

## Ekspresi Ki-67 pada Karsinoma Sebacea Palpebra dengan Penyebaran Pagetoid dan Diferensiasinya

**Rina Effendi, Nurjati Chairani Siregar, Puspita Eka Wuyung**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
 Jakarta*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Karsinoma sebacea palpebra termasuk dalam karsinoma adneksa mata terbanyak dan memiliki prognosis buruk. Penyebaran pagetoid pada karsinoma sebacea palpebra merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi prognosis buruk. Dalam penelitian ini akan dianalisis hubungan ekspresi Ki-67 dengan dan tanpa penyebaran pagetoid pada karsinoma sebacea palpebra.

#### Metode

Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang, retrospektif, konsekutif pada 20 kasus karsinoma sebacea palpebra dengan penyebaran pagetoid dan 20 kasus tanpa penyebaran pagetoid di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM periode Januari 2009 sampai September 2016. Dilakukan pulasan imunohistokimia untuk Ki-67, kemudian dihitung persentase positivitasnya dari minimal 500 sel tumor menggunakan *Image J*, dan dilakukan analisis statistik menggunakan uji *t test independent*. Selain itu juga dihubungkan antara diferensiasi histologik dengan ekspresi Ki-67 menggunakan uji statistik *Anova*.

#### Hasil

Ekspresi Ki-67 pada semua kasus mempunyai rentang antara 2,8% sampai 88%, ekspresi Ki-67 tinggi sebanyak 30 kasus (75%). Ekspresi Ki-67 pada penyebaran pagetoid lebih tinggi dibanding tanpa penyebaran pagetoid ( $43,83 \pm 19,8$ ;  $34,10 \pm 21,26$ ), walaupun tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p=0,136$ ). Ekspresi Ki-67 dibandingkan pada karsinoma sebacea berdiferensiasi baik, sedang dan buruk ( $34,07 \pm 28,79$ ;  $41,83 \pm 19,96$ ;  $30,50 \pm 12,31$ ), tidak berbeda bermakna ( $p=0,396$ ).

#### Kesimpulan

Ditemukan ekspresi tinggi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra. Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra dengan penyebaran pagetoid dibandingkan tanpa penyebaran pagetoid, maupun pada berbagai derajat diferensiasi histologik.

**Kata kunci:** karsinoma sebacea, Ki-67, penyebaran pagetoid.

### ABSTRACT

#### Background

Eyelid sebaceous carcinoma is one the most common eye adnexal carcinoma and has a poor prognosis. Pagetoid spread is one of a factor for poor prognosis in eyelid sebaceous carcinoma. Ki-67 is a marker of proliferation which is used to determine the prognosis. This present study was designed to study the Ki-67 expression in eyelid sebaceous carcinoma with and without pagetoid spread.

#### Methods

This study used a cross-sectional design, retrospective, consecutive of 20 cases with pagetoid spread and 20 cases without pagetoid spread of eyelid sebaceous carcinoma in Department of Anatomical Pathology/Faculty of Medicine Universitas Indonesia/Cipto Mangunkusumo Hospital between January 2009 and September 2016 period. All cases were stained for Ki-67 with immunohistochemistry technique, and evaluated by the percentages of positivity from minimum 500 tumor cells using *Image J*, and were analyzed with statistical *t test independent*. Expression of Ki-67 was also compared with histological differentiation with *Anova* statistical test.

#### Results

Ki-67 expression in all cases is ranged between 2.8% to 88%. High Ki-67 expression was found in 30 cases (75%). Ki-67 expression in pagetoid cases was higher than without pagetoid cases ( $43.83 \pm 19.8$ ;  $34.10 \pm 21.26$ ), although there is no statistically difference ( $p=0.136$ ). There was no significant difference ( $p=0.396$ ) of Ki-67 expression in eyelid sebaceous carcinoma between well differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated ( $34.07 \pm 28.79$ ;  $41.83 \pm 19.96$ ;  $30.50 \pm 12.31$ ).

#### Conclusion

Ki-67 expression was high in eyelid sebaceous carcinoma. There is no statistically difference of Ki-67 expression in pagetoid or without pagetoid spread, as well in various histological differentiation of sebaceous carcinoma.

**Key words:** Ki-67, pagetoid spread, sebaceous carcinoma.

**PENDAHULUAN**

Karsinoma sebacea adalah keganasan yang jarang dan bersifat agresif, karena memiliki kecenderungan untuk terjadinya rekurensi lokal dan metastasis jauh. Sekitar 75% muncul di daerah mata karena daerah ini mengandung banyak kelenjar sebacea, sehingga angka kejadiannya lebih sering pada mata dari pada tempat lain.<sup>1,2</sup> Karsinoma sebacea palpebra merupakan salah satu keganasan/karsinoma adneksa mata terbanyak. Kejadiannya sekitar 1-5,5% pada populasi Kaukasian di Amerika dan meningkat pada populasi Asia sekitar 10-34% pada seluruh keganasan di mata dan menempati urutan kedua setelah karsinoma sel basal (KSB).<sup>3</sup>

Secara histopatologik karsinoma sebacea merupakan sel tumor pada dermis yang dapat tersusun dalam pola lobular, komedo-karsinoma, papiler dan campuran. Sel tumor menunjukkan diferensiasi sebacea ditandai dengan sitoplasma yang berbusa atau bervakuol. Inti sel tumor hiperkromatik atau vesikuler, pleomorfik, dengan anak inti nyata, dan ditemukan mitosis atipik. Diferensiasi karsinoma sebacea dibedakan secara histopatologik menjadi diferensiasi baik, sedang dan buruk. Perbedaan diferensiasi ditentukan berdasarkan ada tidaknya diferensiasi sebacea dan inti dari sel tumornya.<sup>1,2,4</sup>

Salah satu faktor yang menjadi tantangan dalam diagnosis, terapi dan prognosis karsinoma sebacea palpebra adalah penyebaran sel-sel tumor intraepitelial atau dikenal dengan penyebaran pagetoid. Penyebaran pagetoid ini dapat mengenai kulit palpebra, konjungtiva atau kornea, bila hal ini terjadi secara klinik terlihat menyerupai penyakit infeksi dan menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis.<sup>5-7</sup>

Prognosis buruk karsinoma sebacea menurut Rao *et al.*<sup>8</sup> berhubungan dengan gejala yang lama (6 bulan), mengenai kedua palpebra superior dan inferior, ukuran tumor yang besar (lebih dari 10 mm), asal tumor yang multisentrik, pola infiltrasi yang tinggi, berdiferensiasi buruk, adanya invasi limfovaskuler, invasi orbita, invasi perineural, penyebaran pagetoid dan metastasis lokal atau jauh.

Penyebaran pagetoid merupakan tanda khas dari karsinoma sebacea, angka kejadiannya cukup tinggi (47-80%) dan berpengaruh terhadap prognosis yang buruk karena berhubungan dengan angka rekurensi yang tinggi.

Gambaran histopatologik ini seringkali terlewatkan pada saat menjawab sediaan karsinoma sebacea, namun memiliki nilai yang sangat penting dalam menentukan prognosis.<sup>5-7,9</sup> Adanya lemak dalam sitoplasma sel tumor adalah hal yang sangat berperan dalam mendiagnosis karsinoma sebacea, termasuk tumor yang terdapat di intra-epitelial/penyebaran pagetoid.<sup>4</sup>

Penyebaran pagetoid adalah sel tumor yang menyebar ke permukaan epitel/epidermis konjungtiva, kornea atau kulit mata.<sup>4,5</sup> Sel tumor intra-epitelial ini berasal dari karsinoma kelenjar meibom atau kelenjar Zeis di bawahnya yang menginvasi epitel di atasnya dengan bermigrasi secara sentripetal atau radial.<sup>10</sup> Pada karsinoma sebacea palpebra penyebaran pagetoid terbanyak ditemukan di konjungtiva tarsal superior. Bagian lain yang terkena yaitu konjungtiva bulbar pada kuadran superonasal, inferotemporal, inferonasal, dan superotemporal. Penyebaran ini dapat juga mengenai daerah karunkula dan kornea.<sup>9</sup>

Teori mengenai penyebaran pagetoid ini masih dalam perdebatan, salah satu teori mengatakan bahwa kelenjar sebacea pada tarsus dan karunkula secara embriologik berasal dari invaginasi epitel konjungtiva embrional. Teori lain mengatakan bahwa karsinoma sebacea dapat menyebar ke intraepitelial pada permukaan mata disebabkan involusi spontan kelenjar dan hanya terjadi di intraepitelial.<sup>10</sup> Reseptor androgen diduga memiliki keterkaitan dalam terbentuknya penyebaran pagetoid di karsinoma sebacea palpebra.<sup>11</sup>

Penyebaran intraepitel terbagi atas tiga tipe, yaitu sel-sel tumor yang menginvasi epitel di atasnya sebagai sel individual atau sebagai kelompok kecil sel tumor dikenal dengan pagetoid. Tipe kedua yaitu proses yang berjalan secara difus dengan cara mengganti epitel secara menyeluruh terlihat seperti karsinoma insitu/Bowenoid. Tipe ketiga adalah bentuk papiler dengan gambaran karsinoma insitu.<sup>4,5,9</sup>

Proliferasi sel dapat ditemukan pada keadaan normal jaringan maupun dalam keadaan abnormal pada suatu tumor/keganasan. Proliferasi sel yang tidak terkontrol merupakan karakteristik utama dari terjadinya suatu keganasan pada manusia. Antigen Ki-67 merupakan penanda spesifik yang paling baik digunakan karena proliferasi sel diekspresikan pada berbagai fase pada siklus sel. Kadar Ki-67 rendah pada fase G1 dan S, kemudian meningkat

sampai mencapai titik tertinggi pada fase mitosis. Kemudian pada fase anafase dan telofase terjadi penurunan ekspresi secara tajam. Ekspresi Ki-67 berhubungan erat dengan proliferasi dan pertumbuhan sel, merupakan salah satu petanda proliferasi sel yang sering digunakan. Ekspresi Ki-67 dijadikan sebagai indikator prognostik dan diagnostik pada suatu tumor.<sup>12</sup>

Penelitian karsinoma sebacea palpebra yang dilakukan Ansai *et al.*<sup>13</sup> dan Cabral *et al.*<sup>14</sup> menggunakan nilai *cut-off* 25% pada sel yang positif terekspresi Ki-67, tinggi bila terpulas coklat pada inti sel tumor  $\geq 25\%$  dan rendah bila  $< 25\%$ . Pada karsinoma sebacea palpebra umumnya menunjukkan ekspresi Ki-67 dengan positivitas inti yang tinggi.<sup>13-14</sup>

Telaah retrospektif mengenai karsinoma sebacea palpebra yang telah kami lakukan periode 2010 sampai 2015 selama 6 tahun di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM didapatkan 89% memiliki prognosis buruk dan terdapat 45% yang memiliki penyebaran pagetoid. Beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya mengenai ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra dinilai secara umum, kemudian dibandingkan dengan lesi jinak kelenjar sebacea dan keganasan lain di palpebra. Berdasarkan angka prognosis buruk yang sangat tinggi dari penelitian retrospektif sebelumnya, maka penelitian yang akan kami lakukan adalah untuk melihat ekspresi Ki-67 yang dihubungkan dengan faktor prognostik buruk pada karsinoma sebacea palpebra yaitu penyebaran pagetoid.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan desain potong-lintang, dilakukan di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM menggunakan blok parafin karsinoma sebacea palpebra sejak Januari 2009 sampai September 2016. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dan penghitungan besar sampel maka didapatkan total sampel sebanyak 40 kasus, dikelompokkan menjadi kelompok dengan penyebaran pagetoid dan tanpa penyebaran pagetoid, masing-masing sebanyak 20 kasus. Blok parafin yang dipilih kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia Ki-67 (*rabbit monoclonal antibody*, clone SP6, Biocare).

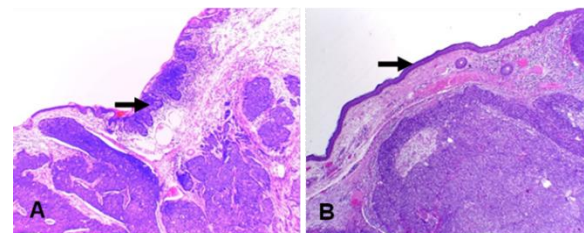
Ekspresi Ki-67 dihitung dengan cara melakukan foto digital sediaan, dengan pembesaran 400x, menghitung jumlah inti yang terpu-

las coklat dari minimal 500 sel tumor dengan menggunakan program *image J*. Hasil ekspresi Ki-67 dikelompokkan menjadi kategori tinggi bila  $\geq 25\%$  dan rendah bila  $< 25\%$ . Pemilihan area tumor yang dinilai adalah bagian tumor dengan ekspresi Ki-67 yang paling kuat dan nyata.

Perbedaan ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra dengan dan tanpa penyebaran pagetoid dianalisis menggunakan uji statistik *t test independent*. Perbedaan ekspresi Ki-67 dengan diferensiasi karsinoma sebacea palpebra dianalisis menggunakan uji statistik *Anova*. Analisis statistik menggunakan perangkat lunak *statistical package for the social sciences* (SPSS).

**HASIL**

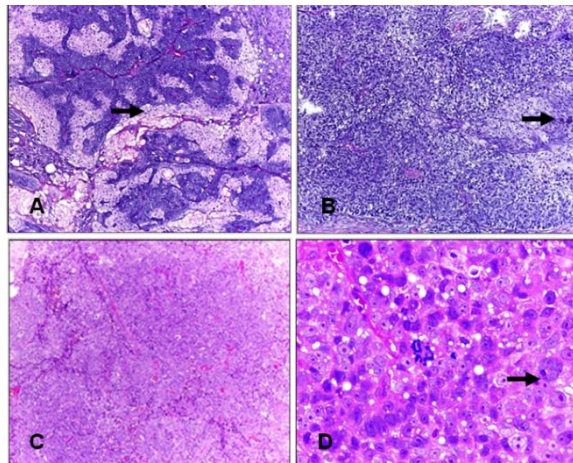
Sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan penyebaran pagetoid dan tanpa penyebaran pagetoid (Gambar 1). Usia rata-rata pada kelompok dengan penyebaran pagetoid  $57,80 \pm 15,52$  tahun sedangkan kelompok tanpa penyebaran pagetoid  $54,80 \pm 14,63$  tahun, dengan usia terbanyak  $\geq 40$  tahun (87,5%). Jumlah laki-laki dan perempuan pada penelitian ini memiliki jumlah yang sama (1:1). Palpebra superior merupakan lokasi terbanyak (67,5%), ukuran tumor terbanyak  $\geq 1$ cm (85%), sampel terbanyak diambil dari tindakan operasi (82,5%) dengan batas sayatan 37,5% bebas.



Gambar 1. Karsinoma sebacea palpebra A. Dengan penyebaran pagetoid. B. Tanpa penyebaran pagetoid. (Pembesaran asli 40x).

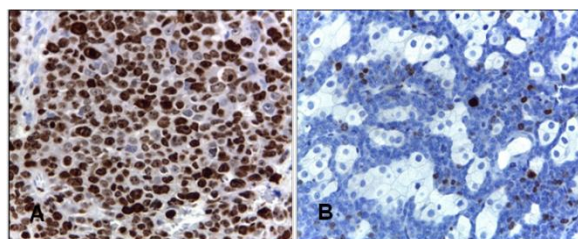
Karakteristik histopatologik yang dinilai adalah pola infiltratif tumor dan diferensiasi karsinoma sebacea palpebra. Pola infiltratif tumor yang ditemukan adalah pola lobular, komedokarsinoma, papiler, solid dan campuran. Pola campuran adalah pola terbanyak (80%), yaitu campuran dari beberapa pola yang ditemukan. Diferensiasi yang ditemukan pada penelitian ini adalah diferensiasi baik, sedang dan

buruk (Gambar 2). Diferensiasi sedang adalah yang terbanyak (70%).



Gambar 2. Diferensiasi karsinoma sebasea palpebra. A. Baik, terdapat banyak diferensiasi sebasea di lobus tumor (Pembesaran asli 100x). B. Sedang, terdapat sedikit diferensiasi sebasea di lobus tumor (Pembesaran asli 100x). C. Buruk, tidak terdapat diferensiasi sebasea di lobus tumor (Pembesaran asli 100x). D. Buruk, sel tumor berinti vesikuler, anak inti nyata dan sulit ditemukan sitoplasma bervakuol (Pembesaran asli 400x).

Ekspresi Ki-67 pada sampel penelitian ini memiliki positivitas dengan presentase yang bervariasi antara 2,8% sampai 88% (Gambar 3).



Gambar 3. Ekspresi Ki-67. A. Kelompok dengan penyebaran pagetoid dengan nilai positif tinggi pada inti (88%). B. Kelompok tanpa penyebaran pagetoid dengan nilai positif rendah pada inti (2,8%). (Pembesaran asli 400x).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Penyebaran pagetoid		n (%)
	Ya (n=20)	Tidak (n=20)	
Usia Mean (SB)	57,80±15,52	54,80±14,63	
Kategori usia, n (%)			
< 40 tahun	2 (5,0)	3 (7,5)	5 (12,5)
≥ 40 tahun	18 (45,0)	17 (42,5)	35 (87,5)
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	10 (25,0)	10 (25,0)	20 (50,0)
Perempuan	10 (25,0)	10 (25,0)	20 (50,0)
Lokasi, n (%)			
Palpebra superior	15 (37,5)	12 (30,0)	27 (67,5)
Palpebra inferior	3 (7,5)	8 (20,0)	11 (27,5)
Superior + inferior	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (5,0)
Ukuran tumor, n (%)			
< 1 cm	5 (12,5)	1 (2,5)	6 (15,0)
≥ 1 cm	15 (37,5)	19 (47,5)	34 (85,0)
Asal jaringan, n (%)			
Operasi	18 (45,0)	15 (37,5)	33 (82,5)
Eksisi	1 (2,5)	4 (10,0)	5 (12,5)
Biopsi	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (5,0)
Batas sayatan, n (%)			
Bebas	7 (17,5)	8 (20,0)	15 (37,5)
Sangat dekat	2 (5,0)	1 (2,5)	3 (7,5)
Tidak bebas	6 (15,0)	3 (7,5)	9 (22,5)
Tidak dibuat	4 (10,0)	7 (17,5)	11 (27,5)
Tidak dinilai	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (5,0)
Pola infiltrative			
Lobular	2 (5,0)	4 (10,0)	6 (15,0)
Komedokarsinoma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papiler	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Solid	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (5,0)
Campuran	16 (40,0)	16 (40,0)	32 (80,0)
Diferensiasi, n (%)			
Baik	0 (0,0)	6 (15,0)	6 (15,0)
Sedang	15 (37,5)	13 (32,5)	28 (70,0)
Buruk	5 (12,5)	1 (2,5)	6 (15,0)
Kategori ekspresi Ki-67, n (%)			
< 25%	3 (7,5)	7 (17,5)	10 (25,0)
≥ 25%	17 (42,5)	13 (32,5)	30 (75,0)

**Ekspresi Ki-67 Berdasarkan ada tidaknya Penyebaran Pagetoid**

Uji statistik *t test* untuk menilai perbedaan ekspresi Ki-67 antara karsinoma sebasea palpebra dengan dan tanpa penyebaran pagetoid menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p=0,136$  (Tabel 2). Ekspresi Ki-67 pada penelitian ini menunjukkan kelompok dengan penyebaran pagetoid memiliki kecenderungan lebih tinggi dari kelompok tanpa penyebaran pagetoid walaupun secara statistik tidak bermakna.

Tabel 2. Perbedaan ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebasea palpebra dengan penyebaran pagetoid dibandingkan dengan tanpa penyebaran pagetoid.

Variabel	Penyebaran Pagetoid		p
	Ya	Tidak	
Ekspresi Ki-67	43,83±19,8	34,10±21,26	0,136

Uji *t test* tidak berpasangan.

**Ekspresi Ki-67 Berdasarkan Diferensiasi**

Uji statistik *Anova* untuk menilai perbedaan ekspresi Ki-67 antara karsinoma sebacea palpebra berdiferensiasi baik, sedang dan buruk menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p=0,396$  (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra berdiferensiasi baik, sedang dan buruk.

Variabel	Diferensiasi			P
	Baik	Sedang	Buruk	
Ekspresi Ki-67	34,07±28,79	41,83±19,96	30,50±12,31	0,396

Uji *Anova*

**DISKUSI**

Ekspresi Ki-67 berhubungan erat dengan proliferasi dan pertumbuhan sel, merupakan salah satu petanda proliferasi sel yang sering digunakan. Ekspresi Ki-67 dijadikan sebagai indikator prognostik dan diagnostik pada suatu tumor. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan *grading* dan *staging* tumor, angka kesintasan serta prognosis.<sup>12</sup> Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) Ki-67 dipakai sebagai indikator prognostik pada penelitian ini.

Ekspresi Ki-67 pada penelitian ini dinilai pada kelompok dengan penyebaran pagetoid dan tanpa penyebaran pagetoid, secara keseluruhan memiliki rentang nilai 2,8% sampai 88%. Kelompok dengan penyebaran pagetoid memiliki nilai mean 43,83% dan kelompok tanpa penyebaran pagetoid memiliki nilai mean 34,10%. Berdasarkan nilai di atas kelompok dengan penyebaran pagetoid memiliki ekspresi Ki-67 yang cenderung lebih tinggi dari kelompok tanpa penyebaran pagetoid.

Hal di atas memiliki perbedaan yang kecil dengan penelitian yang dilakukan Mulya *et al.*<sup>15</sup> yang mendapatkan rentang ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra antara 0,5% sampai 72% dengan nilai median 46,3%. Li *et al.*<sup>16</sup> dalam penelitiannya mendapatkan nilai ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra dengan rentang antara 10% sampai 78,18%.

Secara statistik ekspresi Ki-67 antara kelompok dengan penyebaran pagetoid dibandingkan kelompok tanpa penyebaran pagetoid tidak ada perbedaan bermakna ( $p=0,136$ ). Ekspresi Ki-67 dari karsinoma sebacea palpebra dengan penyebaran pagetoid dan tanpa penyebaran pagetoid pada penelitian sebelumnya

memang belum pernah dilakukan. Penelitian sebelumnya lebih menilai ekspresi Ki-67 secara umum pada karsinoma sebacea palpebra. Menurut Ansai *et al.*<sup>13</sup> indeks proliferasi Ki-67 pada karsinoma sebacea lebih tinggi dibandingkan dengan bukan karsinoma sebacea. Cabral *et al.*<sup>14</sup> menyatakan bahwa ekspresi Ki-67 meningkat pada karsinoma sebacea dibandingkan dengan lesi jinak sebacea. Penelitian Mulya *et al.*<sup>11</sup> menyatakan bahwa indeks Ki-67 karsinoma sebacea lebih tinggi dibandingkan karsinoma sel skuamosa (KSS) dan KSB di mata.

Semakin tinggi nilai ekspresi Ki-67 menunjukkan prognosis yang semakin buruk. Ekspresi Ki-67 walaupun secara statistik tidak bermakna, namun pada kelompok dengan penyebaran pagetoid memiliki kecenderungan nilai yang lebih tinggi dari kelompok tanpa penyebaran pagetoid. Hal ini sesuai dengan beberapa kepustakaan yang menyatakan bahwa karsinoma sebacea dengan penyebaran pagetoid memiliki prognosis yang lebih buruk dari karsinoma sebacea tanpa penyebaran pagetoid.<sup>5-7,9</sup> Prognosis berkaitan dengan progresivitas suatu tumor akibat dari proliferasi sel yang meningkat, hal ini dapat dilihat dengan ekspresi Ki-67 sebagai prognostikator.<sup>12</sup> Sangat disayangkan dalam penelitian ini tidak didapatkan data kesintasan pasien, sehingga tidak dapat menentukan prognosis pasien dengan valid.

Hasil uji statistik ekspresi Ki-67 yang tidak bermakna pada kelompok dengan penyebaran pagetoid dan tanpa penyebaran pagetoid, maka dilakukan uji statistik selanjutnya antara ekspresi Ki-67 dengan diferensiasi karsinoma sebacea palpebra. Hal ini dilakukan karena diduga diferensiasi lebih mungkin berhubungan dengan ekspresi Ki-67.

Karsinoma sebacea palpebra berdiferensiasi baik memiliki nilai mean 34,07%, diferensiasi sedang memiliki nilai mean 41,83%, dan diferensiasi buruk memiliki nilai mean 30,50%. Nilai ekspresi Ki-67 pada diferensiasi karsinoma sebacea palpebra penelitian ini tidak memiliki perbedaan dan kecenderungan naik dari diferensiasi baik sampai buruk, namun secara keseluruhan memiliki nilai mean yang tinggi ( $\geq 25\%$ ).

Ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra berdiferensiasi baik, sedang dan buruk tidak ada perbedaan bermakna secara statistik ( $p=0,396$ ) pada penelitian ini. Hal ini tidak

signifikan dengan penelitian yang dilakukan Rao *et al.*<sup>8</sup> bahwa diferensiasi buruk (60%) pada karsinoma sebacea palpebra memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang berdiferensiasi sedang (30%) dan baik (9%). Angka mortalitas yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang buruk, prognosis buruk berkaitan dengan nilai ekspresi Ki-67 yang tinggi.

Nilai ekspresi Ki-67 yang tinggi pada seluruh sampel penelitian ini mencapai 75%, sedangkan ekspresi Ki-67 yang rendah sebesar 25%. Ekspresi Ki-67 sebagian besar tinggi pada seluruh sampel penelitian ini dapat disebabkan karena sifat karsinoma sebacea yang sangat agresif.<sup>1,2,14</sup> Agresivitas suatu tumor berhubungan dengan proliferasi sel yang dapat ditentukan dengan jumlah mitosis pada pemeriksaan hematoksilin eosin dan melihat indeks proliferasi melalui pemeriksaan IHK menggunakan Ki-67. Telah diketahui bahwa Ki-67 terekspresi pada semua fase dalam siklus sel kecuali fase istirahat (G0) dan puncaknya pada fase mitosis.<sup>12</sup>

Ekspresi Ki-67 sebagai faktor prediktor prognosis karsinoma sebacea palpebra pada penelitian ini pada umumnya tinggi, namun tidak ada perbedaan antara kelompok dengan penyebaran pagetoid dan tanpa penyebaran pagetoid. Sama halnya dengan diferensiasi baik, sedang dan buruk tidak dapat dibedakan. Nilai ekspresi Ki-67 yang umumnya tinggi pada penelitian ini kemungkinan dapat diprediksi bahwa prognosis karsinoma sebacea palpebra pada umumnya buruk. Prognosis buruk dari karsinoma sebacea palpebra tidak hanya dipengaruhi oleh penyebaran pagetoid dan diferensiasi buruk saja, namun banyak faktor lain yang mempengaruhinya.

Rao *et al.*<sup>8</sup> menyatakan faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis buruk dari karsinoma sebacea palpebra adalah gejala lama (6 bulan), mengenai kedua palpebra superior dan inferior, ukuran tumor yang besar (lebih dari 10 mm), asal tumor yang multisentrik, pola infiltrasi yang tinggi, berdiferensiasi buruk, adanya invasi limfovaskuler, invasi orbita, invasi perineural, penyebaran pagetoid dan metastasis lokal atau jauh. Salah satu atau beberapa faktor di atas mungkin dapat mempengaruhi, sehingga nilai ekspresi Ki-67 tidak ada perbedaan di antara kedua kelompok penelitian ini.

Petanda IHK Ki-67 bukan merupakan satu-satunya parameter untuk menentukan prognosis pada penelitian ini. Reseptor androgen (RA) kemungkinan lebih berperan dalam penyebaran pagetoid, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mulay *et al.*<sup>11</sup> bahwa RA lebih spesifik dan terpercaya untuk mengidentifikasi penyebaran pagetoid. Penelitian lain yang dapat mendukung untuk penggunaan RA pada penelitian ini adalah yang dilakukan Amoli *et al.*<sup>17</sup> bahwa RA merupakan petanda yang spesifik untuk karsinoma sebacea terutama yang berdiferensiasi buruk

### **KESIMPULAN**

Ditemukan ekspresi tinggi Ki-67 pada karsinoma sebacea palpebra (75%). Ekspresi Ki-67 pada kelompok dengan penyebaran pagetoid cenderung lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa penyebaran pagetoid walaupun tidak berbeda bermakna secara statistik. Tidak ditemukan perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 pada karsinoma sebacea berdiferensiasi baik, sedang maupun buruk.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Shield CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50: 103-22.
2. Costea CF, Petraru D, Dumitrescu G, Sava A. Sebaceous carcinoma of the eyelid: anatomoclinical data. *Rom J Morphol Embryol.* 2013; 54: 665-8.
3. Ling MS, Silkiss RZ. Diagnosis and management of sebaceous carcinoma of the eyelid. *Ophtal P Onc.* 2013: 33-5.
4. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. AFIP atlas of tumor pathology: Tumors of the eye and ocular adnexa. Series 4<sup>th</sup>. Washington. ARP Press: 2006.
5. Kaliki S, Ayyar A, Ali MJ, Mishra DK, Naik MN. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid: clinicopathological features and outcome in Asian Indians. *Eye.* 2015; 29: 958-63.
6. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC Jr, Stefanyszyn M, Shields CL. Conjunctival epithelial involvement by eyelid sebaceous carcinoma. the 2003 J. Howard Stokes lecture. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005; 2: 92-6.

7. Kylo RL, Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma: review of the literature. *Dermatol Surg.* 2015; 41: 1-15.
8. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: a clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol.* 1982; 13: 113-22.
9. Chao A, Shields CL, Krema H, Shields JA. Outcome of patients with periocular sebaceous gland carcinoma with and without epithelial conjunctival epithelial involvement. *Ophthalmol.* 2001; 108: 1877-83.
10. Honavar SG, Shields CL, Maus M, Shields JA, Demirci H, Eagle RC. Primary intraepithelial sebaceous gland carcinoma of the palpebral conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:764-7.
11. Mulay K, White VA, Shah SJ, Honavar SG. Sebaceous carcinoma: clinicopathologic features and diagnostic role of immunohistochemistry (including androgen receptor). *Can J Ophthalmol.* 2014; 49: 326-32.
12. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki-67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep.* 2015; 11: 1566-72.
13. Ansai S, Koseki S, Hozumi Y, Kondo S, Aso K. Assessment of cellular proliferation of sebaceous neoplasms by AgNOR counts and immunohistochemical demonstrations of PCNA and Ki-67. *J Dermatol.* 1995; 22: 238-48.
14. Cabral ES, Aeurbach A, Killian JK, Barret TL, Cassarino DS. Distinction of benign sebaceous proliferations from sebaceous carcinomas by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol.* 2006; 28: 465-71.
15. Mulay K, Shah SJ, Aggarwal E, White VA, Honavar SG. Periocular sebaceous gland carcinoma: do androgen receptor (NR3C4) and nuclear survivin (BIRC5) have a prognostic significance?. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: e681-7.
16. Li B, Li N, Sun X, Xu X, Shi J, Li L, *et al.* Correlation of the expression of telomerase RNA with risk factors for recurrence of sebaceous gland carcinoma. *Graefers Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244: 480-4.
17. Amoli FA, Khoshnevis F, Haeri H, Jahanzad I, Pazira R, Shahsiah R. Comparative examination of androgen receptor reactivity for differential diagnosis of sebaceous carcinoma from squamous cell and basal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2010;134:22-6.