

Ekspresi CK-18 dan SMA pada Karsinoma Mukoepidermoid dan Adenoma Pleomorfik Kelenjar Liur

Ida Septika Wulansari, Willy Sandhika

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang

Sebagian besar diagnosis karsinoma mukoepidermoid dapat ditegakkan dengan pulasan *hematoxylin eosin*. Pada beberapa kasus karsinoma mukoepidermoid terutama *low grade* sulit dibedakan dari lesi jinak, karena semua komponen tumor berdiferensiasi baik sehingga mirip dengan tumor jinak. Pulasan CK-18 dan SMA diduga dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis karsinoma mukoepidermoid. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis peran CK-18 dan SMA dalam menegakkan diagnosis karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik.

Metode

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian adalah blok parafin sediaan kelenjar liur dengan diagnosa karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik yang tersimpan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo periode Januari 2010-Desember 2013. Sampel penelitian yang didapat adalah 14 kasus adenoma pleomorfik dan 12 kasus karsinoma mukoepidermoid dari seluruh kasus yang ditemukan. Blok parafin yang memenuhi kriteria dilakukan pewarnaan immunohistokimia dengan menggunakan antibodi CK-18 dan SMA. Derajat ekspresi CK-18 dan SMA dinilai berdasarkan kuantitatif. Perbedaan ekspresi CK-18 dan SMA pada karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik dianalisis dengan menggunakan uji statistik.

Hasil

Dari 12 kasus karsinoma mukoepidermoid rerata usia penderita 40,83±14,35 tahun, dan 14 kasus pleomorfik adenoma rerata usia penderita 50,26 ± 16,22 tahun. Ekspresi CK-18 pada adenoma pleomorfik <30% sebanyak 8 kasus, >30% sebanyak 5 kasus. Sedangkan ekspresi CK-18 pada karsinoma mukoepidermoid <30% sebanyak 0 kasus dan >30% sebanyak 12 kasus. Ekspresi SMA pada adenoma pleomorfik <30% sebanyak 1 kasus, >30% 13 kasus dari 14 kasus dan ekspresi SMA pada karsinoma mukoepidermoid yang merata pada 0% sebanyak 12 kasus. Uji statistik antara ekspresi CK-18 dan SMA pada karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik menunjukkan perbedaan bermakna ($p<0.05$).

Kesimpulan

Ekspresi CK-18 dan SMA dapat membantu menegakkan diagnosis karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik kelenjar liur.

Kata kunci : CK-18, karsinoma mukoepidermoid, pleomorfik adenoma, SMA.

ABSTRACT

Background

Most mucoepidermoid carcinoma diagnosis can be established by Hematoxylin eosin staining. Some cases of low-grade mucoepidermoid carcinoma are difficult to distinguish from benign lesions because of all the components of the tumor area high-differentiated tumors so that they are similar to benign tumors. Immunostaining of CK-18 and SMA could be expected to assist the diagnosis of mucoepidermoid carcinoma. This research is to determined the role of CK-18 and SMA to establish the diagnosis of mucoepidermoid carcinoma and pleomorphic adenoma.

Methods

Analytical observational research with cross sectional approach. Population of this study was paraffin blocks from salivary gland specimen with a diagnosis of mucoepidermoid carcinoma and Pleomorphic adenoma stored in the Anatomical Pathology Laboratory Dr. Soetomo Hospital within the period January 2010 to December 2013. The samples used in this study were 12 cases mucoepidermoid carcinoma and 14 cases pleomorphic adenoma. Paraffin blocks that met the criteria were stained with immunohistochemical method using antibody CK-18 and SMA. The degree of expression of CK-18 and SMA were assessed quantitatively. Differences in the expression of CK-18 and SMA in mucoepidermoid carcinoma and Pleomorphic adenoma were analyzed using statistical tests.

Results

12 cases of mucoepidermoid carcinoma patients age 46.27±20.10 years, and 14 cases of pleomorphic adenoma mean age of 50.26 years±16.22. CK-18 expression in pleomorphic <30% were 8 cases, >30% were 5 cases of 14 cases and CK-18 expression in mucoepidermoid carcinoma <30% were 0 cases and > 30% as many as 12 cases of 12 cases. SMA expression in pleomorphic adenomas <30% as many as 13 cases, >30% 1 of cases from 14 cases and SMA expression in mucoepidermoid carcinoma were evenly distributed in 0% as much as 12 cases. Statistic analyses between CK-18 and SMA expression showed significant difference ($p<0.05$).

Conclusion

Staining antibodies CK-18 and SMA could established diagnosis mucoepidermoid carcinoma.

Key words : CK-18, mucoepidermoid carcinoma, pleomorphic adenoma, SMA.

PENDAHULUAN

Karsinoma mukoepidermoid kelenjar liur yang terdiri atas komponen sel epitel skuamosa, mukus, sel *intermediated*, sel jernih, sel epitel kolumnar dan sedikit sel *oncocytes* serta berperilaku sesuai derajat keganasannya.¹⁻³ Karsinoma mukoepidermoid dikelompokkan dalam tiga derajat diferensiasi histopatologi (*grading*) yaitu *low grade*, *intermediate grade* dan *high grade*. Lesi *low grade* merupakan kasus dengan prognosis baik dan paling banyak ditemukan; lesi *high grade* memiliki prognosis buruk; sedangkan *intermediated* dan *high grade* dapat rekurensi dan/atau metastasis.² Sebagian besar diagnosis karsinoma mukoepidermoid dapat ditegakkan dengan pulasan *hematoxylin eosin* (HE). Pada beberapa kasus karsinoma mukoepidermoid terutama *low grade* sulit dibedakan dari: a) lesi jinak, karena semua komponen tumor berdiferensiasi; b) adenoma pleomorfik karena sel *intermediated* mirip sel mioepitel.⁴

Aplikasi utama imunohistokimia tumor kelenjar liur pada komponen epitel dan mioepitel digunakan ketika diagnosis tidak dapat ditegakkan secara jelas. Penggunaan marker khusus epitel dan mioepitel pada tumor kelenjar liur dibagi dalam 2 *group* yaitu tumor dengan 2 sel berdiferensiasi (pleomorfik adenoma) dan 1 sel berdiferensiasi (karsinoma mukoepidermoid). Pulasan imunohistokimia pada karsinoma mukoepidermoid untuk mengenali sel epitel adalah CK-7, CK-8, CK-18, CK-19 yang terekspresi positif; sedangkan untuk mioepitel adalah SMA, GFAP, S-100, dan vimentin yang terekspresi negatif. Pulasan imunohistokimia pada adenoma pleomorfik untuk mengenali sel epitel adalah CK-7, CK-8, CK-18, CK-19 yang terekspresi positif; sedangkan mioepitel adalah SMA, GFAP, S-100, vimentin yang terekspresi positif.⁵⁻⁷

Untuk menegakkan diagnosa karsinoma mukoepidermoid, beberapa penelitian menggunakan pulasan CK-18 dan SMA menunjukkan ekspresi bervariasi sesuai dengan jenis sel dan derajat keganasan.

Dalam penelitian ini diperoleh peningkatan sel-sel yang terekspresi positif terhadap CK-18, yaitu sel epitel skuamosa 96%, sel *intermediated* 85%, sel jernih 87%, sel epitel kolumnar 97%.^{3,7} Sedangkan pada kelompok adenoma pleomorfik, sel epitel skuamosa menunjukkan ekspresi positif terhadap CK-18, dan sel mioepitel menunjukkan ekspresi positif

terhadap SMA.⁵

Tujuan penelitian ini untuk menganalisis peran CK-18 dan SMA dalam menegakkan diagnosis karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan menggunakan metode *cross sectional* untuk menganalisis ekspresi CK-18 dan SMA pada karsinoma mukoepidermoid kelenjar untuk membantu penegakan diagnosis. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin yang telah didiagnosis secara histopatologik sebagai adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid di RSUD dr. Soetomo Surabaya mulai tahun 2010-2013 didapatkan total 26 kasus, adenoma pleomorfik sebanyak 14 kasus, karsinoma mukoepidermoid sebanyak 12 kasus. Pada seluruh kasus dilakukan pencatatan keterangan klinik berupa umur, jenis kelamin dan lesi tumor; serta dilakukan penilaian histopatologik ulang pada seluruh sediaan.

Penelitian ini menggunakan pulasan CK-18 dan SMA. Pulasan CK-18 pada penelitian ini terpulas positif pada sitoplasma sel epitel tumor, menggunakan antibodi *biocare clone* DC10 untuk *human*,⁵ kemudian dipilih area dengan sel tumor terbanyak (*area hot spot*) pada komponen sel epitel. Pulasan SMA diperiksa menggunakan antibodi *monoclonal antibody rabbit Biocare clone* C04018, kemudian dipilih area dengan sel tumor terbanyak (*area hot spot*) pada komponen sel mioepitel. Keduanya hitung dalam perbesaran lensa obyektif 400x dengan menggunakan *graticulae*. Hasil dinyatakan dalam presentase dari sel tumor yang tercatat dilihat dari 100 sel pada 3 lapang pandang.

Data yang dikumpulkan dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney. Evaluasi hubungan antara ekspresi protein CK-18 dan SMA pada karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik dilakukan menggunakan uji statistik Spearman.

HASIL

Selama periode 1 Januari 2010-31 Mei 2013 berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan diperoleh 26 sampel, adenoma pleomorfik sebanyak 14 sampel dan karsinoma muko-

epidermoid sebanyak 12 sampel.

Tabel 1. Distribusi umur penderita adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid.

Umur (th)	Adenoma pleomorfik		Karsinoma mukoepidermoid	
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase
< 20	0	-	1	8,33
20-30	2	14,28	1	8,33
30-40	2	14,28	5	41,67
40-50	3	21,43	2	16,67
50-60	3	21,43	2	16,67
>60	4	28,57	1	8,33
Total		100,00		100,00

Dari Tabel 1 distribusi penderita adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid berdasarkan umur penderita yang paling banyak didiagnosis sebagai adenoma pleomorfik adalah diatas 60 tahun (28,57%), pada karsinoma mukoepidermoid, paling banyak pada rentang 30-40 tahun (41,67%).

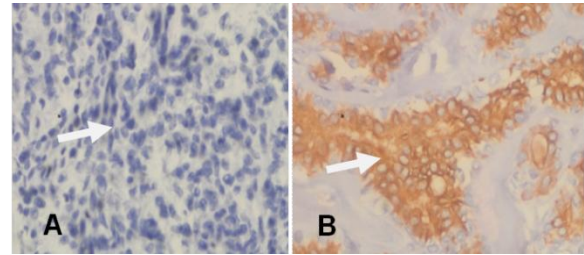
Tabel 2. Distribusi jenis kelamin penderita adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid.

Jenis kelamin	Tipe histopatologi		Total
	Pleomorfik adenoma	Karsinoma mukoepidermoid	
Laki-laki	9 (56,3%)	7 (43,8%)	16 (100,0%)
Perempuan	5 (50,0%)	5 (50,0%)	10 (100,0%)
Total	14 (53,8%)	12 (46,2%)	26 (100,0%)

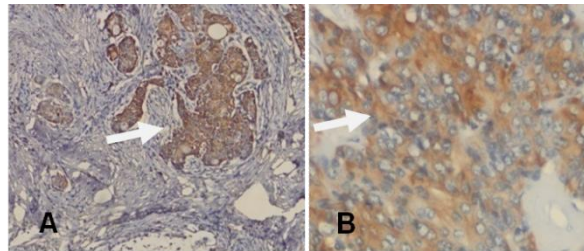
Pada Tabel 2 tampak jumlah kasus laki-laki pada kedua kasus lebih menonjol, yaitu 9 kasus (56,3%) pada adenoma pleomorfik dan 7 kasus (43,8%) karsinoma mukoepidermoid, sedangkan kelompok adenoma pleomorfik berjumlah 14 kasus (53,8%) dan kelompok karsinoma mukoepidermoid berjumlah 12 kasus (46,2%).

Data ekspresi CK-18 berdistribusi tidak normal (Shapiro-Wilk, $p < 0,05$), sehingga analisis komparasi ekspresi CK-18 antar kelompok menggunakan uji Wilcoxon-Mann Whitney, yang menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Sedangkan data ekspresi SMA adenoma pleomorfik berdistribusi normal (Shapiro-Wilk, $p > 0,05$), dan karsinoma mukoepidermoid menunjukkan nilai konstan yaitu 0, sehingga analisis komparasi ekspresi SMA antar kelompok menggunakan uji t satu sampel, yang menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

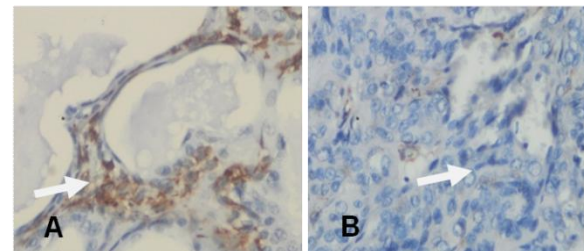
Gambar ekspresi CK-18 dan SMA pada adenoma pleomorfik sebagai berikut:



Gambar 1. Adenoma pleomorfik, CK-18. A. IHC, 400x skor 0%; B. IHC, 400x skor 50%.



Gambar 2. Karsinoma mukoepidermoid, CK-18. A. IHC, 400x skor 40%; B. IHC, 400x skor 90%.



Gambar 3. Adenoma pleomorfik, SMA skor 20%. A. IHC, 400x dan karsinoma mukoepidermoid, SMA skor 0%; B. IHC, 400x.

Analisis korelasi Spearman antara ekspresi CK-18 dan SMA pada kedua kelompok menunjukkan adanya hubungan ($r_s = -0,697$ dan $p = 0,000$). Bila dilakukan uji beda antara ekspresi CK-18 dan SMA pada kelompok pleomorfik adenoma menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($r_s = 0,427$ dan $p = 0,128$). Sedangkan pada kelompok karsinoma menunjukkan perbedaan tidak bermakna karena nilai ekspresi SMA tidak konstan.

Bila dilakukan uji beda pada masing-masing kelompok, maka uji beda pada kelompok adenoma pleomorfik antara ekspresi CK-18 dan SMA menunjukkan perbedaan bermakna ($r_s = 0,427$ dan $p = 0,128$). Sedangkan pada kelompok karsinoma mukoepidermoid antara ekspresi CK-18 dan SMA menunjukkan

perbedaan tidak bermakna.

DISKUSI

Pada penelitian ini frekuensi usia kelompok adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa rerata usia penderita adenoma pleomorfik adalah di atas 60 tahun,⁶ sedangkan penelitian lain menyatakan bahwa karsinoma mukoepidermoid pada dekade 40 tahun.⁸

Pada penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna distribusi usia antara adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid. Hal ini sesuai dengan WHO di mana pada pleomorfik adenoma rerata usia 46 tahun dengan dekade jarak 10-100 tahun dan karsinoma mukoepidermoid rerata usia 45 tahun dengan dekade jarak 45-75 tahun dan 1% pada anak-anak.¹

Pada penelitian ini adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid banyak terjadi pada laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan karsinoma mukoepidermoid lebih banyak terjadi pada laki-laki yaitu 51%, karena beberapa faktor seperti asap rokok, radiasi ion, asbestosis, nickle, pekerja kayu dan industri karet yang diduga lebih sering dilakukan pekerja laki-laki.⁷

Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan distribusi lokasi antara kedua jenis tumor ($p>0,05$). Data lokasi tumor pada penelitian ini menunjukkan adenoma pleomorfik maupun karsinoma mukoepidermoid ditemukan pada kelenjar liur mayor dan minor yaitu parotis, submandibula dan palatum. Lokasi tumor yang paling sering pada penelitian ini pada adenoma pleomorfik dan karsinoma mukoepidermoid adalah kelenjar parotis. Hal ini sesuai dengan peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa kelenjar parotis paling dominan mengalami karsinoma mukoepidermoid sebanyak 60-80%;¹ 80%² adenoma pleomorfik sebanyak 85%;² 60-70%,¹ sedangkan karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik sebanyak 65%.⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi CK-18 pada adenoma pleomorfik lebih rendah dari pada karsinoma mukoepidermoid karena komponen mesenkimal lebih dominan dari pada epitel. Hal ini didukung oleh peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa ekspresi CK-18 positif pada karsinoma mukoepidermoid

yang komponen epitel lebih menonjol,⁷ sedangkan peneliti lain menyatakan ekspresi CK-18 positif >30% pada komponen epitel dan mukus.⁸ Namun, peneliti terdahulu menyatakan bahwa ekspresi CK-18 positif <30% pada sel luminal dan non luminal.¹⁰

Hasil penelitian menunjukkan ekspresi SMA rendah pada karsinoma mukoepidermoid. Hal ini sesuai dengan peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa ekspresi SMA rendah pada karsinoma mukoepidermoid dengan komponen mioepitel.^{6,8} Peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi SMA positif bervariasi pada komponen mesenkimal dan epitel,¹⁰ sedangkan peneliti lain menyatakan bahwa ekspresi SMA positif kuat pada adenoma pleomorfik dengan komponen epitel.⁶

Hasil penelitian menunjukkan ekspresi CK-18 dan SMA hampir seimbang. Hal ini kurang sesuai dengan peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa CK-18 digunakan sebagai marker sel epitel pada adenoma pleomorfik; sedangkan ekspresi SMA digunakan sebagai marker mioepitel pada karsinoma mukoepidermoid.^{2,6,7,10,11}

KESIMPULAN

Eksresi CK-18 dan SMA dapat membantu menegakkan diagnosis karsinoma mukoepidermoid dan adenoma pleomorfik kelenjar liur.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology. 5th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008.
2. Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13: 293-307.
3. Pires FR, Chen SY, Perez DEC. Cytokeratin expression in central mucoepidermoid carcinoma and glandular odontogenic cyst. *Oral Oncol*. 2004; 40: 545-51.
4. Tepavcevic Z, Sopta J, Sankovic-Babic. Histomorphology and histogenesis of pleomorphic adenoma. *J Clin Lab Invest Updates*. 2013; 1: 14-19.
5. Deihimy P, Mahzooni P, Torabinia N. Study of myoepithelial cell markers in pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands. *Dental Res J*. 2006; 3: 1-9.
6. Margaritescu CL, Florescu M, Simionescu C, Mogoanta L, Preda E. The immunohistochemical profile of luminal epithelial neoplastic component from pleomorphic

- adenomas of salivary glands. *Morphol Eembryol.* 2004; 97-118.
7. Azevedo RS, Almeida OP, Kowalski LP, Pires FR. Comparative cytokeratin expression in the different cell types of salivary gland mucoepidermoid carcinoma. *Head and Neck Pathol.* 2008; 2: 257-64.
 8. Sanchez-Mora N, Parra-blanco V, Cebollero-Presmanes M, Carretro-Albinana L, Herranz and Alvarez. Mucoepidermoid tumors of broncus. Ultrastructural and immunohisto-chemical study. *Histiogenic correlation. Histol Histopathol.* 2007;22:9-13.
 9. Klijanienko, Veilh. *Salivary Gland Tumours.* Paris: Karge AG; 2006; p.47-51 and 86-90
 10. Ashraf MJ, Azarpira N, Khademi B, Shaghasemi S, Bagheri N. The value of immunohistochemical markers in pleomorphic adenoma and adenod cystic carcinoma of the salivary gland. *Iranian Red Crescent Med J.* 2008; 11: 414-8.
 11. Chu P, Weiss LM. *Modern immunohistochemistry.* Cambridge University Press; 2009.