

Eksresi Imunositokimia *Hector Battifora Mesothelioma Cell-1* (HBME-1) pada Nodul Tiroid Diferensiasi Sel Folikel

Evi Darwin, Lisnawati, Benyamin Makes

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jakarta*

ABSTRAK

Latar belakang

Pemeriksaan sitologi biopsi aspirasi jarum halus (BAJaH) nodul tiroid sangat diperlukan sebagai pemeriksaan prabedah karena diagnosis sitologi yang akurat akan menjadi acuan klinisi dalam penatalaksanaan pasien. Terdapat gambaran sitomorfologik intermediet yang menyulitkan dalam menentukan lesi jinak atau lesi ganas, sehingga perlu dilakukan pulasan imunositokimia untuk meningkatkan akurasi diagnostik. HBME-1 telah banyak digunakan pada spesimen jaringan sebagai salah satu penanda karsinoma tiroid dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan imunositokimia HBME-1 pada spesimen BAJaH tiroid.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik uji diagnostik menggunakan desain potong lintang. Pemilihan sampel dengan cara konsekutif periode tahun 2010-2012 yang didiagnosis berdasarkan klasifikasi Bethesda 2007 mendapatkan 54 kasus sitologik BAJaH. Dilakukan pulasan imunositokimia HBME-1 diikuti dengan penilaian positivitas ekspresi dan dilanjutkan dengan penilaian sensitivitas, spesifisitas menggunakan diagnosis histopatologik sebagai baku emas. Uji statistik menggunakan SPSS 20 dengan uji *Fisher's exact*.

Hasil

Terdapat 43 dari 45 (96%) kasus karsinoma tiroid diferensiasi sel folikel menunjukkan HBME-1 positif dan hanya 1 dari 9 kasus jinak (11%) menunjukkan hasil positif. Terdapat hubungan yang bermakna antara positivitas HBME-1 dengan karsinoma tiroid diferensiasi sel folikel ($p < 0,001$).

Kesimpulan

Pulasan HBME-1 dapat membantu membedakan lesi jinak dan ganas tiroid diferensiasi sel folikel pada spesimen BAJaH dengan nilai sensitivitas 93% dan spesifisitas 89%. Nilai prediktif positif adalah 98%, nilai prediktif negatif adalah 73% dan akurasi diagnostik 93%.

Kata kunci: diferensiasi sel folikel, HBME-1, imunositokimia, nodul tiroid.

ABSTRACT

Background

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid nodules is necessary for preoperative screening because the accurate cytologic diagnosis used as a reference clinician in patient management. There is a picture of the intermediate cytomorphologic which is difficult within determine wethere the lesion is benign or malignant, so it needs immunocytochemistry to improve the accuracy. HBME-1 has been widely used in tissue specimens as a marker of thyroid carcinoma with high sensitivity and specificity. The aim of this study is to determine the diagnostic value of HBME-1 in thyroid FNAB specimens.

Methods

The descriptive analytic observasional study with a cross-sectional was conducted 54 cytologic specimens of thyroid nodule by consecutive manner. Sample were collected from 2010-2012 according of Bethesda classification 2007. All samples were subjected to HBME-1 stain. The assessment of sensitivity and specificity used histology diagnostic as the gold standard. Statistical test assessed by Fisher's exact test using SPSS 20.

Results

Forty three out of 45 (96%) cases of thyroid carcinoma follicular differentiation showed positive HBME-1 and only 1 of 9 (11%) cases of benign lessions was positive. There was a significant association between HBME-1 positivity with thyroid carcinoma follicular differentiation ($p < 0.001$).

Conclusion

HBME-1 staining could distinguish benign and malignant thyroid follicular cell differentiation lesions in FNAB specimens with sensitivity values of 93% and specificity of 89%. Positive predictive value was 98%, the negative predictive value was 73% and diagnostic accuracy was 93%.

Key words: follicular differentiation, HBME-1, immunocytochemistry, thyroid nodules.

PENDAHULUAN

Nodul tiroid biasanya berupa benjolan di leher depan yang pada umumnya ditemukan secara kebetulan oleh pasien atau dokter pada pemeriksaan klinik rutin. Di Amerika Serikat pada 1 dari 14 orang dewasa ditemukan nodul pada tiroid, yang diantaranya sekitar 5% merupakan nodul ganas yaitu karsinoma. Karsinoma kelenjar tiroid adalah neoplasia yang sering ditemukan di seluruh dunia. Sebuah survei yang disponsori oleh World Health Organization (WHO) tahun 2010 melaporkan bahwa sekitar 44 670 kasus baru dan 1690 orang meninggal disebabkan penyakit ini setiap tahun.¹⁻⁴ Di Indonesia sampai saat ini belum ada data epidemiologi nodul tiroid, sedangkan prevalensi keganasan tiroid menurut data dari Badan Registrasi Kanker (BRK) Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2008, menempati urutan ke-5 dari sepuluh keganasan tersering di Indonesia.⁵

Diagnosis nodul tiroid ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, radiologik dan histopatologik/sitopatologik. Diagnosis prabedah yang akurat sangat penting untuk menentukan penatalaksanaan klinik pada pasien. Sitologi biopsi aspirasi jarum halus (BAJaH) merupakan pemeriksaan yang efektif untuk membantu menilai apakah pembedahan diperlukan dalam penatalaksanaan nodul tiroid. Teknik BAJaH pada tiroid relatif mudah, cepat dan biaya relatif terjangkau serta komplikasi minimal.⁵⁻¹⁰

Prosedur biopsi aspirasi jarum halus (BAJaH) sudah sering dikerjakan sebagai pemeriksaan prabedah pada pasien dengan nodul tiroid, untuk mengidentifikasi lesi-lesi non neoplastik dan neoplasma tiroid serta membedakan neoplasma jinak atau ganas.⁶⁻¹⁰ Beberapa penelitian biopsi aspirasi jarum halus nodul tiroid dengan hasil sensitivitas berkisar antara 65-98%, spesifisitas 73-100% dan nilai prediktif positif 50-96%. Penelitian retrospektif Makës tahun 2007, melaporkan pemeriksaan sitologi BAJaH di Laboratorium Patologi Anatomi FKUI/RSCM menunjukkan sensitivitas 73,7%, spesifisitas 83,9% dan akurasi diagnostik 80,5%.⁸

Prosedur BAJaH juga mempunyai keterbatasan, bahkan pada spesimen dengan jumlah sel memadai kadang-kadang tidak dapat ditentukan lesi jinak atau ganas terutama lesi-lesi diferensiasi sel folikel dengan gambaran sitomorfologik intermediet. Pada kasus kategori intermediet perlu dilanjutkan pemeriksaan tam-

bahan yaitu pemeriksaan imunositokimia.¹¹⁻¹³ Pulasan imunohistokimia telah banyak diteliti pada spesimen jaringan untuk membantu menegakkan diagnosis tumor tiroid antara lain galectin-3, *Hector Battifora Mesothelioma cell-1* (HBME-1) dan CK-19 dengan nilai akurasi yang cukup tinggi, namun masih jarang pada spesimen sitologi.¹⁴⁻²⁶

Pada penelitian ini digunakan HBME-1 sebagai suatu pulasan yang dapat digunakan untuk meningkatkan akurasi diagnostik spesimen sitologi BAJaH nodul tiroid. *Hector Battifora Mesothelioma cell-1* (HBME-1) adalah antibodi yang diproduksi dari suspensi sel mesotelioma yang bereaksi dengan antigen yang tidak diketahui fungsinya pada permukaan membran sel mesotel (*unknown antigen*).¹⁴⁻¹⁷ HBME-1 menunjukkan imunoreaktif kuat terhadap karsinoma tiroid yang berasal dari epitel folikel tiroid yaitu karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikuler, sedangkan pada sel epitel tiroid normal, struma nodosa dan adenoma terpulsa lemah atau negatif.¹⁸⁻²⁷

Melalui penelitian ini akan dilakukan uji diagnostik untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas dan nilai prediktif positif, nilai prediktif negatif serta akurasi diagnostik pemeriksaan imunositokimia HBME-1 sebagai penanda yang membedakan lesi jinak dan ganas nodul tiroid diferensiasi sel folikel pada spesimen BAJaH, dengan menggunakan diagnosis histopatologik sebagai baku emas.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian menggunakan disain potong lintang, observasional analitik. Bahan penelitian ialah data rekam medik, formulir permintaan dan jawaban sitologik dan histopatologik, serta sediaan sitologi aspirasi jarum halus dengan pulasan Papanicolaou. Pemilihan sampel secara konsekutif periode 2010-2012 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu: kasus sitologi BAJaH nodul tiroid yang sudah mempunyai diagnosis histopatologik lesi tiroid diferensiasi sel folikel; slaid Papanicolaou dengan jumlah sel memadai sesuai kriteria Bethesda, yaitu: (1) jinak: bila aspirat mengandung sel folikel yang cukup dan tidak ditemukan tanda keganasan, (3) *Atypia of undetermined significance (AUS)/Follicular lesion of undetermined significance (FLUS)*: ditemukan sedikit/fokus sel epitel atipik pada spesimen, (4) neoplasma folikuler: selularitas sedang atau padat, sel folikel berkelompok/

bertumpuk, mikrofolikel dan sel-sel individual tersebar, (5) *suspicious*: ditemukan fokus-fokus gambaran neoplasma ganas tetapi secara kualitas dan kuantitas belum memenuhi kriteria diagnosis maligna dan (6) maligna: perubahan sitomorfologik menunjukkan keganasan yang nyata.⁹⁻¹⁰

Perwarnaan Imunositokimia

Sampel sitologi sediaan Papanicolaou diberi tanda dengan pensil *diamond* pada bagian belakang slaid pada area yang akan dipulas. Sediaan direndam dengan xilol 3-5 hari untuk menghilangkan Entelan®. Dilanjutkan prosedur pewarnaan imunositokimia dengan antibodi *mouse monoclonal* anti HBME-1 (Dako) 1/100. Kontrol positif dari negatif dari slaid blok parafin jaringan karsinoma papiler tiroid ikut disertakan setiap kali melakukan pulasan.

Penilaian intensitas pulasan pada membran dan sitoplasma sel tumor secara semikuantitatif dengan skala 0 sampai 3 yaitu: (0) tidak terwarnai, (1) lemah/warna samar <10%, (2) intensitas sedang dan (3) kuat membran dan sitoplasma terwarnai difus. Penilaian diterapkan pada setiap slaid, hasil pulasan positif adalah intensitas sedang (2) atau kuat (3) setidaknya pada 10% sel tumor.^{17,18,19} Penilaian dilakukan secara tersamar (*blind*), tanpa melihat diagnosis sitologik sampel dan histopatologik sebagai baku emas oleh dua peneliti. Validasi penilaian ekspresi HBME-1 dinilai dengan tes *inter-rater agreement*.

HASIL

Pada penelitian ini dijumpai sampel kasus sitologi biopsi aspirasi jarum halus lesi tiroid periode (2010-2012) yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dengan total sampel berjumlah 54 kasus. Subjek penelitian lebih banyak perempuan yaitu 47 kasus yang terdiri atas 8 (17%) lesi jinak dan 39 (83%) lesi ganas, dibandingkan pada laki-laki yaitu 7 kasus (13%) yang terdiri atas 1 kasus lesi jinak dan 6 kasus lesi ganas. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Diagnosis definitif histopatologik sebagai baku emas terdiri atas 9 kasus (16,7%) lesi jinak yaitu struma adenoma dan kasus 45 kasus (83%) kasus karsinoma difersiasi sel folikel tiroid (Tabel 2).

Tabel 1. Distribusi kasus sitologi Biopsi Aspirasi Jarum Halus lesi tiroid.

No	Variabel	Jumlah	Persentase (%)
1	Jenis kelamin		
	▪ Laki-laki	7	13,0
	▪ Perempuan	47	87,0
2	Kelompok usia (rentang usia 23-63 tahun)		
	▪ < 40 tahun	14	25,9
	▪ ≥ 40 tahun	40	74,1
3	Diagnosis Sitomorfologik		
	▪ Lesi jinak (lesi folikel)	7	12,9
	▪ <i>Atypia of undetermined significance (AUS)</i>	11	20,4
	▪ Neoplasma folikuler	3	5,6
	▪ <i>Suspicious</i> (curiga ganas)	20	37,0
	▪ Maligna (karsinoma)	13	24,1

Tabel 2. Distribusi diagnosis sitologi terhadap diagnosis histopatologik.

Diagnosis sitologik	Diagnosis histopatologik					Total
	Struma	KPT	KPTVF	Karsinoma anaplastik	Karsinoma sel hurthell	
Jinak	4	0	3	0	0	7
AUS	3	4	4	0	0	11
Neoplasma folikuler	0	3	0	0	0	3
Mencurigakan keganasan	2	11	5	1	1	20
Ganas	0	12	1	0	0	13
Total (%)	9(16,7)	30(55,6)	13(24,1)	1(1,9)	1(1,9)	54(100)

AUS: *atypical undetermined significance* (sel atipik), *suspicious* (inkonklusif curiga ganas), struma adenomatos, KPTVF: karsinoma papiler tiroid varian folikuler, KPT: karsinoma papiler tiroid.

Eksresi HBME-1

Hasil pewarnaan imunositokimia HBME-1 pada sediaan biopsi aspirasi jarum halus menunjukkan hasil positif pada membran dan sitoplasma sel tumor pada 43 kasus (79,6%) yang terdiri atas 19 kasus (34,2%) intensitas kuat dan 24 kasus (44,4%) intensitas sedang. Sebelas kasus (20,4%) menunjukkan hasil negatif/intensitas lemah. Pulasan imunositokimia HBME-1 menunjukkan ekspresi positif pada 100% (13/13) kasus karsinoma (maligna), 85% (17/20) kasus curiga keganasan (*suspicious*), 100% (3/3) kasus neoplasma folikuler, 81,8% (9/11) kasus AUS dan 1 pada kasus jinak.

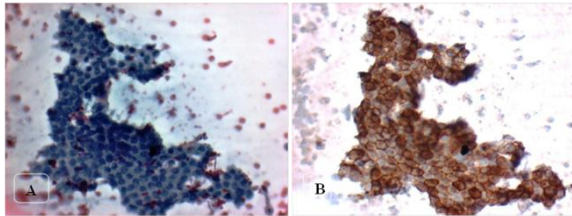
Distribusi ekspresi HBME-1 terhadap diagnosis histopatologik didapatkan 42 dari 45 (93,3%) kasus karsinoma (30 KPT, 11 KPTVF, 1 karsinoma sel Hürthle) yang menunjukkan hasil ekspresi HBME1 positif (sitomorfologik: 1 kasus jinak, 8 kasus AUS, 3 kasus Neoplasma foli-

kuler, 17 kasus mencurigakan keganasan dan 13 kasus ganas dan 88.9% (8/9) dari kasus lesi jinak (struma) menunjukkan hasil negatif (sitomorfologik: 4 kasus jinak, 2 kasus AUS, 2 kasus mencurigakan keganasan). Terdapat 3 kasus ganas yang menunjukkan ekspresi HBME-1 negatif yaitu 2 kasus KPTVF dan 1 kasus karsinoma anaplastik (Tabel 3).

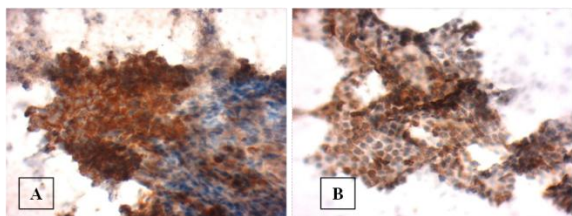
Tabel 3. Distribusi ekspresi HBME1 pada diagnosis histopatologi.

Ekspresi HBME1 pada sitologi	Diagnosis histopatologi					Total
	Jinak Stru- ma	Ganas				
		KPT	KPTVF	KAT	KSH	
Negatif	8	0	2	1	0	11
Positif	1	30	11	0	1	43
		30	13	1	1	
Total (%)	9 (16,7)	45 (83,3)				54

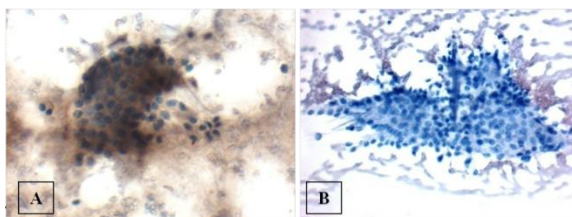
KPT: karsinoma papiler tiroid, KPTVF: karsinoma papiler tiroid varian folikuler, KAT: karsinoma anaplastik tiroid, KSH: karsinoma sel Hürthle.



Gambar 1. A. Sitologik karsinoma papiler tiroid (pulasan Papanicolaou 400x); B. Ekspresi HBME-1 positif (intensitas kuat) di membran dan sitoplasma sel (400x). Diagnosis histopatologik karsinoma papiler tiroid.



Gambar 2. Sitologik *Suspicious*: A. Ekspresi HBME-1 positif dengan intensitas kuat pada membran dan sitoplasma (400x); Diagnosis histopatologik karsinoma sel Hürthle. B. Ekspresi HBME-1 positif dengan intensitas sedang pada membran dan sitoplasma (400x); Diagnosis histopatologik karsinoma papiler tiroid varian folikuler.



Gambar 3. A. Diagnosis sitologik AUS, ekspresi HBME-1 negatif (intensitas lemah/samar). B. Sitologik lesi jinak, ekspresi HBME-1 negatif/tidak terwarnai (400x). Diagnosis histopatologik struma adenomatosa.

Analisis ekspresi imunositokimia HBME-1 dengan diagnosis lesi tiroid.

Analisis perbedaan ekspresi HBME-1 pada lesi jinak dan ganas berdasarkan positivitas dengan menggunakan uji *Fisher's exact*, menunjukkan hubungan yang bermakna ($p < 0,001$). Hasil penelitian ini menunjukkan pulasan imunositokimia HBME-1 sebagai penanda lesi jinak dan ganas nodul tiroid diferensiasi sel folikel dengan nilai sensitivitas 93% dan spesifisitas 89%. Nilai prediktif positif adalah 98% dan nilai prediktif negatif adalah 73% serta akurasi diagnostik 93%.

Interrater agreement antar 2 pengamat

Penilaian ekspresi HBME-1 antar 2 pengamat menunjukkan kesuaian baik dengan nilai $\kappa = 0,823$.

DISKUSI

Pada penelitian ini kami menilai ekspresi HBME-1 pada 54 kasus sediaan sitologi aspirasi jarum halus yang memiliki data diagnosis histopatologik sebagai baku emas. Sampel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, tidak mewakili seluruh distribusi kasus karsinoma tiroid yang didiagnosis di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM, melainkan kasus dibatasi pada diagnosis histopatologi nodul tiroid diferensiasi sel folikel yaitu nodul folikel jinak dan ganas. Berdasarkan data dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pemeriksaan BAJaH nodul tiroid menempati urutan kedua setelah pemeriksaan sitologik serviks, dengan rerata 413 kasus pertahun (tahun 2006-2010).

Karsinoma tiroid merupakan keganasan tersering pada endokrin yaitu sekitar 90% dari seluruh keganasan pada sistem endokrin. Lebih dari 95% berasal dari sel epitel folikel tiroid seperti karsinoma papiler tiroid, karsinoma folikuler dan karsinoma anaplastik, dan hanya sekitar 3% berasal dari sel C parafolikuler yaitu karsinoma meduler. Insiden

karsinoma tiroid bervariasi di seluruh dunia tergantung dari asupan yodium, beberapa dekade terakhir di beberapa negara ditemukan meningkat dan menjadi penyebab utama morbiditas pada perempuan premenopause.

Secara keseluruhan karsinoma tiroid primer jarang pada anak-anak, lebih sering ditemukan pada usia dewasa muda pada dekade ke-3. Penderita karsinoma papiler tiroid rerata usia 40-50 tahun, karsinoma folikuler tiroid usia 50-an dan karsinoma meduler rerata usia 60-an. Subjek penelitian ini dijumpai usia penderita karsinoma papiler tiroid dan variannya sesuai dengan kepustakaan, yaitu sebagian besar berusia lebih dari 40 tahun; lebih banyak dijumpai pada perempuan yaitu 39 kasus dibandingkan 6 kasus pada laki-laki dengan perbandingan perempuan dibanding laki-laki 6,5:1, lebih tinggi dari kepustakaan yang menyatakan bahwa karsinoma tiroid lebih banyak dialami perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki 3:1.¹⁻⁴ Data BRK Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia pada tahun 2008 penderita karsinoma tiroid lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki dengan perbandingan 4,1 : 1.⁵

Menurut kepustakaan karsinoma tiroid dalam perkembangannya melibatkan interaksi antara predisposisi faktor genetik, faktor hormonal dan faktor risiko lingkungan serta adanya paparan radiasi juga dapat sebagai pemicu.^{1,28} Namun kelemahan dari penelitian retrospektif adalah ketidaklengkapan data subjek penelitian seperti tidak lengkapnya data riwayat keluarga, lingkungan tempat tinggal dan riwayat paparan radiasi.²⁹

Beberapa keterbatasan pemeriksaan sitologi aspirasi dalam menegakkan diagnosis antara lain adalah: gambaran arsitektur histologi hilang pada sampel aspirasi yang terbatas sehingga diagnosis tidak mungkin berdasarkan kriteria diagnosis histopatologik, diagnosis dibuat harus mengetahui keterangan klinik pasien, adanya ketidaklengkapan dan kesalahan keterangan klinik dapat menyulitkan dalam menegakkan diagnosis sitologik. Pemeriksaan fisik juga berperan sebagai pengarah untuk menegakkan diagnosis sitologik.²⁹ Kelemahan dalam penelitian ini antara lain, data sekunder sebagian tidak disertai keterangan klinis yang lengkap, jumlah sampel kurang memadai dan sebagian pada kategori AUS jumlah sel sangat

terbatas. Sampel sitologik tidak mewakili seluruh distribusi kasus sitologik yang diperiksa di laboratorium sitologik FKUI/RSCM, karena pemilihan subjek penelitian dibatasi pada kasus sitologik yang sudah mempunyai diagnosis histopatologik karsinoma tiroid diferensiasi sel folikel.

Jumlah subjek lesi tiroid terdiri atas 45 kasus ganas (83,3%) dan hanya 9 kasus jinak (16,7%). Jumlah kasus jinak sedikit dijumpai, hal ini disebabkan kasus-kasus diagnosis sitologik lesi jinak tiroid pada umumnya tidak dilakukan pembedahan. Dari data RSCM sebagai rumah sakit pusat rujukan nasional sehingga kasus-kasus yang dilakukan pembedahan merupakan kasus rujukan yaitu sekitar 70-75% merupakan lesi ganas. Selain itu sesuai rekomendasi Bethesda lesi jinak bukan indikasi untuk pembedahan. Beberapa penelitian melaporkan kategori jinak yang dioperasi <10%.⁷

Prosedur pewarnaan imunositokimia yang dilakukan dengan cara memulas kembali slaid yang sebelumnya dipulas dengan pulasan Papanicolaou. Slaid Papanicolaou dipilih karena menggunakan fiksasi alkohol 96%, yang baik untuk mengawetkan antigen.²⁹ Pewarnaan positif terlihat pada membran dan sitoplasma sel epitel folikel ganas. Antibodi HBME-1 menunjukkan ekspresi positif kuat pada karsinoma tiroid diferensiasi sel folikel yang berdiferensiasi baik. Sampai saat ini belum ada hasil penelitian yang melaporkan peran antibodi tersebut dalam karsinogenesis.¹⁵⁻¹⁷

Berbagai penelitian dilakukan pada spesimen jaringan nodul tiroid untuk mengetahui reaksi antibodi HBME-1 antara lain, Miettinen *et al* melaporkan bahwa pada 145 kasus karsinoma menunjukkan hasil HBME-1 positif.¹⁶ Casey *et al* melakukan penelitian untuk mengetahui ekspresi HBME-1 pada 30 kasus karsinoma papiler tiroid dan hiperplasia papiler tiroid dengan hasil menunjukkan positif pada semua karsinoma papiler tiroid dan hanya satu pada kasus hiperplasia papiler tiroid.³⁰ Hasil yang sama didapat pada penelitian ini HBME-1 positif pada seluruh (30 kasus) karsinoma papiler tiroid dan satu dari 9 kasus struma adenomatosa (lesi folikel jinak) menunjukkan hasil positif dengan intensitas sedang. Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa pada kasus tumor folikel jinak tanpa gambaran atipia menunjukkan hasil positif 5-10%.^{21,27,32}

Hasil negatif juga didapatkan pada 2 kasus dengan diagnosis sitologi adalah lesi jinak (struma adenomatosa) sedangkan diagnosis histopatologik pada jaringan pasca-bedah adalah karsinoma papiler tiroid varian folikuler dan solid dan struma adenomatosa dengan fokus karsinoma tiroid varian folikuler. Pada lesi kecil/fokus prosedur aspirasi tanpa bantuan USG sulit untuk mendapat sel tumor. Selain itu didapatkan satu kasus tumor ganas yakni karsinoma anaplastik yang menunjukkan hasil pulasan negatif. Antibodi HBME-1 imunoreaktif pada karsinoma sel folikel berdiferensiasi baik sedangkan pada karsinoma berdiferensiasi buruk dan karsinoma anaplastik tidak menunjukkan ekspresi positif atau lemah.¹⁵⁻¹⁷ Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa HBME-1 menunjukkan hasil positif sekitar 65% pada spesimen dengan gambaran karsinoma sel Hürthle.^{21,27,32}

Imunositokimia masih baru penerapannya pada spesimen sitologi BAJaH nodul tiroid, digunakan terutama untuk mendiagnosis neoplasma diferensiasi folikel pada kategori intermediet (neoplasma folikuler, *AUS* dan *suspicious*). Kategori sitologik intermediet berjumlah sekitar 10-25% dari seluruh kasus dan merupakan masalah dalam menentukan penatalaksanaan.¹⁰⁻¹⁴ Dijumpai 63% (34/54) kasus yang termasuk dalam kategori intermediet (*AUS*, neoplasma folikuler dan *suspicious*), delapan puluh lima persen kasus merupakan lesi ganas pada pemeriksaan histopatologik yaitu karsinoma papiler tiroid, karsinoma papiler varian folikuler dan karsinoma sel Hürthle. Pada kasus-kasus lesi ganas tersebut 96% (28/29) kasus menunjukkan ekspresi HBME-1 positif. Hal ini menunjukkan imunositokimia HBME-1 dapat berperan sebagai penunjang diagnostik morfologik membantu membedakan karsinoma tiroid diferensiasi sel folikel dengan folikel hiperplasia pada spesimen dengan sitomorfologik intermediet.

Hasil penelitian ini menunjukkan pemeriksaan imunositokimia HBME-1 dapat membantu membedakan lesi jinak dari lesi ganas nodul tiroid diferensiasi folikuler dengan nilai sensitivitas 93%, spesifisitas 89%, nilai prediktif positif 98 % dan nilai prediktif negatif 73%, serta akurasi diagnostik 93%. Sampel sebagian besar (83,3%) merupakan kasus lesi ganas karsinoma tiroid diferensiasi sel folikel sehingga didapat nilai sensitivitas yang tinggi. Hasil penelitian ini relatif

mirip dengan penelitian yang dilakukan Saggiorato *et al* pada spesimen BAJaH nodul tiroid yang menunjukkan bahwa HBME-1 sebagai penanda membedakan lesi jinak dari lesi ganas diferensiasi folikuler dengan nilai sensitivitas 80%, spesifisitas 96%, nilai prediktif positif 96,7%, dan akurasi diagnostik 86,4%.¹⁸ Beberapa penulis menyatakan pemeriksaan HBME-1 dapat digunakan sebagai tambahan dalam penilaian lesi tiroid pada spesimen BAJaH.^{18,31} Untuk mendapatkan diagnostik yang optimal dengan akurasi lebih dari 90%, beberapa studi melaporkan dengan menggunakan panel antibodi galectin-3, HBME-1 dan CK-19 pada spesimen BAJaH berbasis cairan.^{18,20,34}

KESIMPULAN

Didapatkan perbedaan ekspresi HBME-1 lesi jinak dengan ganas nodul tiroid diferensiasi sel folikel pada spesimen biopsi aspirasi jarum halus (BAJaH). Pewarnaan imunositokimia HBME-1 dapat membantu membedakan lesi jinak dan ganas dengan nilai sensitivitas 93%, spesifisitas 89%, nilai prediktif positif 98%, nilai prediktif negatif 73% serta akurasi diagnostik 93%.

DAFTAR PUSTAKA.

1. Nikiforov YE. Thyroid tumors: classification and general considerations. In Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR eds. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid*. 2009; 11: 1215-23.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *Cancer J Clin*. 2010; 60: 227-300.
4. DeLellis R, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumour: introduction. In DeLellis R, Lloyd R, Heitz PU, Eng C eds. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
5. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2008: data histopatologik. In Direktorat Jendral Pelayanan Medik

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia ed. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2008.
6. Yeoh GPS, Chan KW. The diagnostic value of fine-needle aspiration cytology in the assessment of thyroid nodules: a retrospective 5-year analysis. *Hk Med J.* 1999; 5: 140-4.
 7. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assesment and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36: 707-35.
 8. Makes B. Accuracy of frozen-section combined with imprint and fine needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *Med J Indones.* 2007; 16: 89-93.
 9. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132: 658-63.
 10. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol.* 2011; 55: 4-12.
 11. Layfield LJ, Cibas AS, Gharib Hossein, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology current status. *Cancer J Clin.* 2009; 59: 99-110.
 12. Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattuzzi A, Marini G, *et al.* Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res.* 2001: 1-8.
 13. Rossi ED, Zannoni GF, Moncelsi S, Stigliano E, Santeusano G, Lombardi CP, *et al.* Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of thyroid gland. *J Endocr.* 2007; 3: 1-4.
 14. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 359-71.
 15. Battifora H, McCaughey WTE. Tumors of the serous membranes. 3rd ed. Washington D.C: American Registry of Pathology; 1995.
 16. Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch.* 1996; 429: 213-9.
 17. de Micco C, Savchenko V, Giorgi R, Sebag F, Hendry J-F. Utility of malignancy markers in fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of hector battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *British J Cancer.* 2008; 98: 818-23.
 18. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, *et al.* Characterization of thyroid follicular neoplasms in fine needle aspiration specimens using a panel of immunohistochemical markers; a proposal for clinical application. *Endocr-Relat Cancer.* 2005; 12: 305-17.
 19. Panayiotou KP, Mygdakos N, Baglou K, Kiziridou A, Chrissoulidou A and Destouni C. The immunocytochemistry is a valuable tool in the diagnostic of papillary thyroid carcinoma in FNA's using liquid-based cytology. *J Oncol.* 2010: 1-5.
 20. Nga ME, Lim GS, Soh CH, Kusumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytol.* 2008; 36: 550-5.
 21. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen TY. Dianosis usefulness of HBME1, Galectin-3, CK-19 and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions wuth questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126: 700-8.
 22. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein ALA. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol.* 2006; 19: 1631-7.
 23. Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LVM, Metzke K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathol.* 2005; 47: 391-401.
 24. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y *et al.* HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocrine J.* 2002; 50: 173-7.
 25. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, *et al.* HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether in can be used a marker to diagnose follicular carcinoma. *Histopathol.* 2005; 25: 179-82.
 26. Hafez AM, Sheta YS, Mursy M. Accuracy of HBME-1 as an immunohistochemical marker differentiating benign from malignant

- follicular thyroid nodules. *British J Sci.* 2012; 6: 8-17.
27. Papotti M, Rodriguez J, De Pompa P, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol.* 2005; 18: 541-6.
 28. Eberhardt NL, Grebe SKG, Mever B, Reddi HV. The role of the PAX8/PPAR gamma fusion oncogene in pathogenesis of follicular thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 32: 50-6.
 29. Hadju SI, Melamed MR. Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. *Acta Cytol.* 1984; 28: 337-45.
 30. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3, and HBME-1. *Endocr Pathol.* 2003; 14: 55-60.
 31. Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C, Mule A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer* 2005; 105: 87-95.
 32. Prasad L, Pellegata S, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle A and Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol.* 2008; 18: 48-57.
 33. Rossi ED, Raffaelli M, Miraglia A, Lombardi C, Vecchio F and Fadda G. Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *Histopathol.* 2006; 7: 795-800.
 34. Matos LL, Giglio ABD, Matsubayashi CO, Farah ML, Giglio AD, Pinhal AS. Expression of CK-19, Galectin-3 and HBME-1 in the differentiatio of thyroid lessons: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diag Pathol.* 2012; 7: 1-11.