

Analisis Peran p53 pada Astrositoma Difus dan Astrositosis: Studi Diagnostik

Eka Susanto, Esti DS Soetrisno, Nurjati C Siregar, Ening Krisnuhoni, Primariadewi Rustamadji

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang

Astrositoma difus (WHO *grade* II) merupakan tumor astrositik yang paling sering ditemukan di FKUI/ RSCM. Tumor ini merupakan tumor invasif, potensial agresif, dan dapat bertransformasi menjadi astrositoma derajat tinggi. Pada praktik sehari-hari, diagnosis astrositoma difus kadang-kadang sulit ditegakkan hanya dengan gambaran histopatologik. Hal ini terutama disebabkan karena astrositoma difus sukar dibedakan dengan astrositosis, apalagi bila ukuran spesimen biopsi sangat kecil. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mutasi gen TP53 sering ditemukan pada astrositoma difus. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pulasan imunohistokimia p53 dalam membedakan astrositoma difus (WHO *grade* II) dengan astrositosis.

Metode

Studi diagnostik dilakukan pada 20 kasus astrositoma difus dan 20 kasus lesi astrositosis dengan baku emas pemeriksaan histopatologi. Penilaian histopatologi dan ekspresi p53 dinilai secara tersamar. Pulasan imunohistokimia dinyatakan dalam skor, yaitu positif bila inti astrosit terwarnai coklat tua. Hasil penilaian ekspresi pulasan p53 dimasukkan ke dalam Tabel 2x2 untuk dihitung nilai diagnostiknya.

Hasil

Protein p53 tereksprei kuat pada 13 kasus astrositoma difus dan 1 kasus astrositosis karena peradangan. Dengan demikian didapatkan sensitivitas 65% dan spesifisitas 95%. Terdapat 2 kasus astrositosis yang positif kuat pada endotel dan makrofag. Ekspresi lemah dan sedang tidak terbatas pada astrositoma difus, namun dijumpai pula pada kasus astrositosis.

Kesimpulan

Pada penelitian ini di dapatkan spesifisitas yang cukup tinggi, namun sensitivitas masih rendah. Ekspresi p53 tidak terbatas pada astrosit neoplastik, tapi juga dijumpai pada astrosit reaktif dan sel selain astrosit. Oleh karena itu diperlukan kehati-hatian dalam interpretasi ekspresi p53.

Kata kunci: astrositoma difus, astrositosis, imunohistokimia, p53.

ABSTRACT

Background

Diffuse astrocytoma (WHO *grade* II) is the most common astrocytic tumor in FMUI/ CMH. This tumor is an invasive, potentially aggressive, and can be transformed into high grade astrocytoma. In daily practice, diagnosis of diffuse astrocytoma can be difficult to established with morphology alone. This is because of similar clinical, radiological, and morphology with its mimics, especially astrocytosis. This situation become more complicated with small biopsies. Previous studies showed that diffuse astrocytoma often harbor TP53 gene mutation. The aim of this study is to analyze p53 to distinguish diffuse astrocytoma and astrocytosis.

Methods

In this study we assessed the immunoreactivity of 20 diffuse astrocytomas cases and 20 astrocytosis lesions with p53 monoclonal antibody clon DO-7, Novocastra™. The diagnostic test then performed with histopathology as gold standard. Histopathology and p53 staining were done independently. Only dark brown nuclear staining were scored positive. We establish 2x2 table and calculate the diagnostic values.

Results

Thirteen diffuse astrocytomas and one lesion with astrocytosis are strongly immunoreactive to p53 antibody. Two cases of astrocytosis showed positivity on macrophages and vascular endothelial cells. Weak and moderate staining intensity were observed in astrocytosis. The sensitivity is 65% and specificity 95%.

Conclusion

The diagnostic values of p53 immunohistochemistry alone were limited regarding to low sensitivity despite of high specificity. The assessment of p53 positivity must be carefully established since the immunoreactivity were not limited to neoplastic astrocytes but also by reactive astrocytes and other cells.

Key words: astrocytosis, diffuse astrocytoma, immunohistochemistry, p53.

PENDAHULUAN

Astrositoma merupakan tumor neuroepitelial tersering yang dijumpai pada sistem saraf pusat. Astrositoma difus (WHO *grade* II) menempati urutan kedua terbanyak di Amerika Serikat dalam kelompok tumor astrositik.¹

Astrositoma difus tumbuh invasif, infiltratif ke jaringan sekitarnya, bersifat agresif, dan dapat bertransformasi menjadi tumor *grade* III atau IV.^{2,3} Namun diagnosis lesi tersebut sukar ditegakkan, karena gambaran morfologiknya kurang meyakinkan dan hasil biopsi stereotaktik menghasilkan ukuran spesimen yang sangat kecil, sehingga terapi tertunda.^{4,5}

Diagnosis banding lesi tersebut adalah astrositosis karena astrositoma difus dapat menunjukkan selularitas mirip astrositosis ringan dan/atau astrositosis florid.^{4,5}

Pemeriksaan astrositoma difus dan astrositosis dapat dilakukan dengan menggunakan: a. Imunohistokimia penanda tumor, seperti *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), penanda proliferasi (Ki-67), *isocitrate dehydrogenase 1* (IDH1), dan p53;^{4,5} b. *Polymerase chain reaction* (PCR); c. *Fluorescence in-situ hybridization* (FISH).⁴⁻⁶

Mutasi gen IDH1 dan IDH2 sering ditemukan pada glioma derajat rendah.^{7,8} Pada astrositoma difus, mutasi gen IDH1 mencapai 88%.⁹ Di samping itu, mutasi p53 ditemukan pada 60% astrositoma difus¹⁰; dan p53 *wild type* ditemukan pada astrositoma difus, astrositosis, serta *progressive multifocal leucoencephalopathy* (PML).^{5,11,12}

Karena pemeriksaan astrositoma difus dan astrositosis masih kurang jelas, maka penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pulasan imunohistokimia p53 pada astrositoma difus (WHO *grade* II) dan astrositosis.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah potong lintang analitik. Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus perkiraan besar sampel untuk studi diagnostik. Pemilihan sampel dilakukan secara konsekutif pada periode 2009-2013 yang memenuhi kriteria inklusi berupa: kasus astrositoma difus dan lesi dengan astrositosis yang didiagnosis secara histopatologik di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM; dan tersedia blok parafin yang memadai untuk dilakukan pulasan imunohistokimia. Dikelompokkan 20 kasus astrositoma difus dan 20 lesi dengan

astrositosis (8 kasus infeksi, 1 kasus penyakit myelin, 1 kasus infark, 1 kasus perdarahan, 7 kasus anak sebar karsinoma, 1 kasus anak sebar limfoma malignum non-Hodgkin, dan 1 kasus kondrosarkoma mesenkimal).

Pulasan imunohistokimia p53 dilakukan dengan metode *avidin-biotin complex* (ABC) sesuai protokol. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4 µm dan ditempelkan pada slaid berlapis poly-L-lysine. Slaid untuk kontrol positif (jaringan karsinoma kolorektal) dan kontrol negatif disertakan dalam proses pemu-lasan. *Antigen retrieval* dilakukan dengan menggunakan larutan penyangga Tris EDTA (pH 9.0) di *microwave*. Antibodi primer yang digunakan adalah antibodi monoklonal terhadap protein p53 klon DO-7, NovocastraTM dengan pengenceran 1:100.

Penilaian pulasan p53 dilakukan secara tersamar oleh peneliti yang tidak mengetahui diagnosis histopatologik. Penilaian dilakukan pada inti astrosit berupa intensitas pulasan *chromogen* yang digolongkan sebagai negatif, positif lemah-sedang, dan positif kuat. Negatif bila inti astrosit tidak terwarnai, positif lemah-sedang bila terwarnai coklat pucat hingga sedang, dan positif kuat bila terwarnai coklat gelap/tua.

Pada penilaian akhir, skor positif hanya akan diberikan pada inti astrosit yang terpulas coklat tua/gelap. Kemudian dihitung persentase sel yang positif kuat. Positivitas pada sel selain astrosit dan pada sitoplasma tetap diamati dan dicatat. Jumlah astrosit yang dinilai adalah 200 per kasus. Masing-masing kategori (negatif, positif lemah-sedang, positif kuat) dikelompokkan dan dihitung menggunakan perangkat lunak *Image J*. Data imunoreaktivitas dimasukkan ke dalam Tabel 2x2 untuk dihitung nilai diagnostiknya.

HASIL

Rerata usia kelompok astrositoma difus adalah 30,1 tahun dan rerata usia kelompok astrositosis adalah 35,8 tahun. Jumlah sampel laki-laki pada kelompok astrositoma difus 14 (70%) dan 6 perempuan (30%), sedangkan pada kelompok astrositosis 8 laki-laki (40%) dan 12 perempuan (60%). Pada kelompok astrositoma difus ditemukan lokasi tumor pada korteks serebri sebanyak 14 kasus dan serebelum sebanyak 6 kasus. Lokasi tumor pada korteks serebri bervariasi, yaitu regio frontal 4 kasus (20%),

frontoparietal 2 kasus (10%), parietal 2 kasus (10%), parieto-okspital 2 kasus (10%), temporo-parietal 2 kasus (10%), dan 2 kasus lainnya (10%) hanya menyebutkan serebri. Karakteristik umum subyek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil diagnosis histopatologik sediaan H&E dari pemeriksaan ulang yang dilakukan pada seluruh kasus sama dengan diagnosis sebelumnya. Pada 20 kasus astrojitoma difus terdapat 19 kasus (95%) dengan tipe campuran, yaitu campuran antara tipe fibriler, protoplasmik, dan gemistositik. Hanya 1 kasus (5%) yang merupakan tipe protoplasmik. Gambaran morfologik astrojitoma difus dan lesi dengan astrojitosis dapat dilihat pada Gambar 1 sampai 4.

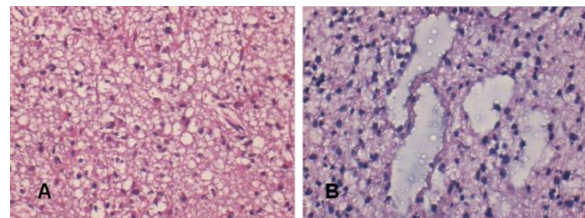
Penyebab astrojitosis pada kelompok lesi dengan astrojitosis yang diteliti terdiri atas 11 kasus non-neoplastik dan 9 kasus neoplastik. Penyebab non-neoplastik tersering adalah infeksi/peradangan 8 kasus (40%). Penyebab lainnya adalah penyakit myelin, infark, dan perdarahan masing-masing 1 kasus (5%). Pada kelompok neoplastik, penyebab tersering adalah anak sebar karsinoma 7 kasus (35%), kemudian anak sebar limfoma malignum non-Hodkin dan kondrosarkoma mesenkimal *grade 3* masing-masing 1 kasus (5%). Karakteristik umum subyek penelitian kelompok astrojitosis dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian dan IHK p53 kelompok astrojitoma difus.

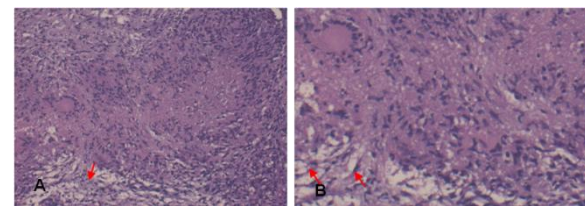
No	Variabel	Jumlah	%
1	Jenis kelamin		
	Laki-laki	14	70
	Perempuan	6	30
2	Usia (tahun)		
	0-10	4	20
	10-20	1	5
	20-30	4	20
	30-40	5	25
	40-50	4	20
	50-60	2	10
	Rentang (3-52)		
	Rata-rata (30,1)		
	3	Lokasi	
Frontal		4	20
Parietal		2	10
Frontoparietal		2	10
Temporoparietal		2	10
Parietookspital		2	10
Serebri		2	10
Serebelum		6	30
4		Diagnosis histopatologi	
	Astrojitoma campuran	19	95
	Astrojitoma protoplasmik	1	5
5	Hasil imunohistokimia p53		
	Positif	13	65
	Negatif	7	35

Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian dan IHK p53 pada lesi dengan astrojitosis.

No	Variabel	Jumlah	%
1	Jenis kelamin		
	Laki-laki	8	40
	Perempuan	12	60
2	Usia (tahun)		
	0-10	3	15
	10-20	2	10
	20-30	2	10
	30-40	4	20
	40-50	3	15
	50-60	2	10
	60-70	4	20
	Rentang (0,1-66)		
	Rata-rata (35,8)		
3	Lokasi		
	Frontal	3	15
	Parietal	3	15
	Frontoparietal	1	5
	Temporal	1	5
	Parietookspital	2	10
	Okspital	1	5
	Serebri	5	25
	Dinding ventrikel	1	5
	Serebelum	3	15
4	Diagnosis histopatologi		
	Infeksi/ peradangan	8	40
	Anak sebar karsinoma	7	35
	Penyakit myelin	1	5
	Infark	1	5
	Perdarahan	1	5
	Anak sebar limfoma malignum non-Hodkin	1	5
Kondrosarkoma mesenkimal <i>grade 3</i>	1	5	
5	Hasil imunohistokimia p53		
	Positif	1	5
	Negatif	19	95

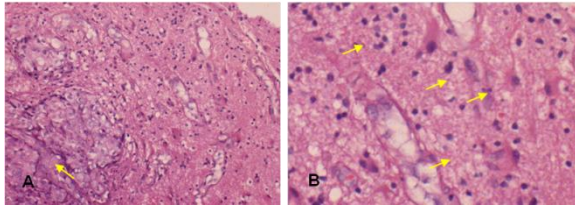


Gambar 1. Gambaran morfologik yang dijumpai pada sampel penelitian. A. Astrojitoma difus (WHO *grade II*) campuran tipe fibriler dan gemistositik (H&E, 400x). B. Astrojitoma difus (WHO *grade II*) campuran tipe protoplasmik dan fibriler (H&E, 400x).

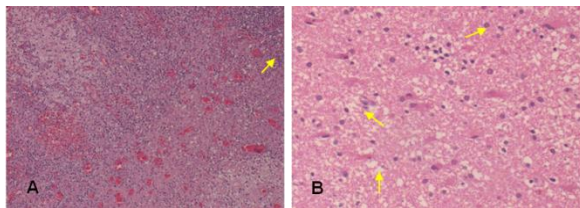


Gambar 2. Gambaran morfologik subyek penelitian dengan lesi astrojitosis pada tuberkulosis. A. Tuberkel dengan latar belakang parenkim otak reaktif (panah) (H&E, 200x). B. Astrojit reaktif pada pembe-

saran lebih tinggi (panah) (H&E, 400x).



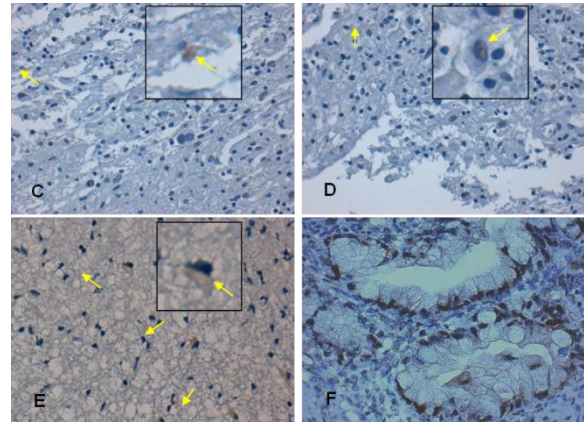
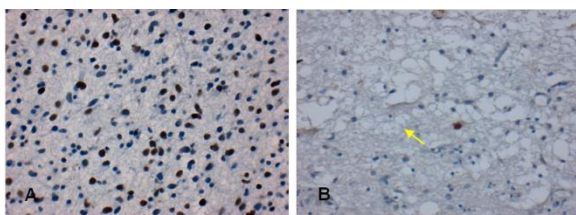
Gambar 3. Gambaran morfologik subyek penelitian dengan lesi atrositosis pada anak sebar karsinoma. (A). Astrositosis pada kasus dengan anak sebar karsinoma, tampak gencil tumor pada sisi kiri (panah) dan parenkim otak reaktif pada sisi kanan (H&E, 200x). (B) Pembesaran parenkim otak pada sisi kanan, tampak beberapa gemistosit (panah).



Gambar 4. Gambaran morfologik subyek penelitian dengan lesi astrositosis pada abses otak. (A). Tampak area perdarahan dan sebulan sel radang (H&E, 200x). (B) Pada bagian lain dari kasus yang sama tampak beberapa gemistosit (panah) (H&E, 400x).

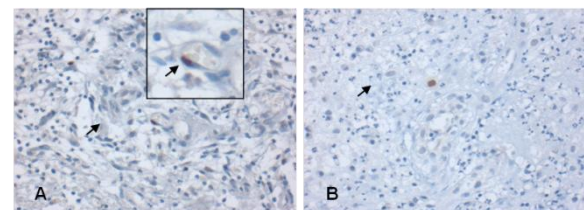
Ekspresi p53

Pulasan imunohistokimia menunjukkan hasil positif kuat pada 14 kasus, terdiri atas 13 kasus astrositoma difus dan 1 lesi astrositosis karena abses (Tabel 1 dan 2). Indeks positivitàs/*labelling index* bervariasi dari 3/200 (1,5%) sampai 78/200 (39%). Intensitas lemah-sedang dijumpai pada 28 kasus dan negatif pada 12 kasus. Positivitas pada sitoplasma dijumpai pada 12 kasus astrositoma difus dan 10 kasus astrositosis. Gambaran IHK dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Gambaran imunohistokimia subyek penelitian, 400x. A. Astrositoma difus menunjukkan positivitàs yang kuat. B. Inti astrosit terpulus kuat pada kasus abses otak. C. Inti astrosit terpulus sedang (panah). D. Inti astrosit terpulus lemah (panah). E. Inti astrosit tidak terpulus, namun menunjukkan reaktivitas pada sitoplasma (panah). F. Jaringan karsinoma kolorektal sebagai kontrol positif.

Terdapat 2 kasus yang menunjukkan positivitàs kuat pada inti sel selain astrosit (Gambar 6). Kasus pertama merupakan astrositosis pada infark serebelum yang menunjukkan positivitàs kuat pada makrofag. Kasus kedua merupakan astrositosis pada proses radang.



Gambar 6. Gambaran imunohistokimia subyek penelitian dengan astrositosis, 400x. A. Endotel terpulus dengan intensitas kuat pada kasus astrositosis akibat peradangan (panah). B. Makrofag terpulus dengan intensitas kuat pada kasus astrositosis akibat infark (panah).

Uji Diagnostik

Data imunoreaktivitas pulasan imunohistokimia p53 dimasukkan ke dalam Tabel 2x2 (Tabel 3). Tiga belas kasus astrositoma difus dengan inti terpulus kuat dimasukkan ke kolom *true positive* (TP/positif benar). Tujuh kasus astrositoma difus dengan inti tidak terpulus kuat dimasukkan ke kolom *false negative* (FN/negatif palsu). Satu kasus dengan lesi astrositosis dengan inti terpulus kuat dimasukkan ke kolom *false*

positive (FP/ positif palsu). Sembilan belas kasus dengan lesi astrositosis dengan inti tidak terpulas kuat dimasukkan ke kolom *true negative* (TN/ negatif benar).

Tabel 3. Tabel 2x2 uji diagnostik.

		Baku emas histopatologik (Pulasan H&E)		Jumlah
		Astrositoma difus	Astrositosis	
Uji diagnostik	Positif	13	1	14
IHK p53	Negatif	7	19	26
Jumlah		20	20	40

Nilai diagnostik yang diperoleh yaitu sensitivitas 65% (IK 95%: 0,433 sampai 0,819), spesifisitas 95% (IK 95%: 0,764 sampai 0,991), nilai duga positif 92,9% (IK 95%: 0,685 sampai 0,987), nilai duga negatif 73,1% (IK 95%: 0,539 sampai 0,863), rasio kemungkinan positif 13 (IK 95%: 1,873 sampai 90,212), rasio kemungkinan negatif 0,368 (IK 95%: 0,201 sampai 0,675), akurasi 80%, *pre-test probability/prevalens* 50%, dan *post-test probability* 92,8%.

DISKUSI

Pada penelitian ini dinilai imunoreaktivitas p53 pada 40 subyek yang terdiri atas 20 kasus astrositoma difus dan 20 kasus astrositosis.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kasus astrositoma difus, penilaian jumlah sel yang dihitung ditentukan sebanyak 200 sel, karena ukuran spesimen kurang dari 0,5 cc atau dimensi terbesar kurang dari 5 mm. Sedangkan pada kasus astrositosis, ukuran spesimen cukup besar. Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa penilaian yang dilakukan pada inti sel menunjukkan positivitas terkuat dan menghasilkan reproduibilitas tinggi.¹³

Pada seluruh sampel penelitian telah dilakukan fiksasi dan pemeriksaan histopatologik. Namun peneliti sebelumnya pada kasus autopsi menunjukkan hilangnya antigenisitas sel sehingga pulasan p53 menunjukkan hasil negatif.^{11,13}

Pada Tabel 1 dan 2 tampak penderita astrositoma difus laki-laki 14 kasus (70%) dan perempuan 6 kasus (30%), sedangkan penderita astrositosis laki-laki 8 kasus (40%) dan perempuan 12 kasus (60%). Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa jumlah penderita astrositoma difus laki-laki lebih tinggi, dan penderita astrositosis perempuan lebih tinggi.^{2,3}

Pada Tabel 1 dan 2 tampak penderita astrositoma difus usia 20-50 tahun 13 kasus (65%), di bawah 20 tahun 5 kasus (25%), di atas 50 tahun 2 kasus (10%). Sedangkan penderita astrositosis usia 20-50 tahun 9 kasus (45%), di bawah 20 tahun 5 kasus (25%), di atas 50 tahun 6 kasus (30%). Peneliti terdahulu melaporkan rerata usia astrositoma difus 34 tahun, hampir sama dengan hasil penelitian ini (30,1 tahun).^{2,3}

Pada Tabel 1 tampak penderita astrositoma difus lebih sering terjadi di serebelum 6 kasus (30%) dan astrositosis di serebri 5 kasus (25%). Namun, peneliti terdahulu menyatakan bahwa pada serebelum dan serebri lebih sering ditemukan low-grade glioma.^{14,15}

Pada Tabel 1 dan 2 tampak penderita astrositoma difus campuran 19 kasus (95%) dan protoplasmik 1 kasus (5%), sedangkan astrositosis neoplastik 9 kasus (45%), radang 8 kasus (40%). Kasus neoplastik tersering yang ditemukan sama dengan peneliti terdahulu, terdiri atas 7 kasus (77%) anak sebar karsinoma. Kasus non-neoplastik tersering adalah peradangan/infeksi 8 kasus (72%) dengan 3 diantaranya kasus tuberkulosis. Hal ini sesuai mengingat Indonesia merupakan negara endemis tuberkulosis.^{16,17}

Terdapat 3 kasus astrositosis pada radang/infeksi dengan diagnosis klinis tumor. Diagnosis histopatologik kasus-kasus tersebut adalah tuberkuloma serebral, serebritis, dan proses peradangan/infeksi. Peneliti terdahulu melaporkan *case series*-nya memperlihatkan bahwa baik lesi neoplastik maupun non-neoplastik dapat menunjukkan penyngatan kontras abnormal, efek massa, dan edema di sekitar lesi (*perilesional edema*). Hal ini menunjukkan penegakan diagnosis kasus yang menyerupai neoplasma secara klinik dan radiologik masih menjadi masalah dan merupakan lahan untuk penelitian lebih lanjut.^{16,17}

Ekspresi p53

Hasil penelitian astrositoma difus menunjukkan ekspresi p53 pada inti astrosit 13 kasus (65%). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu melaporkan 10 kasus (47,6%)⁵; 58,8%¹⁸; 53% astrositoma fibriler dan 88% astrositoma gemistositik¹⁰, 11 kasus (84%).¹¹ Sedangkan hasil penelitian lesi astrositosis non-neoplastik 1 kasus (5%) dengan ekspresi kuat p53, yaitu pada kasus dengan diagnosis histopatologik abses lama dengan reaksi gliosis. Sel yang

menunjukkan ekspresi kuat pada kasus ini adalah astrosit reaktif, namun tidak ditemukan ekspresi pada *foam cells* dan oligodendroglia. Penelitian terdahulu menunjukkan reaktivitas pada seluruh sampel gliosis dan menemukan positivitas p53 pada endotel dan neuron.¹³

Ekspresi kuat ditunjukkan pula oleh komponen selular lainnya seperti makrofag pada kasus 22 dan endotel pada kasus 29. Secara morfologik, komponen non-astroitik tersebut dapat dikenali. Pada penelitian ini hanya komponen astroitik yang diikuti dalam penghitungan Tabel 2x2. Kedua kasus ini menunjukkan bahwa positivitas p53 tidak hanya ditemukan pada komponen glial dan neuronal saja.

Positivitas pada sel selain astrosit telah dikemukakan oleh beberapa peneliti terdahulu yang menemukan positivitas pada 5 kasus (100%) PML di inti astrosit dan oligodendroglia¹¹; pada kasus PML ditemukan positivitas pada neuron, makrofag, endotel, dan limfosit.¹³ Pada penelitian ini ditemukan reaktivitas sitoplasma pada sebagian kasus, baik neoplastik maupun non-neoplastik. Hal ini memang dapat terjadi mengingat p53 dihasilkan dan didegradasi pada sitoplasma. Positivitas pada sitoplasma juga ditunjukkan pada berbagai tumor selain tumor saraf pusat.¹³

Nilai Diagnostik Imunohistokimia p53

Hasil penelitian astrositoma difus menunjukkan p53 positif kuat 65%. Namun ternyata 35% kasus menunjukkan hasil negatif palsu, artinya sensitivitas rendah. Hal ini sesuai dengan peneliti sebelumnya yang melaporkan hasil negatif palsu dan menggabungkan pemeriksaan p53 dengan IDH1 yang dapat meningkatkan sensitivitas dari 47,6% menjadi 71,4%.⁵ Peneliti lain melaporkan bila dilakukan pemeriksaan gabungan p53, IDH1, dan FISH dapat meningkatkan sensitivitas tinggi 95%.⁴

Hasil penelitian astrositoma difus menunjukkan spesifisitas tinggi 95%, artinya jumlah sampel yang terpulas positif kuat p53 menunjukkan akumulasi protein. Hal ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa positivitas p53 merupakan bukti akumulasi protein pada proses biologik dan neoplastik.^{5,13} Sedangkan hasil penelitian astrositosis menunjukkan spesifisitas tinggi, yang mirip penelitian terdahulu yang melaporkan spesifisitas 100% karena telah dilakukan seleksi kasus yang menunjukkan positivitas kuat p53, contoh: kasus

PML, walau kadang-kadang masih menimbulkan misdiagnosis.^{4,5}

Uji statistik lain yang digunakan adalah nilai duga (*predictive value*). Nilai duga positif (NDP) yang didapatkan yaitu sebesar 92,9%. Arti dari nilai ini yaitu bahwa probabilitas sebuah kasus benar-benar merupakan astrositoma difus bila pulasan imunohistokimia p53 positif adalah 92,9%. Nilai duga negatif (NDN) yang didapatkan yaitu sebesar 73,1%. Arti dari nilai ini yaitu bahwa probabilitas sebuah kasus benar-benar bukan astrositoma bila pulasan imunohistokimia p53 negatif adalah 73,1%. Nilai diagnostik lain yang didapatkan adalah rasio kemungkinan (*likelihood ratio*). Nilai rasio kemungkinan positif (RKP) yang didapatkan yaitu sebesar 13. Artinya perbandingan antara proporsi subyek astrositoma difus yang positif imunohistokimia p53 dengan proporsi subyek astrositosis yang positif p53 adalah 13. Literatur menyebutkan nilai 13 ini tergolong kuat dan penting. Rasio kemungkinan negatif (RKN) yang didapatkan yaitu 0,368. Arti dari nilai ini yaitu perbandingan antara proporsi subyek astrositoma difus dengan p53 negatif dengan subyek lesi astrositosis yang p53 negatif adalah 0,368.¹⁹

Nilai *pre-test probability/prevalens* pada penelitian ini adalah 50% yang berarti perkiraan probabilitas sebelum hasil uji diagnostik diketahui adalah sebesar 50%. Nilai *post-test probability* untuk hasil uji positif adalah 92,8%. Arti dari nilai tersebut adalah probabilitas pasien menderita astrositoma difus bila hasil uji diagnostik positif adalah sebesar 92,8%. Nilai *post-test probability* untuk hasil uji negatif adalah 26,9% yang berarti bahwa probabilitas pasien menderita astrositoma difus bila hasil uji negatif adalah 26,9%. Pada diagram yang menghubungkan *pre-* dan *post-test probabilities* tampak dengan *pre-test probabilities* 50%, maka hasil uji positif akan memberikan perubahan yang lebih besar pada probabilitas absolut daripada hasil uji negatif.²⁰

Akurasi diagnostik yang dicapai yaitu sebesar 80%. Hasil ini didapat dari angka *true positive* (13 kasus) dan *true negative* (19 kasus) dibagi dengan *false negative* (7 kasus) dan *false positive* (1 kasus). Untuk meningkatkan akurasi diagnostik diperlukan pemeriksaan tambahan yang dapat meningkatkan angka *true positive* dan *true negative* dan mengurangi *false negative* dan *false positive*. Agar dapat diaplikasikan, sebaiknya pemeriksaan tersebut

berupa pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi yang terjamin ketersediaannya.²⁰

KESIMPULAN

Pemeriksaan imunohistokimia p53 memiliki spesifisitas yang baik dalam membedakan astrositoma difus dan astrositosis. Sensitivitas masih rendah, sehingga perlu ditingkatkan dengan menambahkan panel pemeriksaan lain. Pulasan ini memiliki keterbatasan karena positif pada lesi astrositosis sehingga harus tetap memperhatikan parameter klinik, radiologik, dan histopatologik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013; 15(suppl 2): ii1-ii56.
2. Von Deimling A, Burger PC, Nakazato Y, Ohgaki H, Kleihues P. Diffuse astrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *World Health Organization Classification of Tumours.* 4th Ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press; 2007.
3. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of Neuroglia and Choroid Plexus. In: Silverberg SG, Sobin LH, eds. *AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. Tumors of the Central Nervous System.* Washington: ARP Press; 2007.
4. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, Kim JCM, Cosper AK, Dias-Santagata D, *et al.* A sensitive and specific diagnostic panel to distinguish diffuse astrocytoma from astrocytosis: Chromosome 7 gain with mutant isocitrate dehydrogenase 1 and p53. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70: 110-5.
5. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, Kim JCM, Louis DN, Nutt CL. Mutant IDH1-specific immunohistochemistry distinguishes diffuse astrocytoma from astrocytosis. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 509-11.
6. Wessels PH, Hopman AHN, Ummelen MIJ, Krijne-Kubat B, Ramaekers FCS, Twijnstra A. Differentiation between reactive gliosis and diffuse astrocytoma by in situ hybridization. *Neurol.* 2001; 56: 1224-7.
7. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009; 360: 765-73.
8. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, *et al.* Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 469-74.
9. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol.* 2009; 174: 1149-53.
10. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M, *et al.* Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108:49-56.
11. Yaziji H, Massarani-Wafai R, Gujrati M, Kuhns JG, Martin AW, Parker JC. Role of p53 Immunohistochemistry in differentiating reactive gliosis from malignant astrocytic lesions. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1086-90.
12. Ariza A, Uexkull-Guldeband C von, Mate JL, Isamat M, Aracil C, Cruz-Sanchez FF, *et al.* Accumulation of wild-type p53 protein in progressive multifocal leukoencephalopathy: A flow cytometry and DNA sequencing study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55: 144-9.
13. Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer BW, Hebrink D, James CD. P53 in nonneoplastic central nervous system lesions: An immunohistochemical and genetic sequencing study. *Neurosurg.* 2002;51:1246-55.
14. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Child Neurol.* 2009;24:1397-408.
15. Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: Role of neuropathology. *J Neurooncol.* 2008;89:287-311.
16. Cunliffe CH, Fischer I, Monoky D, Law M, Revercomb C, Elrich S, *et al.* Intracranial lesions mimicking neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133:101-23.
17. Rivera-Zengotita M, Yachnis AT. Gliosis Versus Glioma?: Don't Grade Until You Know. *Adv Anat Pathol.* 2012;19:239-49.

18. Nayak A, Ralte AM, Sharma MC, Singh VP, Mahapatra AK, Mehta VS, *et al.* P53 protein alterations in adult astrocytic tumors and oligodendrogliomas. *Neurol India*. 2004; 52: 228-32.
19. Puspongoro HD, Wirya IGNW, Pudjadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostik. In: Sastroasmoro S, Ismael S, eds. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 4th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
20. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatrica*. 2006;96:487-9.