

Ekspresi E-cadherin dan p63 pada Karsinoma Sel Skuamosa Kulit dan *Pseudoepitheliomatous Hyperplasia*

Amelia, Ika Kartika, Zulkarnain Musa

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

ABSTRAK

Latar belakang

Pada spesimen biopsi yang berukuran kecil, terkadang patolog mengalami kesulitan untuk membedakan karsinoma sel skuamosa kulit dan *pseudoepitheliomatous hyperplasia*. Penurunan ekspresi E-cadherin dan overekspresi p63 dapat dijumpai pada neoplasia ganas, dan sebaliknya pada lesi non neoplastik. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbedaan ekspresi E-cadherin dan p63 pada karsinoma sel skuamosa kulit dan *pseudoepitheliomatous hyperplasia*.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Spesimen karsinoma sel skuamosa kulit yang diteliti sebanyak 23 kasus (13 kasus dengan derajat diferensiasi baik, 6 kasus dengan derajat diferensiasi sedang, 4 kasus dengan derajat diferensiasi buruk) dan 15 kasus *pseudoepitheliomatous hyperplasia*, kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia E-cadherin dan p63 dan dinilai ekspresinya.

Hasil

Pada karsinoma sel skuamosa kulit tampak penurunan ekspresi E-cadherin ($p=0,000$) dan overekspresi p63 ($p=0,000$) jika dibandingkan dengan *pseudoepitheliomatous hyperplasia*.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan perbedaan ekspresi E-cadherin dan p63 antara kasus karsinoma sel skuamosa kulit dengan *pseudoepitheliomatous hyperplasia*. Sehingga E-cadherin dan p63 merupakan dua marker penting yang cukup andal untuk membedakan kasus karsinoma sel skuamosa kulit khususnya membedakan karsinoma sel skuamosa kulit berdiferensiasi baik dengan *pseudoepitheliomatous hyperplasia*.

Kata kunci: E-cadherin, karsinoma sel skuamosa kulit, *pseudoepitheliomatous hyperplasia*, p63.

ABSTRACT

Background

An small biopsy specimens, many pathologists sometimes had difficulty to differentiate between pseudoepitheliomatous hyperplasia and cutaneous squamous cell carcinoma. Reduced expression of E-cadherin and overexpression of p63 can be obtained in malignant tumours, on the other hand preserved expression of E-cadherin and reduced expression of p63 can be found in non-neoplastic lesions. The aim of this is to analyse the expression of E-cadherin and p63 in cutaneous squamous cell carcinoma and pseudoepitheliomatous hyperplasia

Methods

An observational study with cross sectional design was performed. Twenty-three archival specimens of cutaneous squamous cell carcinoma (13 cases of well differentiated, 6 cases of moderately differentiated, 4 cases of poorly differentiated) and 15 cases of pseudo-epitheliomatous hyperplasia were immunostained and examined.

Results

The cutaneous squamous cell carcinoma showed reduced staining of E-cadherin ($p=0.000$) and overexpression of p63 ($p=0.000$) compared to pseudoepitheliomatous hyperplasia specimens.

Conclusion

The result showed the significant differences of E-cadherin and p63 expression between cutaneous squamous cell carcinoma and pseudoepitheliomatous hyperplasia cases suggesting that both markers sufficiently reliable to distinguish cutaneous squamous cell carcinoma, especially to differentiate well-differentiated cutaneous squamous cell carcinoma with pseudoepitheliomatous hyperplasia.

Key words: cutaneous squamous cell carcinoma, E-cadherin, pseudoepitheliomatous hyperplasia, p63.

PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa (KSS) kulit merupakan karsinoma kulit yang sering ditemukan setelah karsinoma sel basal.^{1,2} Diperkirakan 20% dari seluruh kasus karsinoma kulit non melanoma adalah karsinoma sel skuamosa.² Di dunia, lebih dari 400.000-600.000 kasus baru didiagnosis setiap tahun.³ Di Australia, dari sebuah studi didapatkan insiden 166 kasus tiap 100.000 populasi.^{2,3} Di Indonesia, belum terdapat data nasional mengenai KSS kulit. Menurut data di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2013-2015 terdapat 85 kasus KSS kulit yang terdiri atas 59 kasus dengan derajat diferensiasi baik, 16 kasus dengan derajat diferensiasi sedang, dan 10 kasus dengan derajat diferensiasi buruk.⁴

Diagnosis KSS kulit ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinik, histopatologi, dan radiologi.^{2,3} Pemeriksaan histopatologi dapat menegakkan diagnosis KSS kulit, yang didapatkan dari hasil reseksi maupun biopsi. Akan tetapi apabila sampel biopsi berukuran kecil dan superfisial dapat menjadi tantangan bagi ahli patologi dalam menegakkan diagnosis kasus tersebut.^{5,6} Hal ini dikarenakan terdapat beberapa lesi ganas maupun lesi jinak yang memiliki gambaran infiltratif secara histopatologi yang menyerupai KSS kulit.^{5,6} Lesi jinak yang paling sulit dibedakan dengan KSS kulit adalah *pseudoepitheliomatous hyperplasia* (PEH) yang dikenal juga dengan *pseudocarcinomatous hyperplasia*.⁵⁻¹³ Sedangkan tumor ganas yang menyerupai karsinoma sel skuamosa termasuk karsinoma sel basal, melanoma, dan metastasis karsinoma.^{5,6}

PEH pada kulit merupakan suatu proliferasi jinak yang secara histopatologi harus dibedakan dengan KSS dikarenakan perbedaan terapi diantara keduanya.^{5,7} Berdasarkan klinis, PEH tidak memberikan gambaran yang khas, pada beberapa kasus dapat sangat menyerupai KSS kulit sehingga diperlukan pemeriksaan histopatologi untuk menegakkan diagnosis-nya.^{8,9} Ketepatan diagnostik dan interpretasi histopatologi sangat penting untuk mencegah prosedur tindakan berlebihan yang tidak diperlukan, ataupun keterlambatan diagnosis yang dapat meningkatkan resiko metastasis dan kematian.⁵

Penelitian untuk membedakan antara KSS kulit dengan PEH belum banyak dilakukan,

beberapa penelitian menggunakan teknik imunohistokimia dan PCR. Su *et al.* (2013), menggunakan *multiplex* qRT-PCR untuk membedakan KSS kulit dengan PEH.¹⁴ Beberapa penanda imunohistokimia yang pernah diteliti antara lain p53, CD1a, MMP-1, Ki-67, dan E-cadherin.^{8,13,15,16} Akan tetapi, belum ada suatu konsensus mengenai penanda imunohistokimia yang spesifik untuk membedakan antara kedua lesi ini, sehingga masih diperlukan penelitian yang lebih lanjut.⁹

E-cadherin merupakan protein yang terdapat pada membran sel dan berperan pada adesi sel.^{15,20,21} Hilangnya ekspresi E-cadherin telah dilaporkan pada berbagai tumor ganas, seperti KSS.¹⁵ Zarovnya dan Black (2005), Choi *et al.* (2008), dan You *et al.* (2012), menggunakan E-cadherin sebagai salah satu penanda imunohistokimia untuk membedakan kasus KSS dan PEH.^{15,20,21} Dari penelitian tersebut tampak penurunan ekspresi E-cadherin pada KSS dibandingkan PEH, sehingga E-cadherin dianggap dapat digunakan sebagai penanda untuk membedakan KSS dengan PEH.^{13,15,16}

Penelitian mengenai ekspresi p63 pada kulit normal, dibandingkan dengan lesi ganas dan proliferasi telah dilakukan. Reis-filho *et al.* (2002), Kyutoku *et al.* (2003), menemukan bahwa ekspresi p63 dijumpai pada lapisan basal dan suprabasal kulit normal.^{17,18} Laporan kasus tumor sel granular yang disertai PEH dan KSS oleh Caltabiano *et al.* (2008), dan Bedir *et al.* (2015), menyatakan bahwa pemeriksaan imunohistokimia p63 dapat digunakan untuk membedakan KSS dengan PEH.^{19,20}

METODE PENELITIAN**Sampel dan desain penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang dilakukan dengan rancangan potong lintang (*cross sectional*). Populasi penelitian meliputi semua kasus yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai KSS kulit dan PEH yang berasal dari sediaan biopsi dan reseksi di sentra diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode 1 Juli 2012 sampai 31 Agustus 2016.

Subjek penelitian diambil dari populasi penelitian, didapatkan 38 sampel untuk kedua kelompok yang terdiri dari 23 kasus KSS kulit

dan 15 kasus PEH. Sampel KSS kulit terdiri atas 13 kasus KSS kulit dengan derajat diferensiasi baik, 6 kasus KSS kulit dengan derajat diferensiasi sedang, 4 kasus KSS kulit dengan derajat diferensiasi buruk.

Pulasan IHK E-cadherin dan p63

Pulasan IHK E-cadherin pada penelitian ini menggunakan antibodi primer monoklonal E-cadherin *clone* EP6 (Diagnostic BioSystems, Inc.) untuk *human* yang terpulas positif pada membran sitoplasma. Sedangkan untuk pulasan IHK p63 menggunakan antibodi primer monoklonal p63 *clone* 4A4 (Diagnostic BioSystems, Inc.) untuk *human* yang terpulas positif pada inti sel. Pulasan menggunakan metode tidak langsung (*indirect*), yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Interpretasi IHK E-cadherin dan p63

Eksresi E-cadherin dihitung secara semikuantitatif yaitu menilai intensitas dan luas area yang terpulas. Intensitas pulasan dibagi menjadi 3 kelompok.^{15,16} 1=lemah; 2=sedang (moderat); 3=kuat. Luas area yang terpulas, dibagi menjadi 4 kelompok.¹⁶ 0=negatif; 1= \leq 50% sel; 2=51-75% sel; 3= $>$ 75% sel. Hasil pulasan imunoreaktivitas E-cadherin dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan penjumlahan intensitas dan luas area yang terpulas.¹⁶ 6=*preserved immunoreactivity*; 0-5=*reduced immunoreactivity (loss of E-cadherin)*.

Eksresi p63 dihitung secara semikuantitatif berdasarkan pola dan jumlah sel yang terpulas. Protein p63 dianggap terekspresi apabila terpulas \geq 5% sel.²¹ Pola pulasan dibagi menjadi dua kelompok. Tipikal, apabila pola pulasan menyerupai pola pulasan pada epitel kulit normal yaitu pada lapisan basal, atau basal dan suprabasal. Atipikal, apabila pola pulasan tidak menyerupai pola pulasan pada epitel kulit normal yaitu terpulas difus di seluruh ketebalan epitel.

Hasil penilaian terhadap jumlah sel yang terpulas dan pola, dibagi menjadi dua kelompok yaitu overekspresi, apabila sel terpulas \geq 5% dan memiliki pola atipikal; tidak overekspresi, apabila sel terpulas \geq 5% dan memiliki pola tipikal.

Analisis data

Pengolahan data dilakukan secara deskriptif dan analitik dengan uji *chi-square* untuk menilai perbedaan ekspresi E-cadherin dan p63 pada kasus KSS kulit dan PEH. Untuk menilai korelasi E-cadherin dengan derajat histopatologi KSS kulit digunakan uji koefisien korelasi Lambda. Tingkat kemaknaan (α) pada penelitian ini ditetapkan pada $p < 0,05$, dengan *convident interval* (CI) 95%. Hasil analisis statistik ditampilkan dalam Tabel. Data diolah menggunakan program SPSS versi 18.0.

HASIL

Distribusi karakteristik klinikopatologik sampel (usia, lokasi, jenis kelamin), dapat dilihat pada Tabel 1. Usia terbanyak yaitu \geq 60 tahun ditemukan pada 8 subjek (34,8%) untuk kasus KSS dan 8 subjek (53,3%) untuk kasus PEH, sedangkan usia \leq 20 tahun hanya ada 1 subjek (4,3%) dan ditemukan hanya pada kasus KSS. Lokasi lesi terbanyak yaitu pada kepala dan leher, yang didapatkan pada 13 subjek (56,5%) untuk kasus KSS dan 7 subjek (46,7%) untuk kasus PEH. Subjek dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan, yaitu 13 (56,5%) untuk kasus KSS dan 9 subjek (60%) untuk kasus PEH.

Tabel 1. Distribusi karakteristik klinikopatologis KSS kulit dan PEH.

Karakteristik	KSS		PEH	
	n	%	n	%
Usia				
≤20 tahun	1	4,3	0	0
21-30 tahun	2	8,7	0	0
31-40 tahun	2	8,7	2	13,3
41-50 tahun	6	26,1	1	6,7
51-60 tahun	4	17,4	4	26,7
≥60 tahun	8	34,8	8	53,3
Lokasi				
Kepala-leher	13	56,5	7	46,7
Ekstremitas atas	3	13,3	1	6,7
Ekstremitas bawah	7	30,4	7	46,7
Jenis kelamin				
Laki-laki	13	56,5	9	60
Perempuan	10	43,5	6	40

Tabel 2. Perbandingan hasil ekspresi dan korelasi E-cadherin pada kasus KSS dan PEH.

E-cadherin <i>Immunoreactivity</i>	KSS n (%)	PEH n (%)	p*
<i>Preserved immunoreactivity</i>	0 (0%)	13 (86,7%)	0,000
<i>Reduced immunoreactivity</i>	23 (100%)	2 (13,3%)	
Jumlah	23 (100%)	15 (100%)	

*Uji *chi-square* (p=0.05)

Seluruh sampel kasus KSS menunjukkan *reduced immunoreactivity*. Sedangkan untuk kasus PEH didapatkan sebanyak 13 sampel (86,7%) dengan *preserved immunoreactivity* dan 2 sampel (13,3%) *reduced immunoreactivity*. Berdasarkan hasil analisa uji *chi-square* didapatkan perbedaan bermakna ekspresi E-cadherin antara kasus KSS kulit dan PEH dengan nilai $p=0,000$.

Tabel 3. Perbandingan jumlah skor luas dan intensitas pulasan dan korelasi E-cadherin pada KSS berdasarkan derajat histopatologi.

Skor E-cadherin Immunoreactivity	Derajat KSS			N	p*	R
	Baik	Sedang	Buruk			
0	0	0	2	2	0,243	0,300
2	2	3	1	6		
3	3	1	0	4		
4	5	1	1	7		
5	3	1	0	4		
Jumlah	13	6	4	23		

*Uji korelasi Lambda ($p=0.05$)

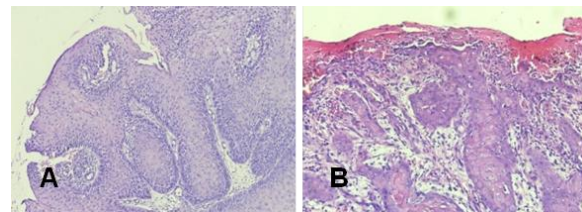
Skor imunoreaktivitas E-cadherin terendah (0/negatif) ditemukan pada KSS derajat buruk yaitu sebanyak 2 sampel, sedangkan skor tertinggi (5) ditemukan sebanyak 4 sampel dengan 3 sampel pada derajat baik dan 1 sampel derajat sedang. Berdasarkan hasil analisa uji korelasi Lambda tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik antara skor imunoreaktivitas E-cadherin terhadap derajat diferensiasi KSS ($p=0,243$) namun masih didapatkan nilai korelasi $r=0,300$ yang menunjukkan bahwa kekuatan korelasinya lemah.

Tabel 4. Perbandingan ekspresi dan korelasi ekspresi p63 pada KSS dan PEH.

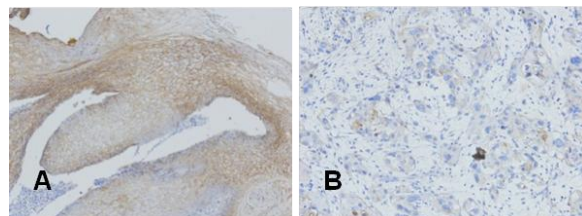
Ekspresi p63	KSS	PEH	p*
	N (%)	N (%)	
Overekspresi	23 (100%)	1 (6,7%)	0,000
Tidak overekspresi	0 (0%)	14 (93,3%)	
Jumlah	23 (100%)	15 (100%)	

*Uji *chi-square* ($p=0,05$)

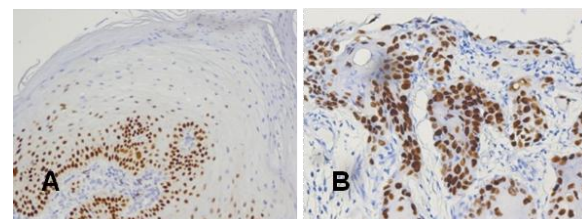
Seluruh sampel KSS menunjukkan overekspresi p63 (100%), sedangkan pada kelompok PEH hanya 1 sampel (6.7%) yang menunjukkan overekspresi p63 (Tabel 4). Berdasarkan hasil analisa uji *chi-square* didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik antara hasil ekspresi p63 terhadap kasus KSS dan PEH dengan nilai $p=0.000$.



Gambar 1. Gambaran histopatologi. A. PEH (HE, 100x), B. KSS derajat baik (HE, 400x).



Gambar 2. Ekspresi E-cadherin. A. PEH (100x), B. KSS derajat baik (400x).



Gambar 3. Ekspresi p63, A. PEH (100x), B. KSS derajat baik (400x).

DISKUSI

Berdasarkan kepustakaan, insiden KSS meningkat seiring dengan penambahan usia, terutama usia di atas 40 tahun yang diakibatkan pengaruh akumulasi radiasi sinar UV.²² Radiasi UV akan ditransmisikan melalui kulit dan diabsorpsi sehingga menyebabkan terjadinya reaksi fotokimia dan kerusakan pada DNA serta mutasi berbagai gen tumor supresor seperti TP53.^{22,23} Adanya mutasi gen tumor supresor akan mengakibatkan sel yang mengalami mutasi DNA tidak mengalami apoptosis dan terus mengikuti siklus sel.^{1,22} Begitu juga dengan penelitian ini, sampel terbanyak adalah kelompok usia >40 tahun (78,3%) dibandingkan usia <40 tahun (21,7%). Selain itu, KSS kulit dapat juga terjadi pada usia yang lebih muda walaupun angka kejadiannya sangat jarang, pada penelitian ini dijumpai 1 kasus pada anak usia 5 tahun (Tabel 1). Peningkatan insiden pada usia yang lebih muda dihubungkan dengan paparan sinar UV dan pada individu resiko tinggi seperti pada pasien

imunopresif dan pasien dengan penyakit penyerta seperti epidermolisis bulosa.²

Berhubungan dengan etiologinya, KSS kulit paling sering terjadi pada daerah yang terkena paparan langsung sinar matahari seperti pada daerah kepala yaitu dahi, wajah, telinga, *scalp*, dan leher.^{2,22} Selain itu, KSS juga dapat terjadi di ekstremitas bawah, yang diakibatkan oleh peradangan kronik.² Hasil pada penelitian ini tidak jauh berbeda, lokasi terbanyak dijumpai pada regio kepala-leher (56,5%), diikuti oleh ekstremitas bawah (13,3%) yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Angka kejadian KSS kulit dua kali lipat lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan, hal ini mungkin disebabkan laki-laki lebih sering terpapar sinar matahari.²² Paparan sinar matahari diketahui dapat menyebabkan menyebabkan mutasi gen dan memicu kerusakan DNA.^{2,22} Untuk kasus PEH belum ada kepustakaan yang menghubungkan antara jenis kelamin dengan angka kejadian PEH, lebih banyaknya kejadian pada laki-laki kemungkinan disebabkan oleh inflamasi kronik yang sering menjadi penyebab pada kasus ini.⁸⁻¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Zarovnaya dan Black (2005), Choi *et al.* (2008), dan You *et al.* (2012) memberikan hasil yang kurang lebih sama, yaitu ditemukan lebih banyak sampel dengan jenis kelamin laki-laki pada kasus KSS dan PEH.^{3,15,16}

Ekspresi E-cadherin pada KSS Kulit dan PEH

E-cadherin merupakan glikoprotein permukaan sel yang berfungsi untuk adesi sel dan berperan pada perkembangan sel epitel, pembentukan jaringan, dan progresifitas kanker.²⁴ Pada sediaan kontrol yang berasal dari kulit normal didapatkan ekspresi E-cadherin yang terpulsa dengan intensitas kuat dan difus di membran sitoplasma sel, hal ini menunjukkan bahwa diantara sel terdapat adesi dan ikatan antar sel yang baik. Pada sampel dari kasus PEH terdapat 13 sampel (86,7%) yang menunjukkan *preserved immunoreactivity* E-cadherin dimana ekspresi E-cadherin terpulsa pada membran sel dengan intensitas kuat dan pada >75% sel. Dari penelitian ini, imunoreaktivitas antara kulit normal dan PEH menunjukkan gambaran yang kurang lebih sama, sehingga dapat disimpulkan pada kasus PEH dijumpai ekspresi E-cadherin yang sebanding dengan kulit normal yang menandakan bahwa pada PEH dijumpai ikatan adesi sel yang baik.

Penurunan ekspresi E-cadherin dapat juga dijumpai pada lesi non neoplastik dan displasia. Rebey dkk (2014), menemukan adanya penurunan ekspresi E-cadherin pada 28% kasus psoriasis, yang mengakibatkan gangguan pada *adherens junction*, proliferasi, dan diferensiasi yang mengawali patogenesis dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.²⁵ Das dkk (2010), menemukan hilangnya ekspresi E-cadherin pada lapisan basal kasus displasia pada mukosa mulut dan yang tertinggi tampak pada kasus displasia berat.²⁶

Zarovnaya dan Black (2005), Choi dkk (2008), You dkk (2008), membandingkan ekspresi E-cadherin pada kasus KSS dan PEH.^{13,15,16} Mereka menemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi E-cadherin dengan kasus KSS dan PEH dengan nilai yang bervariasi diakibatkan perbedaan dalam penilaian ekspresi E-cadherin. Begitu juga dengan penelitian ini, didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi E-cadherin dengan kasus KSS kulit dan PEH ($p=0,000$).

Ekspresi E-cadherin pada KSS kulit berdasarkan derajat diferensiasi

Zhou dkk (2015), meneliti ekspresi E-cadherin pada KSS di mulut dan menemukan adanya hubungan ekspresi E-cadherin dengan invasi dan metastasis KSS dengan derajat diferensiasi.²⁷ Dari studi meta analisis oleh Ren dkk (2016), disimpulkan bahwa ekspresi E-cadherin merupakan faktor prognosis positif pada KSS di kepala dan leher yang mengakibatkan meningkatnya *overall survival* dan *disease free survival*.²⁸ Pada penelitian ini didapatkan penurunan imunoreaktivitas (*reduced immunoreactivity*) pada kasus KSS kulit dengan berbagai tingkat penurunan intensitas dan luas pulasan, yang seiring dengan semakin memburuknya derajat diferensiasi.

Pada kasus KSS diferensiasi baik tampak ekspresi imunoreaktivitas E-cadherin terbanyak dengan jumlah skor 5, dengan intensitas pulasan terbanyak adalah intensitas sedang (skor 2) pada 5 kasus, dan luas pulasan terbanyak adalah 51-75% (skor 2) pada 7 kasus. KSS derajat diferensiasi sedang yang terbanyak adalah skor 2 pada 3 kasus, sedangkan derajat diferensiasi buruk yang terbanyak adalah skor 0 atau negatif. Hal ini sesuai dengan penelitian Zhou dkk (2015), Zaid (2014).^{27,28} Pada kasus KSS masih tampak ekspresi E-cadherin pada

sel-sel yang berdiferensiasi, sehingga ekspresi E-cadherin pada kasus KSS kulit dengan derajat diferensiasi baik lebih tinggi dibandingkan dengan kasus derajat sedang dan buruk.

Eksresi p63 pada KSS kulit dan PEH

Pada sediaan kontrol dari kulit normal didapatkan pulasan positif p63 dengan pola tipikal, yang terekspresi pada inti sel lapisan basal dan spinosum, sedangkan pada lapisan granulosum dan korneum tak terekspresi. Pada sampel PEH, 93,3% kasus menunjukkan ekspresi p63 dengan pola tipikal yang menyerupai pola pada kulit normal.

Terpulasnya p63 pada inti sel menandakan bahwa sel belum matur yang dibuktikan dengan terpulasnya inti sel-sel di basal dengan intensitas kuat. Intensitas semakin berkurang ke lapisan atas dan pada lapisan granulosum serta korneum akan terekspresi negatif yang menandakan sel telah matur. Berbeda halnya dengan kasus keganasan, sel tumor mengalami gangguan dalam maturasi sehingga sel akan terekspresi difus pada inti dengan pola atipikal dan tidak dijumpai lagi pola ekspresi p63 seperti pada kulit normal.

Pada kasus tumor sel granular lidah yang terjadi bersamaan dengan KSS yang dilaporkan oleh Caltabiano *et al.* (2008) dan Bedir *et al.* (2015), didapatkan bahwa pada epitel permukaan tampak juga gambaran PEH yang dibuktikan dengan pulasan p63. Pada bagian KSS tampak ekspresi difus p63 di inti sel pada sel-sel di seluruh ketebalan epitel, sedangkan pada bagian PEH hanya dijumpai pada sel basal epitel. Sehingga mereka menyarankan untuk lebih berhati-hati dalam mendiagnosa KSS terutama pada sediaan biopsi yang berukuran kecil.^{19,20} Pada penelitian ini juga dijumpai kasus KSS kulit yang disertai dengan PEH. Pada bagian KSS tampak overekspresi p63 yang ditandai dengan terpulasnya inti pada seluruh ketebalan epitel, sedangkan pada bagian PEH tidak dijumpai overekspresi p63 yang dibuktikan dengan terpulasnya inti sel hanya di sel basal dan suprabasal.

Pulasan p63 pada kasus PEH dibandingkan dengan kasus KSS derajat diferensiasi baik menunjukkan pola yang berbeda. Pada PEH tampak pola pulasan tipikal, dimana tampak pulasan pada inti sel di basal dan suprabasal yang menandakan tidak adanya overekspresi p63, sedangkan pada KSS derajat

baik tampak pola atipikal dimana inti sel terpulas difus di seluruh ketebalan epidermis dan di bagian perifer sarang-sarang sel tumor yang menandai adanya overekspresi p63. Penelitian yang dilakukan oleh Reis-Filho *et al.* (2002), Sakiz *et al.* (2009), Sinha *et al.* (2014) pada kasus KSS menunjukkan ekspresi difus p63 pada inti sel yang tidak berdiferensiasi, akan tetapi tidak tampak ekspresi p63 pada sel yang mengalami diferensiasi.^{18,30,31} Begitu juga pada penelitian ini, yang membuktikan bahwa p63 merupakan penanda sel-sel yang belum matur.

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil membuktikan adanya perbedaan ekspresi E-cadherin dan p63 antara kasus KSS kulit dengan PEH. Sehingga E-cadherin dan p63 merupakan dua marker penting yang cukup andal untuk membedakan kasus KSS khususnya KSS berdiferensiasi baik dengan PEH. Dikarenakan penelitian untuk membedakan antara KSS dengan PEH yang masih sangat terbatas, diperlukan penelitian lanjutan dengan ukuran sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modelling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012; 122: 464-72.
2. Weedon D, Morgan MB, Gross C, Nagore E, Yu LL. Squamous cell carcinoma. In: Lebolt PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (eds). *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon; 2006.
3. Weedon D. Tumors of epidermis. In: Weedon D. *Weedon's Skin Pathology.* 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier: China; 2010.
4. Laporan Kunjungan dan Diagnosa per Bulan Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Mohammad Hoesin Palembang.
5. Tan KB, Tan SH, Aw DCW, Jaffar H, Lim TC, Lee SJ, *et al.* Simulators of squamous cell carcinoma of the skin: Diagnostic challenges on small biopsies and clinicopathological correlation. *J Skin Cancer.* 2013; 1-10.

6. Wick MR, Patterson JW. Selected pseudoneoplastic lesions of the skin. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 369-77.
7. Nayak VN, Uma K, Girish HC, Murgod S, Shyamala K, Naik RB. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in oral lesion: A Review. *J Int Oral Health.* 2015; 7: 1-4.
8. Zayour M, Lazova R. Pseudoepitheliomatous hyperplasia: A review. *Am J Dermatopathol.* 2011; 33: 112-26.
9. Grunwald MH, Lee JY, Ackerman AB. Pseudocarcinomatous hyperplasia. *Am J Dermatopathol.* 1988; 10: 95-103.
10. Freeman RG. On the pathogenesis of pseudoepitheliomatous hyperplasia. *J Cutan Pathol.* 1974; 1: 231-7.
11. Khoury JE, Kibbi AG, Abbas O. Mucocutaneous pseudoepitheliomatous hyperplasia: A Review. *Am J Dermatopathol.* 2012; 34 : 165-75.
12. Chakrabarti S, Chakrabarti PR, Agrawal D, Somanath S. Pseudoepitheliomatous hyperplasia: A clinical entity mistaken for squamous cell carcinoma. *J Cutan Aesth Surg.* 2014; 7: 232-3.
13. Zarovnyaya E, Black C. Distinguishing pseudoepitheliomatous hyperplasia from squamous cell carcinoma in mucosal biopsy specimens from the head and neck. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1032-6.
14. Su A, Ra S, Li X, Zhou J, Binder S. Differentiating cutaneous squamous cell carcinoma and pseudoepitheliomatous hyperplasia by multiplex q RT-PCR. *Mod Pathol.* 2013; 26: 1433-7.
15. Choi KH, Lim JH, Lee JH, Kwon KS, Lee H, Park HS, *et al.* Expression of claudin-1, p53 dan E-cadherin in pseudoepitheliomatous hyperplasia and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Korean J Pathol.* 2008; 42: 287-93.
16. You TK, Kim KM, Noh SJ, Bae JS, Jang KY, Chung MJ, *et al.* Expression of E-cadherin, cortactin and MMP-9 in pseudoepitheliomatous hyperplasia and squamous cell carcinoma of the head and neck: Their relationships with clinicopathologic factors and prognostic implication. *Korean J Pathol.* 2012; 46: 331-40.
17. Kyutoku MT, Kiuchi K, Danbara N, Yuri T, Senzaki H, Tsubura A. P63 expression in normal human epidermis and epidermal appendages and their tumors. *J Cutan Pathol.* 2003; 30: 11-7.
18. Reis-filho JS, Torio B, Albergaria A, Schmitt FC. P63 expression in normal skin and usual cutaneous carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2002; 29: 517-23.
19. Caltabiano R, Cappellani A, Vita MD, Lanzafame S. The unique simultaneous occurrence of a squamous cell carcinoma and a granular cell tumor of the tongue at the same site: A histological and immunohistochemical study. *J Craniofac Surg.* 2008; 19: 1691-4.
20. Bedir R, Yilmaz R, Sehitoglu I, Ozgur A. Coexistence of granular cell tumor with squamous cell carcinoma on the tongue: A case report. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015; 27: 69-74.
21. Choi HR, Batsakis JG, Zhan F, Sturgis E, Luna MA. Differential expression of p53 gene family members p63 and p73 in head and neck squamous tumorigenesis. *Hum Pathol.* 2002: 158-64.
22. Grossman D, Leffel DJ. Squamous Cell Carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DL (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. The McGraw-Hill Companies: USA; 2008. p1028-1036
23. Chen AC, Halliday GM, Damian DL. Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention. *Pathol.* 2013; 45: 331-41.
24. Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression?. *Oncogene.* 2008; 27: 6920-9.
25. Rebey HSE, Maree AH, Tahmody ME, Naby HA. Role of E-cadherin in psoriasis. *Egypt J Pathol.* 2014; 34: 148-54.
26. Das RK, Pal M, Barui A, Paul RR, Chakraborty, Ray AK. Assessment of malignant potential of oral submucous fibrosis through evaluation of p63, E-cadherin and CD105 expression. *J Clin Pathol.* 2010; 63: 894-9.
27. Zhou J, Tao D, Xu Q, Gao Z, Tang D. Expression of E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8: 3150-4.
28. Ren X, Wang J, Lin X, Wang X. E-cadherin expression and prognosis of head and neck squamous cell carcinoma: evidence from

- 19 published investigations. *Onco Targets Therapy*. 2016; 2447-53.
29. Zaid KW. Immunohistochemical assessment of E-cadherin and β -catenin in the histological differentiations of oral squamous cell carcinoma. *As Pac J Cancer Prev*. 2014; 15: 8847-53.
30. Sakiz D, Turkmenoglu TT, Kabukcuoglu F. The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol Res Pract*. 2009; 205: 589-94.
31. Sinha A, Chandra S, Raj V, Zaidi I, Saxena S, Dwidevi R. Expression of p63 in potentially malignant and malignant oral lesions. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015; 5: 165-72.