

## Ekspresi *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR) dan *B-Cell Leukemia/Lymphoma-2* (BCL-2) pada Subtipe Histopatologik Karsinoma Sel Basal

Nurlela, Delyuzar, T. Ibnu Alferraly

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara  
Medan

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Karsinoma sel basal (KSB) adalah tumor ganas pada kulit yang berasal dari sel-sel primordial pluripotensial di lapisan basal epidermis, dapat juga berasal dari selubung luar folikel rambut atau kelenjar sebacea, atau adneksa kulit lainnya. KSB merupakan jenis kanker terbanyak pada kulit dan keganasan tersering pada manusia. Penelitian yang telah dilakukan untuk melihat adanya kecenderungan faktor risiko rekuren dan perkembangan terapi target, dengan beberapa petanda biologik seperti *epidermal growth faktor reseptor* (EGFR) dan *B-cell leukemia/lymphoma-2* (BCL-2) pada KSB. Tujuan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi EGFR dan BCL-2 pada subtipe histopatologik karsinoma sel basal.

#### Metode

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah blok parafin yang didiagnosa sebagai KSB. Sejumlah 40 sampel terdiri dari mikro-nodular 17 sampel, nodular 12 sampel, infiltrating 4 sampel, *pigmented* 4 sampel, superfisial 2 sampel dan basoskuamous 1 sampel. Seluruh sampel dipulas dengan immunohistokimia dengan antibodi primer anti EGFR dan BCL-2 dan dilakukan interpretasi dengan menilai intensitas dan kuantitas tampilan warna pada sel tumor.

#### Hasil

Pada 20 sampel EGFR dengan ekspresi lemah, dijumpai 12 sampel (60%) juga menunjukkan ekspresi BCL-2 lemah dan 20 sampel dengan ekspresi EGFR kuat dijumpai 12 sampel (60%) juga menunjukkan ekspresi BCL-2 kuat. Hasil ekspresi EGFR dan BCL-2 terdapat kesesuaian yang dianalisis dengan uji McNemar.

#### Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada kesesuaian ekspresi antara EGFR dan BCL-2 yang signifikan dengan (*p-value* <0,001) pada penderita KSB.

**Kata kunci:** BCL-2, EGFR, immunohistokimia, KSB, subtipe histopatologik.

### ABSTRACT

#### Background

Basal cell carcinoma (BCC) is a malignant tumours of the skin originating from primordial cells in basal layer of the epidermis pluripotensial, may also originate from the outer sheath of hair follicles or sebaceous glands, or other skin adnexa. KSB is not just a type of skin cancer and the most common malignancy in humans, but may also have some special features. This research was carried out to see the trend of risk factors and the development of target therapy recurrences with some markers such as EGFR and BCL-2 in KSB. This study is aimed to determine the immunohistochemical expression EGFR and BCL-2 of histopathology subtypes of basal cell carcinoma.

#### Methods

Analytical descriptive study with cross-sectional approach, the sample of study paraffin tissue blocks of KSB pasien. Sample in this study is 40 consist of micronodular 17 samples, nodular 12 samples, infiltrating 4 samples, pigmented 4 samples, superficial 2 samples and basosquamous 1 sample, were stained with EGFR and BCL-2 interpretations by assessing the intensity and quantity of the EGFR and BCL-2 expressions in tumor cells.

#### Results

We found 12 sample (60%) shows the weak expression of BCL-2 in 20 samples with weak EGFR expression likewise. And in the other staining on 20 samples with strong EGFR expression found 12 sample (60%) which also shows strong expression of BCL-2. The results were then examined for the compatibility between EGFR and BCL-2 expression, which were analysed with McNemar.

#### Conclusion

The results suggest that there is significant comformity between EGFR and BCL-2 expression in KSB (*p-value* <0.001).

**Key words:** basal cell carcinoma, BCL-2, EGFR, immunohistochemistry, the subtype of histopathology.

## PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (KSB) adalah tumor ganas pada kulit yang berasal dari sel-sel primordial pluripotensial di lapisan basal epidermis, dapat juga berasal dari selubung luar folikel rambut atau kelenjar sebacea, atau adneksa kulit lainnya.<sup>1-4</sup> Sel epitelnya lebih mirip dengan sel germinatif folikel rambut dibandingkan lapisan sel basal epidermis sendiri.<sup>4</sup> Tumor ini juga merupakan tumor fibroepitelial yang terdiri dari komponen stroma (jaringan ikat fibrous) dan epitel, dengan ciri-ciri adanya lobulus-lobulus, kolom-kolom, dan korda dari sel-sel basaloid (sel germinativum).<sup>5,6</sup> KSB merupakan salah satu subtipe dari *Non Melanoma Skin Cancer* (NMSC).<sup>3,7,8</sup> dan termasuk dalam tumor keratinositik menurut klasifikasi WHO.<sup>5,6</sup> Nama lain dari karsinoma sel basal adalah basalioma, *basal cell epithelioma*, *ulkus rodens*, *ulkus Jacob*, tumor *Kromprecher*, dan karsinoma trikhoblastik.<sup>6</sup>

KSB pertama kali dideskripsikan oleh Jacob pada tahun 1827 yang menyebutnya sebagai *ulcus rodens*,<sup>1,3,9,10</sup> kemudian istilah ini berubah menjadi karsinoma sel basal oleh karena secara histologi tumor ini mirip dengan sel-sel basal pada epidermis.<sup>3,11,12</sup> Tumor ini sering terjadi pada populasi Kaukasia (orang kulit putih), yang tinggal di daerah paparan sinar matahari.<sup>10,13-15</sup> Meskipun memiliki angka mortalitas yang rendah,<sup>9</sup> pola pertumbuhan yang lambat dan jarang bermetastasis,<sup>1-4,14,16,17</sup> tumor ini bersifat invasif lokal<sup>2,3,14</sup>, dan sering mengalami kekambuhan pasca terapi<sup>16-17</sup> sehingga menyebabkan morbiditas yang signifikan. Paparan oleh karena radiasi ultraviolet merupakan faktor risiko lingkungan utama yang menyebabkannya, meskipun juga terdapat faktor risiko lainnya.<sup>10</sup> Kematian biasanya disebabkan oleh karena destruksi lokal ke jaringan sekitarnya.<sup>4</sup>

KSB merupakan jenis kanker terbanyak pada kulit<sup>2,3,10,16-19</sup> dan keganasan tersering pada manusia, memiliki prognosis yang baik, namun sering rekuren.<sup>1,3,11-13,16-17,20</sup> Insidennya 80% dari seluruh keganasan epidermal,<sup>13</sup> dan 80% dari seluruh *non melanoma skin cancer*.<sup>21</sup> Menurut data *American Cancer Society* (2000), 75% dari seluruh kanker kulit adalah KSB dan ACS (2008) dijumpai lebih dari 1 juta kasus baru.<sup>9</sup> Tumor ini juga merupakan kanker kulit terbanyak di Amerika Serikat<sup>20</sup> dan Australia.<sup>3,8</sup> Australia merupakan negara dengan insiden KSB tertinggi di dunia.<sup>1,8,10,15,22,23</sup>

Angka kejadian KSB selalu meningkat dari tahun ke tahun,<sup>6,22</sup> terutama pada negara-negara yang berada di dekat garis ekuator dan memiliki fenotipe kulit putih diantaranya adalah Australia, Jerman, Canada, Finlandia, Switzerland, dan Netherland.<sup>2,10,19</sup> Australia (*Queensland*), dijumpai 2000 kasus per 100.000 populasi,<sup>5,19</sup> sedangkan di United Kingdom dijumpai 30.000 kasus baru tiap tahunnya. Di Indonesia insiden KSB menurut yang dilaporkan oleh Poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin RSCM adalah sebanyak 261 kasus tahun 2000-2009,<sup>23</sup> sementara di RSUP HAM FK USU jumlah penderita KSB tahun 2009-2013 sebanyak 54 kasus.<sup>24</sup> Secara umum KSB merupakan tumor yang tumbuh lambat dan jarang bermetastasis, namun kadang-kadang tumor dapat berpotensi menjadi sangat rekuren dan destruktif, serta bermetastasis dan bisa melibatkan organ penting.<sup>16-17,22</sup> Pada keadaan demikian terapi bedah tidak cukup untuk penatalaksanaan KSB. Adapun terapi non bedah untuk KSB secara lokal antara lain adalah *radiotherapy* dan *photodynamic therapy*, namun sering hasilnya tidak memuaskan.<sup>22</sup>

Beberapa penelitian yang dilakukan untuk mengetahui dasar rekuren KSB serta dasar terapinya. *epidermal growth factor reseptor* (EGFR) dan *B-cell leukemia/lymphoma-2* (BCL-2) adalah contoh protein gen yang diteliti dalam KSB. Hasil penelitian Selim, *et al* (2009) mengenai ekspresi EGFR dan BCL-2 bermakna pada tumor karsinoma sel basal rekuren dibandingkan tumor tidak rekuren dimana *p-value* EGFR <0,022 dan BCL-2 bermakna pada tumor KSB tidak rekuren dibanding tumor rekuren dengan *p-value* BCL-2 <0,001.<sup>25</sup> Pada beberapa studi lain diketahui meningkatnya ekspresi EGFR pada KSB yang menyebabkan berkembangnya terapi target dalam KSB. Sedikit pengecualian dimana Ekspresi BCL-2 terkait dengan hasil yang baik pada tumor epitel, selain itu juga BCL-2 dapat dipakai untuk membedakan KSB dengan trikoepitelioma.<sup>6,26-28</sup> Menurut penelitian Puizina, *et al* (2008) dimana ekspresi BCL-2 dijumpai pada KSB tipe solid, adenoid dan kistik.<sup>29</sup>

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana ekspresi EGFR dan BCL-2 pada berbagai subtipe histopatologik KSB di sentra diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP. H. Adam Malik dan

beberapa tempat praktik swasta dokter spesialis Patologi Anatomik di Medan.

Tujuan penelitian ini adalah Melihat tampilan imunohistokimia EGFR dan BCL-2 pada sub tipe histopatologik KSB di sentra diagnostik Patologi Anatomik di Medan dan untuk melihat kemungkinan adakah implikasi kliniknya.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif-analitik dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan, dan beberapa tempat praktik swasta Dokter Spesialis Patologi Anatomik Medan.

Sampel dalam penelitian ini adalah semua data/blok parafin pasien yang didiagnosa secara histopatologik sebagai KSB, dari sediaan jaringan kulit yang sesuai dengan kriteria inklusi, dengan menggunakan rumus didapatkan sampel minimal sejumlah 40. Pada penelitian ini, setiap blok parafin sampel jaringan kulit di potong tipis dan terlebih dahulu diwarnai dengan hematoxilin eosin. Pemeriksaan mikroskopik pewarnaan hematoxilin eosin diamati oleh dua orang ahli patologi bersama dengan peneliti dan dikelompokkan berdasarkan sub tipe karsinoma sel basal. Setelah itu dilakukan pemotongan ulang blok parafin jaringan kulit untuk pewarnaan imunohistokimia EGFR dan BCL-2.

Selanjutnya slaid Karsinoma Sel Basal diberi pewarnaan imunohistokimia *epidermal growth factor reseptor* (EGFR) dan *B-cell leukemia/lymphoma-2* (BCL-2), dan dilakukan pembacaan slaid tersebut oleh dua orang Sp.PA yang sama dan peneliti. Selanjutnya ditetapkan kriteria penilaian dan dilakukan analisa kesesuaian dengan uji Uji McNemer tabel 2x2.

Hasil pulasan EGFR adalah tampilan pulasan warna coklat pada membran dan sitoplasma sel-sel KSB dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x negatif, bila tidak berhasil menampilkan warna coklat, dimana pada saat proses yang sama kontrol (+) menampilkan warna coklat dengan pewarnaan kromogen DAB. Positif, bila terlihat tampilan pulasan warna coklat pada membran dan sitoplasma sel-sel KSB dan pada saat yang sama kontrol (+) juga menampilkan warna yang sama. Yang dinilai pada sediaan adalah skor intensitas warna coklat

Hasil pulasan BCL-2 adalah tampilan pulasan warna coklat pada sitoplasma sel-sel KSB dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x negatif, bila tidak berhasil menampilkan warna coklat, dimana pada saat proses yang sama kontrol (+) menampilkan warna coklat dengan pewarnaan kromogen DAB. Positif, bila terlihat tampilan pulasan warna coklat pada sitoplasma sel-sel KSB dan pada saat yang sama kontrol (+) juga menampilkan warna yang sama. Yang dinilai pada sediaan adalah skor kuantitas atau distribusi.

#### HASIL

Penelitian telah dilakukan terhadap 40 sampel dan mendapatkan distribusi frekuensi penderita karsinoma sel basal berdasarkan sub tipe KSB, hasil pulasan imunohistokimia EGFR, hasil pulasan imunohistokimia BCL-2, ekspresi EGFR pada sub tipe KSB, ekspresi BCL-2 pada sub tipe KSB, dan hubungan ekspresi EGFR dan BCL-2 pada sub tipe KSB dapat dilihat pada tabel-tabel sebagai berikut.

Distribusi sub tipe KSB dapat dilihat pada Tabel 1. Pada penelitian ini diketahui sub tipe mikronodular adalah kasus tersering dengan jumlah 17 sampel (42,5%), selanjutnya sub tipe nodular sebanyak 12 sampel (30%), selanjutnya sub tipe infiltrating dan *pigmented* masing-masing sebanyak 4 sampel (10%), sub tipe superfisial sebanyak 2 sampel (5%) dan yang paling sedikit sub tipe basoskuamous sebanyak 1 sampel (2,5%).

Tabel 1. Distribusi sub tipe KSB dari 40 sampel.

Type	n	%
Superfisial	2	5,0
Nodular	12	30,0
Mikro-nodular	17	42,5
Infiltrating	4	10,0
Pigmented	4	10,0
Basosquamous	1	2,5
Total	40	100

Berdasarkan Tabel 2 distribusi hasil pulasan imunohistokimia EGFR pada penelitian ini diperoleh hasil ekspresi EGFR lemah dijumpai pada 20 sampel (50%) dan ekspresi kuat dijumpai pada 20 sampel (50%).

Tabel 2. Distribusi hasil pulasan IHC EGFR

Status EGFR	n	%
Lemah	20	50,0
Kuat	20	50,0
Total	40	100

Berdasarkan Tabel 3 distribusi hasil pulasan imunohistokimia BCL-2 pada penelitian ini diperoleh hasil ekspresi BCL-2 lemah dijumpai pada 20 sampel (50%) dan ekspresi kuat dijumpai pada 20 sampel (50%).

Tabel 3. Distribusi hasil pulasan IHC BCL-2.

Status BCL-2	n	%
Lemah	20	50,0
Kuat	20	50,0
Total	40	100

Berdasarkan Tabel 4 distribusi ekspresi EGFR kuat paling banyak pada subtype nodular yaitu: 8 sampel (67,7%) dan paling sedikit pada subtype superfisial 1 sampel (50%). Ekspresi EGFR lemah paling banyak pada subtype mikro-nodular yaitu: 11 sampel (64,7%) paling sedikit pada subtype superfisial 1 sampel (50%), pigmented 1 sampel (25%), basoskuamous 1 sampel (100%).

Tabel 4. Distribusi subtype KSB berdasarkan ekspresi EGFR.

Tipe	Status EGFR			
	Lemah		Kuat	
	n	%	n	%
Superfisial	1	50,0	1	50,0
Nodular	4	33,3	8	67,7
Mikro-nodular	11	64,7	6	35,3
Infiltrating	2	50,0	2	50,0
Pigmented	1	25,0	3	75,0
Basosquamous	1	100	0	0
Total	20		20	

Berdasarkan Tabel 5 distribusi ekspresi BCL-2 yang bervariasi dari berbagai subtype KSB.

Tabel 5. Distribusi subtype KSB berdasarkan ekspresi BCL-2.

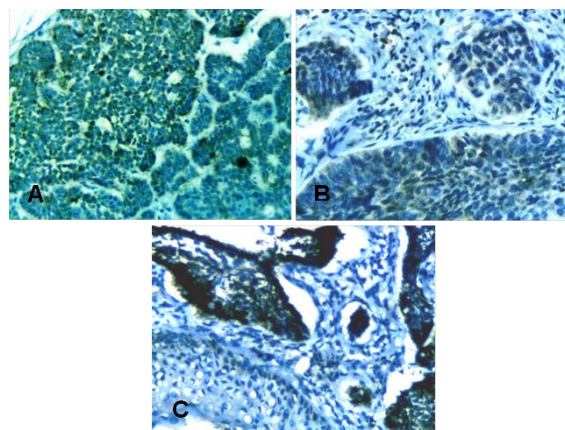
Tipe	Status Bcl-2			
	Lemah		Kuat	
	n	%	n	%
Superfisial	1	50,0	1	50,0
Nodular	6	50,0	6	50,0
Mikro-nodular	7	41,2	10	58,8
Infiltrating	2	50,0	2	50,0
Pigmented	3	75,0	1	25,0
Basosquamous	1	100	0	0
Total	20		20	

Dalam penelitian ini setelah dilakukan uji statistik McNemar (uji berpasangan atau kesesuaian) untuk menguji pemeriksaan EGFR dan BCL-2, dijumpai kesesuaian ekspresi antara EGFR dan BCL-2 yang signifikan dengan ( $p\text{-value} < 0,001$ ) pada penderita KSB.

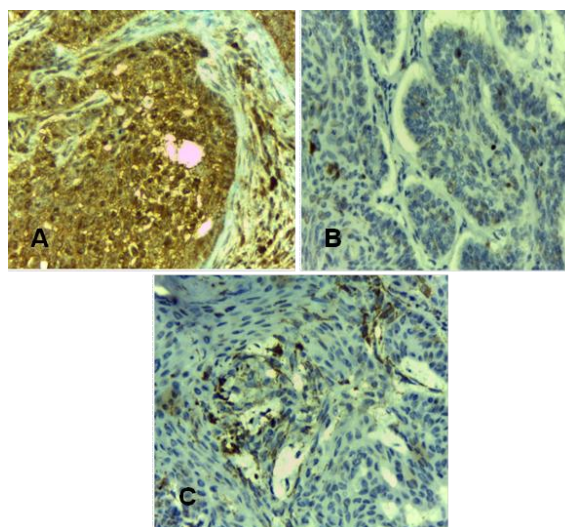
Tabel 6. Hubungan ekspresi EGFR dan BCL-2 pada subtype KSB.

Status EGFR	Status BCL-2				Total	p-value*
	Lemah		Kuat			
	n	%	n	%		
Lemah	12	60	8	40	20	0,001
Kuat	8	40	12	60	20	

\* Uji dengan *McNemar's test*



Gambar 1. Pewarnaan imunohistokimia BCL-2 400x. A. Ekspresi kuat; B. Ekspresi lemah dan C. Ekspresi negatif.



Gambar 2. Pewarnaan imunohistokimia EGFR 400x. A. Ekspresi kuat; B. Ekspresi lemah dan C. Ekspresi negatif.

### DISKUSI

Ekspresi EGFR berkorelasi dengan prognostik yang buruk dan peningkatan risiko rekurensi penyakit.<sup>24</sup> Pada beberapa studi lain dilaporkan mengenai peningkatan ekspresi EGFR bernilai prognostik pada berbagai kanker lainnya termasuk kanker ovarium, kolon, paru, endo-

metrium, dan kandung kemih sedangkan pada KSB menyebabkan perkembangan terapi target dalam KSB.<sup>24</sup> Hasil penelitian ini diketahui adanya sebagian ekspresi EGFR kuat dan sebagian lagi ekspresi EGFR lemah. Pada ekspresi EGFR lemah dijumpai 20 sampel (50%) dan ekspresi kuat dijumpai juga 20 sampel (50%). Hal ini berdasarkan adanya ekspresi EGFR kuat pada 20 sampel (50%) kecenderungan berkorelasi dengan prognostik yang buruk dan peningkatan risiko rekurensi penyakit, dan bernilai prognostik untuk perkembangan terapi target dalam KSB.

BCL-2 adalah gen anti apoptotik, meningkatkan kelangsungan hidup sel tanpa peningkatan proliferasi sel. Pertahanan pertumbuhan sel tumor yang menunjukkan kecenderungan rekuren.<sup>25,26,29</sup> Ekspresi BCL-2 yang dominan menunjukkan penghambatan yang signifikan atas pertumbuhan sel yang menyebabkan laju pertumbuhan lambat dari KSB dengan potensi metastasis terbatas. Verhaegh, *et al.* menyatakan laju pertumbuhan KSB merupakan manifestasi dari kelangsungan hidup sel yang diperpanjang bukan aktivitas proliferasi yang meningkat.

Sehingga ekspresi BCL-2 kuat ternyata berhubungan dengan pertumbuhan tumor yang lambat, dan ekspresi BCL-2 lemah berhubungan dengan akumulasi sel-sel neoplastik yang berasal dari sel-sel basal primitif dan pola pertumbuhan yang agresif. Oleh karena itu skor BCL-2 lemah muncul sebagai prediktor dari agresivitas.

KSB non agresif mengekspresikan lebih banyak BCL-2 daripada KSB agresif.<sup>25,29</sup> Dari hasil penelitian ini diketahui adanya sebagian ekspresi BCL-2 kuat dan sebagian lagi ekspresi BCL-2 lemah. Dari ekspresi BCL-2 lemah dijumpai pada 20 sampel (50%) dan ekspresi kuat dijumpai pada 20 sampel (50%). Hal ini menunjukkan bahwa hasil ekspresi BCL-2 lemah adanya kecenderungan diprediksikan menjadi KSB agresif, sedangkan ekspresi BCL-2 kuat berhubungan dengan pertumbuhan tumor yang lambat dengan potensi metastasis terbatas. KSB non agresif mengekspresikan lebih banyak BCL-2 daripada KSB agresif.<sup>25</sup>

Laju pertumbuhan pada lesi neoplastik sering ditentukan oleh peningkatan fraksi sel yang berproliferasi dan peningkatan dalam laju apoptosis. Sehingga jelas pada KSB ketidakseimbangan antara proliferasi dan apoptosis bisa menjadi progresif. Ekspresi EGFR kuat

berkorelasi dengan prognostik yang buruk dan peningkatan risiko rekurensi penyakit.<sup>25</sup> EGFR merupakan salah satu faktor proliferasi sel dan BCL-2 merupakan salah satu faktor apoptosis, di mana ekspresi keduanya berhubungan dengan agresivitas tumor dan prognosis.<sup>25-27</sup>

Pada penelitian ini, setelah dilakukan ketiga uji statistik yaitu: *pearson chi2*, *fisher's exact* dan *1-sided fisher's exact* tidak dijumpai hubungan yang bermakna, untuk menguji hubungan ekspresi EGFR dan BCL-2 dengan *p-value* masing-masing ( $>0,206$ ,  $>0,343$  dan  $>0,172$ ). Kemudian dilakukan uji statistik McNemar, uji berpasangan atau kesesuaian untuk menguji pemeriksaan EGFR dan BCL-2. dimana dijumpai kesesuaian ekspresi antara EGFR dan BCL-2 yang signifikan dengan (*p-value*  $< 0,001$ ).

Pada Tabel 6 dijumpai dari 20 sampel EGFR dengan ekspresi lemah, dijumpai 12 sampel (60%), juga menunjukkan ekspresi BCL-2 lemah demikian juga pada 20 sampel dengan ekspresi EGFR kuat dijumpai 12 sampel (60%) juga menunjukkan ekspresi BCL-2 kuat. Hasil ini dapat diperkirakan sebelumnya dimana hasil ekspresi EGFR dan BCL-2 yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya yaitu, Selim, *et al.* Claudia, *et al.* Ramdia, *et al.* dan puizina, *et al.* adanya perbedaan.

Perbedaan ini mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya pengambilan sampel yang dibagi berdasarkan kelompok rekuren dan non rekuren, jumlah sampel, uji statistik dan pembagian subtype KSB. Pada penelitian ini terdapat kesesuaian ekspresi EGFR dan BCL-2 namun tidak dapat dihubungkan dengan prognosis maupun progresivitas KSB, dengan demikian penelitian ini belum dapat menyimpulkan EGFR (sebagai faktor proliferasi) dan BCL-2 (sebagai faktor apoptosis) yang berperan dalam menentukan progresivitas KSB, namun adanya untuk kecenderungan sebagai prediksi KSB rekuren. Karena KSB rekurensi juga ditentukan oleh berbagai faktor antara lain pola pertumbuhan (subtype KSB), batas sayatan yang belum bebas tumor atau kemungkinan adanya mutasi gen lain yang berperan. Sehingga dibutuhkan penelitian lanjutan untuk membuktikan hal tersebut.

## KESIMPULAN

Adanya ekspresi BCL-2 lemah dijumpai pada 20 sampel (50%), dengan skor BCL-2 lemah muncul kecenderungan sebagai prediktor KSB

agresif. Ekspresi BCL-2 kuat dijumpai pada 20 sampel (50%), berhubungan dengan pertumbuhan tumor yang lambat dengan potensi metastasis terbatas. Didapatkan distribusi ekspresi EGFR yang bervariasi dari subtipe KSB yaitu: ekspresi EGFR kuat paling banyak pada subtipe nodular dan paling sedikit pada subtipe superfisial. Ekspresi EGFR lemah paling banyak pada subtipe mikro-nodular dan paling sedikit pada subtipe superfisial, *pigmented* dan basoskuamous. Didapat distribusi ekspresi EGFR yang bervariasi dari subtipe KSB yaitu: ekspresi BCL-2 kuat paling banyak pada subtipe mikro-nodular dan paling sedikit pada subtipe superfisial dan *pigmented* sedangkan ekspresi BCL-2 lemah pada mikro-nodular dan paling sedikit pada tipe superfisial dan basoskuamous. Dalam penelitian ini setelah dilakukan uji statistik McNemar (uji berpasangan atau kesesuaian) untuk menguji pemeriksaan EGFR dan BCL-2, dijumpai kesesuaian ekspresi antara EGFR dan BCL-2 yang signifikan dengan ( $p$ -value <0.001) pada penderita KSB.

#### SARAN

Dianjurkan pasien KSB yang *non-operabel* dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia EGFR untuk pertimbangan terapi hormonal anti EGFR. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dan lebih luas terhadap ekspresi EGFR dan BCL-2 yang berhubungan dengan potensi rekurensi KSB.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Barhnhill RL, Croeson AN, Magro CM, Piepkorn MW. Dermatopathology. 3<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
2. Gawkrödger DJ. Dermatology: An Illustrated Colour Text. 3<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2002.
3. Tuzun Y, Kutlubay Z, Engin B, serdalogru S. Basal Cell Carcinoma. Turkey: Istanbul University; 2011.
4. UCSF Medical Centre. Basal cell and squamous cell carcinoma. San Fransisco; 2014.
5. Weedon D, Marks R, Kao GF, Harwood CA. Keratinocytic tumours: Introduction. In: LeBoit, PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. (editors). Pathology and Genetics of Skin Tumours. World Health Organization Classification of Tumour. Lyon: IARC Press; 2003.
6. Flohil SC, Vries ED, Neumann M, Coeberg JW, Nijsten T. Incidence, Prevalence and Future Trend of Primary Basal Cell Carcinoma in the Netherland. Acta Derm Venereol. 2011; 91: 24-30.
7. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley GC, Weaver AL, *et al*. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. JAMA. 2005; 9: 681-90.
8. Reeve T. Cancer Council Australia. Clinical Practice Guide: Basal-Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma (and related lesion)-a guide to clinical management in Australia. [Internet]. 2008 Nov[cited 2014 Juli 03]; <http://www.cancer.org.au/content/pdf/>
9. Ricotti C, Bouzari N, Agadi A, Cockerell CJ. Malignant Skin Neoplasms. USA: Elsevier Inc; 2009.
10. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2011; 86: 292-305.
11. Epstein EH. Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer. 2008; 8: 743-54.
12. Gu D, Xie J. Research progress in the cell origin of basal cell carcinoma. World J Med Genet. 2011; 1: 11-13.
13. White GM, dan Cox NH. Malignant and Premalignant Epidermal Neoplasia. In: Disease of The Skin. WB. Saunders. USA. 2002. [cited 2013 Aug 01]
14. Telfer NR, Colver GB dan Morton CA. Guidelines for the management of basal carcinoma. British J Dermatol. 2008; 159: 35-48. [cited 2013 Aug 01]
15. Wu PA. The Epidemiology of Basal Cell Carcinomas. Up To Date, Inc. [Internet]. 2014 [cited 2014Feb 03].
16. American Cancer Society. Skin Cancer: Basal and Squamous Cell. Am Cancer Society; 2012: 1-47.
17. Page EH. The Structure and Function of the Skin. [cited 2013 Aug 01]. [www.advancedbodyworks.co.uk/docs/skinEssay.pdf](http://www.advancedbodyworks.co.uk/docs/skinEssay.pdf).
18. Turner R. Basal Cell Carcinoma. Oxford: Oxford Redcliffe Hospital NHS Trust; 2011: 1-4.
19. Oakley A, Newman P. Cutaneous Tumours. DermNet NZ. New Zealand. 2012: 6.

20. Hunter J, Savin J, Dahl M. *Clinical Dermatology*. 3<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002: 265-7.
21. Buljan M, Bulat V, Situm M, Mihic LL, Duktaj SS. Variation in clinical presentation of basal cell carcinoma. *Acta Clin Croat*; 2008; 47: 25-30.
22. The Skin Cancer Foundation. *Basal Cell Carcinoma-Causes and Risk Factors*. New York. 2013 [cited 2013 Aug 01]. available: <http://www.skincancer.org>
23. Suriadiredja AS. Epidemiologi kanker kulit. Departemen Kulit dan Kelamin FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta [cited on 2015, April 07], available: [www.perdoski.org](http://www.perdoski.org)
24. Delyuzar, Betty, Nurlela. Profil Penderita Karsinoma Sel Basal di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP Haji Adam Malik dan Tempat Praktek Swasta Dokter Spesialis Patologi Anatomi Medan Tahun 2009-2013. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara 2014, available: [www.digilib.usu.ac.id](http://www.digilib.usu.ac.id)
25. Abdel-Ghani S, Amal EA, Shereen G, Naeim AE, Rani ET. Basal cell carcinoma: possible role of some proliferative and apoptotic factors. *J Egypt Wom Dermatol Soc*. 2009; 6: 16-27.
26. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, Ki67, and Bcl-2 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryonal*. 2011; 52: 315-9.
27. Ramdial PK, Madaree A, Reddy R, Chetty R. Bcl-2 protein expression in aggressive and non aggressive basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol*. 2000; 27: 283-91.
28. Huret JL. BCL-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 1998; 2: 113-4. [cited 2014, Juli 20], available: <http://atlasgeneticsoncology.org>.
29. N Puizina-Ivić, D Sapunar, D Marasović, L Mirić. An overview of Bcl-2 expression in histopathological variants of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis, and seborrheic keratosis. *Coll Antropol*. 2008; 32: 61-5.