaluasi keadaan histologi organ kulit dari hasil pewarnaan H&E dan histopatologi serta ekspresi protein EGFR dengan imunohistokimia. Pengamatan preparat H&E bertujuan untuk mengetahui informasi tentang tingkat keparahan kanker kulit yang selanjutnya dilambangkan sebagai stadium klinis. Preparat imunohistokimia EGFR dilakukan

penilaian ekspresi pewarnaan berdasarkan analisis persentase sel tumor yang positif, yang kemudian diberikan skor 0: tidak terpulas (normal), positif 1: terpulas pada 1-25% sel tumor, positif 2: terpulas pada 26-50% sel tumor, positif 3: terpulas pada 51-75% sel tumor, dan positif 4: terpulas pada 76-100%. Selanjutnya skor 0 disebut negative dan skor 1, 2, 3, dan 4 disebut positif. Analisis hasil pengamatan nilai ekspresi imunohistokimia EGFR dilakukan dengan statistika Uji Korelasi Rank Spearman dimana tujuan dari uji ini adalah mencari hubungan antara kedua variable yang memiliki skala data ordinal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan hasil pemulasan imunohistokimia EGFR terhadap 20 sampel

KSS kulit baik keratin maupun non keratin. Hasil pengamatan histopatologi hasil pemulasan EGFR pada setiap tipe KSS kulit ditunjukkan pada tabel berikut.

Tabel 1. Data hasil pengamatan histopatologi sampel KSS kulit

No	Skoring EGFR	Stadium Klinis	Diagnosis Histopatologi
1	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
2	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
3	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
4	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin
5	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
6	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
7	Negatif (-)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
8	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
9	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
10	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
11	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
12	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
13	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
14	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
15	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
16	Positif 1 (+)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
17	Negatif (-)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
18	Negatif (-)	T1N0M0 = 1	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
19	Positif 2 (++)	T2N0M0 = 2	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin
20	Positif 3 (+++)	T3N0M0 = 3	Karsinoma Sel Skuamosa Keratin

Pada tabel 1 didapatkan 16 sampel terdiagnosa dengan Karsinoma Sel Skuamosa Keratin dan 4 (empat) sampel terdiagnosa dengan Karsinoma Sel Skuamosa Non Keratin. Pemeriksaan stadium klinis pada keseluruhan sampel didapatkan tingkatan stadium berupa stadium 1 (satu), 2 (dua), dan 3 (tiga).

Pada pengamatan sampel dengan pemulasan imunohistokimia *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) didapatkan skoring pemulasan dimulai dengan penilaian negatif (-) hingga positif 3 (tiga). Persentase hasil pemulasan imunohistokimia EGFR ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 2. Tampilan Pemulasan Imunohistokimia EGFR pada Histopatologi KSS Kulit

Karsinoma Sel Skuamosa Kulit (+)							
Imunohisto- kimia <i>EGFR</i>	Skoring	<i>Karsinoma Sel Skuamosa Kulit Keratin</i>		<i>Karsinoma Sel Skuamosa Kulit Non Keratin</i>		Jumlah	Persentase (%)
		n	%	n	%		
		Negatif	3	15	0		
Positif 1	4	20	1	5	5	25	
Positif 2	4	20	0	0	4	20	
Positif 3	5	25	3	15	8	40	
Positif 4	0	0	0	0	0	0	
Jumlah		16	100	4	100	20	100

Berdasarkan tabel tersebut pada Karsinoma Sel Skuamosa Keratin ditemukan sampel tertinggi pada skoring positif 3 yaitu 5 sampel (25%) begitu juga pada Karsinoma Sel Skuamosa Non-keratin dengan 3 sampel (15%). Pada Karsinoma Sel Skuamosa Keratin ditemukan jumlah dan persentase sampel yang sama besar pada skoring positif 1 dan 2 yaitu 4 sampel (20%). Persentase jumlah sampel tertinggi ditemukan pada pemulasan Imunohistokimia EGFR dengan skoring positif 3 (40%) dan persentase terendah ditemukan pada pemulasan negatif (15%). Untuk skoring positif 4 tidak ditemukan jumlah sampel baik pada Karsinoma Sel Skuamosa Keratin maupun Non Keratin.

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji normalitas dan uji analisis korelasi. Uji normalitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji normalitas *Kolmogrov-Smirnov* dimana nilai normalitas yang dihasilkan pada uji ini adalah $p \text{ value} = 0.003$. Hal ini menandakan bahwa data pada penelitian ini tidak terdistribusi normal dikarenakan nilai $p \text{ value} < 0.05$.

Selanjutnya data penelitian dilakukan uji analisis korelasi Rank Spearman, dimana variabel yang dikorelasikan adalah ekspresi pemulasan imunohistokimia EGFR dengan stadium klinis KSS kulit. Nilai korelasi antara variabel tersebut ditunjukkan pada tabel berikut.

Tabel 3. Nilai Korelasi antara Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Stadium Klinis KSS Kulit

Variabel	r	Nilai p
Ekspresi EGFR dengan Stadium Klinis	0.857	0.001

Hasil analisis data penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi EGFR terhadap stadium klinis KSS kulit yang dinyatakan dalam uji korelasi Rank Spearman dengan p value = 0.001 terhadap 20 sampel. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan J.P. Spano *et al* yang menyatakan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi EGFR dengan stadium klinis berdasarkan staging TNM pada 143 sampel sediaan *Colorectal Carcinoma* (p value = 0.003), dimana ekspresi terbesar EGFR didapatkan pada stadium klinis T3 sebanyak 118 sampel (80%).¹⁰ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Arifianto A terhadap 29 sampel KSS kepala leher menunjukkan nilai korelasi p value = 0.0001 yang menyatakan bahwa adanya hubungan signifikan antara ekspresi EGFR terhadap stadium klinis KSS kepala leher.⁷

Aktivasi EGFR disebabkan reseptor ErbB pada permukaan sel bukan merupakan kumpulan protein statis. Reseptor tersebut berada diantara endosomal dan permukaan sel yang berikatan dengan ligan. Reseptor akan mengalami endositosis dan didegradasi atau didaur ulang ketika EGFR telah teraktivasi dengan ikatan antara ligan dengan salah satu jalur aktivasi EGFR dan membentuk ikatan dimer dalam melakukan aktivasi lainnya.^{7,11}

Penelitian yang dilakukan oleh Laimer *et al* membuktikan bahwa adanya hubungan tingginya ekspresi EGFR pada KSS kepala leher dengan gambaran histopatologi *poorly differentiated* yang menandakan tingginya stadium tumor tersebut. Begitu juga dengan penelitian ini, ekspresi EGFR besar ditemukan pada stadium klinis T3 yang memiliki gambaran *poorly differentiated* sebanyak 5 sampel (25%).¹² EGFR berperan dalam gambaran tersebut dimana EGFR berkontribusi dalam aktivasi sinyal intraseluler berupa jalur Ras/Raf/MAPK, STAT, PI3K/Akt dan Src kinase yang

berperan sebagai stimulasi perkembangan keganasan tumor seperti proliferasi sel tumor, motilitas sel tumor, adhesi, penghambatan apoptosis serta pembentukan angiogenesis pada jaringan tumor.^{8,12} Sinyal EGFR dalam aktivasi ikatan protein GTP, PI3K dan PLC γ memicu terjadinya interaksi adhesi antara sel tumor dengan matriks ekstraseluler, serta mengaktivasi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang memberikan nutrisi sel tumor tersebut. Hal ini yang memicu terjadinya gambaran *poorly differentiated* pada tumor dengan stadium klinis tinggi.^{11,12}

Pada penelitian Shigawa *et al* menunjukkan adanya gambaran pemulasan negatif EGFR pada KSS kulit baik pada lesi primer maupun pada kasus metastasis.¹³ Pada penelitian ini terdapat 3 sampel (15%) pada KSS kulit keratin yang menunjukkan gambaran negatif pemulasan EGFR. Adanya gambaran negatif ini dikarenakan adanya penurunan intensitas pewarnaan EGFR khususnya pada daerah berkeratin dibandingkan dengan daerah sekitarnya. Dalam keadaan normal ekspresi EGFR terbatas pada lapisan histologis sel basal, namun akan menurun seiring dengan peningkatan keratinisasi pada lapisan permukaan.^{14,15} Adanya kejadian keganasan kulit menunjukkan peningkatan ekspresi pada sel lapisan basal serta lapisan spinosus yang intensitasnya dapat sebanding dengan tingkat displasia yang terjadi, namun mengalami penurunan bertahan pada tingkat lapisan sel permukaan.¹⁶ Gambaran pemulasan negatif mengartikan bahwa ekspresi EGFR tidak selalu terlihat pada kejadian KSS kulit, namun ekspresi EGFR dapat menunjukkan indikasi adanya potensi metastasis KSS kulit.¹³

Ekspresi positif EGFR terhadap 20 sampel pada penelitian ini didapatkan positif lemah dengan skoring positif 1 sebanyak 5 sampel (25%), positif sedang

dengan skoring positif 2 sebanyak 4 sampel (20%), positif kuat dengan skoring positif 3 sebanyak 8 sampel (40%), dan sebanyak 3 sampel (15%) didapatkan ekspresi EGFR negatif. Hal ini sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Arifianto A yang mendapatkan ekspresi EGFR terhadap 29 sampel dengan positif kuat sebesar 20 sampel (66.7%), positif sedang sebanyak 8 sampel (30%), dan negatif sebanyak 1 sampel (3.3%).⁷ Namun hasil berbeda ditemukan pada penelitian oleh Ali et al dimana 65 sampel karsinoma sel skuamosa kepala leher yang dilakukan pulasan imunohistokimia EGFR didapatkan 21 sampel (32%) menunjukkan pulasan lemah dengan skoring positif 1, 27 sampel (42%) menunjukkan pulasan sedang dengan skoring positif 2, dan 17 sampel (26%) menunjukkan pulasan kuat dengan skoring positif 3.¹⁶ Peningkatan ekspresi EGFR dipengaruhi oleh proses transkripsi dan amplifikasi gen yang diaktivasi oleh perubahan reseptor EGFR yang distimulasi oleh beberapa ligan yaitu EGF, *amphiregulin*, dan *transforming growth factor alpha* (TGF α). Stimulasi tersebut memicu aktivitas protein intrinsik tirosin kinase, proses fosforilasi, serta aktivasi rangkaian transduksi sinyal berupa

Ras/Raf/MAPK, STAT, PI3K/Akt, Src kinase, dan jalur transkripsi.⁸ Rangkaian sinyal tersebut akan mengalami fosforilasi kemudian masuk ke dalam nukleus sel tumor dan memfosforilasi berbagai faktor transkripsi yang menyebabkan aktivasi ekspresi gen target spesifik sehingga memicu peningkatan fungsi EGFR sebagai peningkat proliferasi sel, angiogenesis, dan penghambat apoptosis pada sel tumor.^{7,11,12} Beberapa penelitian juga menunjukkan peningkatan ekspresi EGFR dapat ditemukan dalam beberapa jenis kanker pada manusia seperti kanker payudara, kanker kepala leher, maupun kanker kolon dengan prognosis buruk, gagal terapi, serta adanya metastasis ke organ lain.¹⁷ Sehingga peningkatan ekspresi EGFR dapat digunakan sebagai memprediksi keagresifan, prognosis, metastasis tumor.^{7,18,17} Peningkatan ekspresi EGFR berkaitan dengan perkembangan dari gen EGFR itu sendiri yaitu dimulai sejak tahap awal tumor hingga stadium lanjut yang menunjukkan bahwa semakin tinggi stadium tumor maka penyimpangan gen pembentuk EGFR akan semakin meningkat dan akan menunjukkan peningkatan dari ekspresi EGFR tersebut terutama pada tingkat KSS.¹³

KESIMPULAN

Adanya hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit. Tingkat hubungan yang dimiliki antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) terhadap

stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa kulit adalah sangat kuat. Terdapat peningkatan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dalam setiap tingkatan stadium klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit terutama pada stadium 3 (T3).

REFERENSI

1. Hendaria MP, Asmarajaya A, Maliawan S. Kanker Kulit. *Fakultas Kedokteran Universitas Udayana*. 2015.
2. Gordon R. Skin Cancer: An Overview Of Epidemiology And Risk Factor. *Seminar in Oncology Nursing*. 2013;29:160-169.
3. Suryanegara E. Pengaruh Pemberian Ekstrak Phaleria Macrocarpa Terhadap Ekspresi IFN- γ Dan Sebaran Sel Mononuklear Pada Mencit Swiss Dengan Karsinoma Epidermoid Kulit. *Universitas Diponegoro Semarang*. 2015.
4. Veierod MB, Couto E, Lund E, Adami H-O, Widerpass E. Host Characteristics, Sun Exposure, Indoor Tanning And Risk Of Squamous Cell Carcinoma Of The Skin. *International Journal Of Cancer*. 2014:413-422.
5. Widiawaty A, Rihatmadja R, Djurzan A. Metode Pemeriksaan pada Sistem TNM untuk Karsinoma Sel Skuamosa Kulit. *Universitas Riau*. 2016;10:5-16.
6. Kumar V, Abbas AK, C J. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Singapore: Elsevier Saunders; 2013.
7. Arifianto A. Hubungan Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor Dengan Stadium Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kepala Leher. *Universitas Padjadjaran Bandung*. 2015.
8. Gaffney DC, Soyer HP, Simpson F. The Epidermal Growth Factor Receptor In Squamous Cell Carcinoma: An Emerging Drug Target. *Australasian Journal Of Dermatology*. 2014:24-34.
9. Santosa WB. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) sebagai Target Baru dalam Terapi Kanker. *J Indonesian Medical Association*. 2012;62:125-126.
10. Spano J-P, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact Of EGFR Expression On Colorectal Cancer Patient Prognosis And Survival. *Annals Oncology*. 2005;16:102-108.
11. Fortunato Ciardiello, M.D. PD, Giampaolo Tortora, M.D. PD. Drug Therapy EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *The New England Journal Of Medicine*. 2008:1160-1174.
12. Laimer K, Spizzo G, Gastl G, et al. High EGFR Expression Predicts Poor Prognosis In Patients With Squamous Cell Carcinoma Of The Oral Cavity And Oropharynx: A TMA-Based Immunohistochemical Analysis. *Oral Oncology Elsevier*. 2007;43:193-198.
13. Shimizu T, Izumi H, Oga A, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Overexpression and Genetic Aberrations in Metastatic Squamous-Cell Carcinoma of the Skin. *Karger*. 2001:203-206.
14. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 14th ed. United States: McGraw-Hill Companies Inc; 2016.
15. Eroschenko VP. *Di Fiore's Atlas Of Histology With Functional Correlations*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

16. Ali MALS, Gunduz M, Nagatsuka H, et al. Expression And Mutation Analysis Of Epidermal Growth Factor Receptor In Head And Neck Squamous Cell Carcinoma. *Japanese Cancer Association*. 2008:1589-1594.
17. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- α and EGFR Protein in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Patient Survival. *Journal Of The National Cancer Institute*. 1998;90:824-832.
18. Braut T, Krstulja M, Kujundžić M, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Protein Expression and Gene Amplification in Normal, Hyperplastic, and Cancerous Glottic Tissue: Immunohistochemical and Fluorescent in Situ Hybridization Study on Tissue Microarrays. *Croat Med Journal*. 2009;50.