

## Akurasi Diagnostik Lesi *Indeterminate* Nodul Tiroid Berdasarkan Ekspresi Imunositokimia CK19

Mieke Marindawati, Kusmardi, Lisnawati

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jakarta

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Biopsi aspirasi jarum halus/*fine needle aspiration biopsy* (FNAB) pada lesi tiroid mempunyai keterbatasan dalam mendiagnosis lesi *indeterminate* karena belum dapat ditentukan sifat biologiknya. Hasil FNAB menentukan penatalaksanaan pasien sehingga perlu dilakukan pulasan imunositokimia untuk meningkatkan akurasi. *Cytokeratin 19* (CK19) merupakan penanda yang sensitif untuk karsinoma papiler tiroid (KPT), namun masih jarang dilakukan pada spesimen FNAB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran imunositokimia CK19 dalam meningkatkan akurasi diagnostik lesi *indeterminate* pada FNAB nodul tiroid.

#### Metode

Penelitian ini merupakan desain potong lintang terhadap 42 kasus FNAB tiroid yang terdiri atas 11 kasus (26%) lesi jinak, 12 kasus (29%) *atypia of undetermined significance* (AUS), 10 kasus (24%) *suspicious*, dan 9 kasus (21%) KPT yang telah dilakukan operasi. Sampel didapatkan dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2015. Dilakukan pulasan imunositokimia CK19. Ekspresi dinilai menggunakan skor berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dan sebagai baku emas adalah diagnosis histopatologik dari spesimen operasi.

#### Hasil

Pada 42 kasus yang dipulas dengan CK19 terdapat 22 kasus *indeterminate* yang terdiri atas 13 kasus yang terekspresi positif kuat dan 9 kasus yang menunjukkan ekspresi positif lemah/negatif. Dari 13 kasus yang terekspresi positif kuat, 11 kasus menunjukkan histopatologik ganas (berasal dari 7 kasus *suspicious* dan 4 kasus AUS) dan 2 kasus histopatologik jinak (berasal dari 1 kasus AUS dan 1 kasus *suspicious*). Sedangkan 9 kasus yang berekspresi positif lemah/negatif terdiri atas 8 kasus histopatologik jinak (berasal dari 6 kasus AUS dan 2 kasus *suspicious*) dan 1 kasus histopatologik ganas (berasal dari 1 kasus AUS). Dengan menggunakan tabel 2x2 diketahui bahwa pulasan imunositokimia CK19 pada lesi FNAB kategori *indeterminate* mempunyai sensitivitas 92%, spesifisitas 80%, nilai prediksi positif 85%, nilai prediksi negatif 89% dan akurasi diagnostik 86%.

#### Kesimpulan

Pulasan CK19 dapat digunakan sebagai penanda untuk membedakan karsinoma papiler tiroid dengan nodul jinak tiroid pada spesimen FNAB lesi *indeterminate*.

**Kata kunci:** CK19, imunositokimia, lesi *indeterminate*, nodul tiroid.

### ABSTRACT

#### Background

Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of thyroid has limitations in diagnosis especially for indeterminate lesion because the biological behavior has not been determined yet. On the other hand FNAB result determine the therapy of patient. The accuracy of diagnosis can be significantly increased with the immunocytochemistry staining. Cytokeratin 19 (CK19) is a sensitive marker for papillary carcinoma of the thyroid, but still rarely performed in FNAB specimens. The aim of this study was to reveal the role of CK19 staining in increasing diagnostic accuracy in thyroid FNAB classified as indeterminate lesion.

#### Methods

This study was a cross sectional design of 42 cases consisting of 11 benign lesions (26%), 12 atypical of undetermined significance (AUS) lesions (29%), 10 suspicious lesions (24%), and 9 malignant lesions (21%) has been operated. The specimens were retrieved from the archives of Anatomic Pathology Department of the Faculty of Medicine/Cipto Mangunkusumo Hospital during 2014-2015. The specimen were stained with CK19 immunocytochemistry. Assessment of CK19 expression was based on score from *receiver operating characteristic* (ROC) curve and histopathologic diagnostic as gold standard.

#### Results

Of the 42 specimens, there were 22 indeterminate cases that consisted of 13 cytopathologic cases with strong positive expression of CK19 and 9 cytopathologic cases with weakly positive/negative expression. Thirteen cases with strong positive expression revealed 11 malignant histopathologic cases and 2 benign histopathologic cases. While 9 cases that showed weakly positive/negative CK19 expression consisted of 8 benign histopathologic cases and 1 malignant histopathologic cases. Using 2x2 table, CK19 staining of indeterminate lesion has sensitivity of 92%, specificity of 80%, positive predictive value of 85%, negative predictive value of 89% and diagnostic accuracy of 86%.

#### Conclusion

CK19 staining can be used as a marker to distinguish between papillary carcinoma thyroid and benign thyroid nodules in thyroid FNAB indeterminate lesion.

**Key words:** CK19, immunocytochemistry, indeterminate lesion, thyroid nodule.

**PENDAHULUAN**

Karsinoma kelenjar tiroid merupakan neoplasma yang sering ditemukan di seluruh dunia. Berdasarkan data WHO 2010 terdapat 44.670 kasus baru dengan jumlah kematian sebanyak 1690 orang.<sup>1-4</sup> Karsinoma papiler tiroid (KPT) adalah tipe tersering (80%) dari seluruh keganasan kelenjar tiroid dan karsinoma papiler tiroid varian folikuler (KPTVF) merupakan varian terbanyak yang ditemukan. Di Indonesia prevalensi keganasan tiroid menurut data Badan Registrasi Kanker (BRK) Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) tahun 2011, menempati urutan keenam dari sepuluh keganasan tersering.<sup>5</sup> Di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPN-CM) ditemukan 1.011 kasus (69%) karsinoma tiroid dari seluruh kasus tiroid selama 2010-2015.

Biopsi aspirasi jarum halus (FNAB) merupakan pemeriksaan yang relatif aman, mudah, terjangkau, dengan komplikasi minimal dan merupakan teknik yang dapat diandalkan dalam melakukan evaluasi awal lesi tiroid.<sup>6-10</sup> FNAB merupakan teknik diagnostik yang efektif untuk membedakan lesi jinak dan ganas, sehingga dapat membantu menentukan perlu atau tidaknya suatu pembedahan dalam penatalaksanaan nodul tiroid. Diagnosis prabedah yang akurat sangat penting untuk menentukan penatalaksanaan klinik pasien pada setiap kategori diagnosis. Beberapa penelitian menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk FNAB. Nilai sensitivitas FNAB bervariasi mulai 71% sampai 85%, sedangkan nilai spesifisitas mulai 74% sampai 100%.<sup>8-13</sup>

Pelaporan FNAB tiroid menurut klasifikasi sistem Bethesda tahun 2007 terdiri atas 6 kategori yaitu: non-diagnostik, jinak, *atypia of undetermined significance* (AUS)/*follicular lesion of undetermined significance* (FLUS), neoplasma folikuler, *suspicious* (suspek ganas) dan ganas; disertai dengan pendekatan risiko keganasan pada setiap kategori diagnosis.<sup>6,11-13</sup> Lesi *atypia of undetermined significance* (AUS)/*Follicular lesion of undetermined significance* (FLUS), neoplasma folikuler, dan *suspicious* (suspek ganas) dapat dianggap sebagai lesi *indeterminate*.<sup>7,9-12</sup> Di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/Rumah Sakit Umum Pusat

Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPN-CM) ditemukan 812 kasus lesi *indeterminate* dari FNAB tiroid selama 2010-2015.

Biopsi aspirasi jarum halus/*Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) pada lesi tiroid mempunyai keterbatasan dalam mendiagnosis terutama pada lesi *indeterminate* karena belum dapat ditentukan jinak/ganasnya. Sementara hasil FNAB menentukan penatalaksanaan sehingga perlu dilakukan pulasan imunositokimia untuk meningkatkan akurasi.<sup>14-17</sup> *Cytokeratin 19* (CK19) merupakan penanda yang sensitif untuk karsinoma papiler tiroid (KPT), namun masih jarang dilakukan pada spesimen FNAB.<sup>14-18</sup> CK19 merupakan filamen protein yang bertanggung jawab terhadap integritas struktur sel epitel, berperan pada respon stres, *signaling* dan apoptosis. CK19 menunjukkan ekspresi yang kuat dan difus terhadap karsinoma papiler tiroid (KPT), termasuk karsinoma papiler tiroid varian folikuler (KPTVF), sedangkan pada sel epitel tiroid normal, struma adenomatosa dan adenoma folikuler terpulas lemah atau negatif.<sup>17-21</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran imunositokimia CK19 dalam meningkatkan akurasi diagnostik lesi *indeterminate* pada FNAB nodul tiroid.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan desain potong lintang terhadap 42 kasus FNAB tiroid yang terdiri dari 11 kasus (26%) lesi jinak, 12 kasus (29%) *atypia of undetermined significance* (AUS), 10 kasus (24%) *suspicious*, dan 9 kasus (21%) KPT yang telah dilakukan operasi. Sampel didapatkan dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2015. Dilakukan pulasan imunositokimia CK19. Ekspresi dinilai menggunakan skor berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dan sebagai baku emas adalah diagnosis histopatologi dari spesimen operasi.

**Pulasan Imunositokimia CK19**

*Slaid* ditandai dengan menggunakan pensil *diamond* pada bagian belakang *slaid* lalu direndam dengan xylol 3-5 hari untuk melepaskan kaca penutup dan menghilangkan *mounting media*. Rehidrasi dengan alkohol bertingkat. Dilakukan *blocking* peroksidase endogen 0,5% selama 30 menit dilanjutkan dengan *antigen retrieval* (10 menit) dalam Tris EDTA (ET) pH 9,0 dengan menggunakan

*decloaking chamber*. Sediaan dicuci menggunakan *phosphate buffer saline* (PBS) pH 7,4 dilanjutkan *blocking background sniper* (*Starr Trek Universal HRP Detection Kit Biocare®*) selama 15 menit. Inkubasi antibodi primer *mouse monoclonal Cytokeratin 19* (CK19) (*Biocare®*) dengan dilusi 1:300, dilakukan selama 60 menit. Dilanjutkan dengan antibodi sekunder *Trekie Universal Link®* (*Starr Trek Universal HRP Detection Kit Biocare®*) dilakukan selama 15 menit. Inkubasi dengan *TrekAvidin-HRP®* (*Starr Trek Universal HRP Detection Kit Biocare®*) selama 15 menit. Visualisasi dilakukan dengan kromogen *diamino benzidine* (DAB) yang diinkubasi selama 1 menit. Dilakukan *counter stain* dengan hematoksilin *Mayer*. Dehidrasi dilakukan menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat, selanjutnya dilakukan *clearing* dengan xylol. Dilakukan *mounting* dengan cairan penutup dan ditutup dengan kaca penutup.

**Penilaian Ekspresi Imunositokimia CK19**

Penilaian ekspresi CK19 dilakukan dengan menghitung persentase sel yang terpulas dibandingkan jumlah keseluruhan sel, dengan menggunakan *Image J*. Pulasan CK19 dinyatakan positif jika sel tumor terwarnai coklat pada sitoplasma. Setelah penghitungan ditentukan titik potong untuk mengelompokkan skor CK19 menjadi positif kuat dan positif lemah/negatif dengan menggunakan kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Penilaian berdasarkan titik potong dinyatakan positif kuat bila pulasan pada sitoplasma  $\geq 50\%$  dan positif lemah/negatif jika pulasan pada sitoplasma  $< 50\%$  atau tidak terpulas. Penilaian dilakukan bersama oleh peneliti dan pembimbing tanpa melihat diagnosis sitopatologik dan histopatologik sebagai baku emas. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 20. Uji diagnostik dilakukan untuk mendapatkan nilai diagnostik.

**HASIL**

Untuk mendapatkan nilai diagnostik, kategori sitopatologik dikelompokkan menjadi 2 kategori berdasarkan penatalaksanaan lesi menurut

Bethesda yaitu kategori ganas (lesi ganas dan *suspicious*) dan kategori jinak (lesi jinak dan AUS). Terdapat 19 kasus kategori sitopatologik ganas; 16 kasus menunjukkan diagnosis histopatologik ganas sedangkan 3 kasus dengan diagnosis histopatologik jinak. Pada kategori sitopatologik jinak terdapat 23 kasus; 16 kasus di antaranya dengan diagnosis histopatologik jinak sedangkan 7 kasus dengan diagnosis histopatologik ganas. Secara umum hasil ini menunjukkan bahwa pemeriksaan sitopatologik FNAB mempunyai sensitivitas 70%, spesifisitas 84%, nilai prediksi positif 84%, nilai prediksi negatif 70% dan akurasi diagnostik 76%.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian.

Variabel	Jumlah	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	11	26
Perempuan	31	74
Usia (rentang 20-69 tahun)		
< 40 tahun	11	26
$\geq 40$ tahun	31	74
Kategori sitopatologik		
Lesi Jinak	11	26
AUS/FLUS	12	29
<i>Suspicious</i>	10	24
Ganas	9	21
Diagnosis histopatologik		
Struma adenomatosa	18	42
Adenoma folikuler	1	2
Karsinoma papiler tiroid klasik	5	12
Karsinoma papiler tiroid campuran	18	44

Data distribusi diagnosis sitopatologik dan diagnosis histopatologik dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi diagnosis sitopatologik dan diagnosis histopatologik.

Kategori sitopatologik	Diagnosis histopatologik				Total
	Jinak		Ganas		
	SA	AF	KPT	KPTc	
Jinak	9	0	1	1	11
AUS	7	0	0	5	12
<i>Suspicious</i>	2	1	1	6	10
Ganas	0	0	3	6	9
Total (%)	18 (43%)	1 (2%)	5 (12%)	18 (43%)	42

AUS: *Atypical of Undetermined Significance*; *Suspicious* (inkonklusif curiga ganas); KPT karsinoma papiler tiroid; KPTc karsinoma papiler tiroid campuran (varian folikuler, solid, onkositik dan *tall cell*), SA struma adenomatosa; AF adenoma folikuler.

Hasil pulasan imunositokimia CK19 pada sampel sitopatologik FNAB menunjukkan ekspresi positif kuat pada 23 kasus (55%) sedangkan 19 kasus (45%) menunjukkan ekspresi positif lemah/negatif. Sampel sitopatologik menunjukkan ekspresi positif kuat pada 9 kasus ganas (100%), 8 dari 10 kasus (80%) *suspicious*, 5 dari 12 kasus AUS (42%), 1 dari 11 kasus lesi jinak (9%) (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil pulasan imunositokimia CK19 pada sampel sitopatologik FNAB Ekspresi CK19.

Diagnosis sitopatologik	Positif		Total
	lemah/negatif N (%)	Positif kuat N (%)	
Jinak	10 (91)	1 (9)	11
AUS	7 (58)	5 (42)	12
<i>Suspicious</i>	2 (20)	8 (80)	10
Ganas	0 (0)	9 (100)	9
Total	19 (45)	23 (55)	42

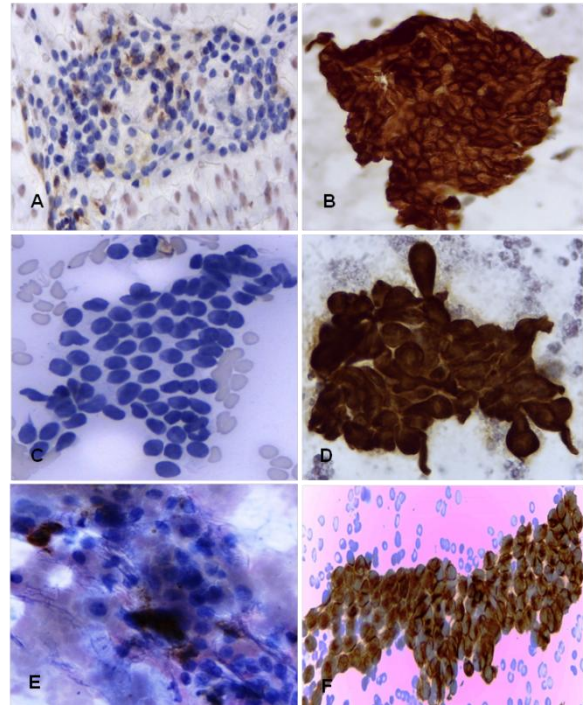
AUS *atypia of undetermined significance*; *suspicious curiga ganas*.

Ekspresi CK19 pada spesimen sitopatologik (lesi *indeterminate*) terhadap diagnosis histopatologik menunjukkan 13 kasus sitopatologik yang terekspresi positif kuat, terdiri dari 11 kasus histopatologik ganas (berasal dari 7 kasus *suspicious* dan 4 kasus AUS) dan 2 kasus histopatologik jinak (berasal dari 1 kasus AUS dan 1 kasus *suspicious*). Sedangkan 9 kasus sitopatologik yang menunjukkan ekspresi CK19 positif lemah/negatif terdiri atas 8 kasus histopatologik jinak (berasal dari 6 kasus AUS dan 2 kasus *suspicious*) dan 1 kasus histopatologik ganas (berasal dari 1 kasus AUS). Secara umum hasil ini menunjukkan bahwa pulasan imunositokimia CK19 pada spesimen FNAB kategori *indeterminate* mempunyai sensitivitas 92%, spesifisitas 80%, nilai prediksi positif 85%, nilai prediksi negatif 89%, dan akurasi diagnostik 86% (Tabel 4).

Tabel 4. Ekspresi CK19 pada spesimen FNAB (lesi *indeterminate*) terhadap diagnosis histopatologik.

	Diagnosis sitopatologik	Diagnosis histopatologik		Jumlah
		Ganas	Jinak	
CK19 Positif kuat	AUS	4	1	5
	<i>Suspicious</i>	7	1	8
CK19 Positif lemah/negatif	AUS	1	6	7
	<i>Suspicious</i>	0	2	1
		12	10	22

AUS *atypia of undetermined significance*; *suspicious curiga ganas*.



Gambar hasil pulasan CK19. A. Ekspresi positif lemah (3%) pada struma adenomatosa dengan sitopatologik AUS (400x); B. Ekspresi positif kuat (100%) pada histopatologik dan sitopatologik KPT (400x); C. Ekspresi CK19 negatif pada histopatologik dan sitopatologik struma adenomatosa; D. Ekspresi positif kuat (100%) pada KPT varian klasik dan *tall cell* dengan sitopatologik *suspicious* (400x); E. Ekspresi positif lemah (2%) pada diagnostik KPT dengan sitopatologik AUS (400x); F. Ekspresi positif kuat (80%) pada struma adenomatosa dengan sitopatologik AUS (400x).

**DISKUSI**

Pada penelitian ini terdapat lebih banyak perempuan dibandingkan laki-laki, yaitu 3:1 dan sebagian besar subyek berusia lebih dari 40 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa neoplasma tiroid lebih banyak dijumpai pada perempuan dibanding laki-laki dengan perbandingan 3:1. Secara keseluruhan karsinoma tiroid jarang pada anak-anak, lebih sering ditemukan pada usia dewasa muda dekade ke-3. Pada karsinoma papiler tiroid dan variannya terdapat pada usia 40-50 tahun, karsinoma folikuler tiroid berusia sekitar 50 tahun dan karsinoma meduler rerata berusia 60 tahun.<sup>1,3,16</sup>

Pada penelitian ini jumlah sampel lesi jinak sebanyak 11 kasus (26%), lesi *indeter-*

*minate* 22 kasus (53%) dan lesi ganas sebanyak 9 kasus (21%). Banyaknya sampel dengan lesi *indeterminate* disebabkan karena ditemukannya gambaran sitomorfologik stuktur makrofolikuler dengan beberapa sel atipik atau gambaran mikrofolikuler disertai dengan perubahan inti, sehingga sulit ditentukan sifat jinak atau ganas.<sup>11-12</sup> Pulasan CK19 diharapkan dapat membantu meningkatkan akurasi diagnosis lesi *indeterminate*. Pulasan positif terlihat pada sitoplasma sel epitel folikel tiroid yang terwarnai coklat. KPT menunjukkan ekspresi CK19 positif kuat dan berekspresi positif lemah/negatif pada lesi jinak tiroid. Protein CK19 merupakan penanda imunositokimia yang sensitif untuk karsinoma papiler tiroid.<sup>15-19,21</sup> Lesi *indeterminate* berjumlah 22 kasus terdiri dari 13 kasus (60%) dengan ekspresi CK19 positif kuat dan 9 kasus (40%) dengan ekspresi CK19 positif lemah/negatif. Dari 13 kasus *indeterminate* yang berekspresi positif kuat terdapat 11 kasus (85%) dengan diagnosis histopatologik karsinoma papiler tiroid dan 2 kasus (15%) menunjukkan diagnosis histopatologik jinak. Pada 9 kasus dengan ekspresi CK19 positif lemah/negatif, 8 kasus (89%) *indeterminate* menunjukkan hasil diagnosis histopatologik jinak sedangkan 1 kasus (11%) dengan diagnosis histopatologik ganas. Berdasarkan data tersebut menunjukkan bahwa imunositokimia CK19 pada spesimen dengan sitopatologik *indeterminate* mempunyai sensitivitas 92%, spesifisitas 80%, nilai prediksi positif 85% dan nilai prediksi negatif 89% serta akurasi diagnostik 86%.

Berbagai penelitian dengan menggunakan CK19 dilakukan pada spesimen jaringan nodul tiroid. Park dkk<sup>22</sup> mendapatkan ekspresi CK19 dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 83% untuk karsinoma papiler tiroid. Schelfhout dkk<sup>17</sup> menunjukkan bahwa penanda CK19 dapat membantu membedakan karsinoma papiler tiroid dari adenoma folikular. Gong dkk<sup>23</sup> menyatakan bahwa CK19 merupakan indikator yang sensitif untuk KPT, yang dapat digunakan untuk membedakan antara karsinoma papiler dan hiperplasia papiler.<sup>24-26</sup> Beberapa studi memperlihatkan bahwa mayoritas adenoma folikuler menunjukkan ekspresi CK19 yang fokal.<sup>27</sup>

Kasus histopatologik jinak yang menunjukkan ekspresi CK19 positif kuat dapat terjadi karena pada saat pengambilan sampel FNAB dilakukan pada daerah degeneratif sehingga sel-sel yang terambil menunjukkan inti yang

atipik atau tampak seperti gambaran inti karsinoma papiler.<sup>25,28-30</sup> Penjelasan tentang lesi jinak yang berekspresi positif kuat tersebut juga dinyatakan pada beberapa penelitian. CK 19 dapat terekspresi fokal pada epitel tiroid normal, tiroiditis Hashimoto dan beberapa tumor jinak. Ekspresi positif lemah umumnya terjadi pada area degeneratif.<sup>17,27,31-32</sup> Studi Sahoo dkk<sup>27</sup> menemukan lesi jinak yang berekspresi positif terhadap CK19, namun hanya terekspresi kurang dari 5%. Penelitian lain juga melaporkan bahwa pada kasus tumor folikel jinak tanpa gambaran atipia menunjukkan hasil ekspresi positif 5-10%.<sup>27</sup> Baloch dkk<sup>31</sup> melaporkan terdapat imunoreaktivitas CK19 pada nodul hiperplastik dan adenoma folikuler. Adenoma folikuler dapat memperlihatkan ekspresi positif fokal maupun difus, namun penjelasan tentang hal tersebut belum jelas. Ekspresi positif pada adenoma folikuler belum dapat menyingkirkan kemungkinan karsinoma papiler, apalagi jika pada beberapa area terdapat gambaran inti KPT.<sup>23,26,33</sup> Untuk lebih memastikan kemungkinan diperlukan potongan jaringan lebih banyak lagi.

Kasus histopatologik ganas yang menunjukkan ekspresi CK19 positif lemah/negatif dapat disebabkan oleh pengambilan sampel yang tidak adekuat. Ukuran nodul juga berpengaruh pada ketepatan pengambilan sampel. Semakin kecil nodul akan semakin sulit. Apabila pada nodul ukuran kecil dilakukan prosedur FNAB tanpa bantuan USG maka akan sulit untuk mendapatkan sel tumor. Hal tersebut dapat menyebabkan pulasan berekspresi positif lemah atau negatif. Dapat ditemukan lesi ganas yang mengekspresikan CK19 dengan intensitas lemah/negatif sesuai dengan studi Haltas dkk<sup>34</sup> yang melaporkan bahwa 2,7% karsinoma papiler tiroid tidak mengekspresikan CK19 atau mengekspresikan CK19 dengan intensitas lemah.

Protein CK19 umumnya terekspresi dengan intensitas kuat pada KPT dibandingkan lesi jinak tiroid, sehingga protein ini mempunyai nilai diagnostik pada KPT. Secara umum imunoreaktivitas CK19 lebih tinggi pada sel dengan gambaran inti KPT sedangkan spesimen yang kurang memperlihatkan gambaran inti KPT, bervariasi dari negatif sampai positif sedang.<sup>17,30,35-36</sup>

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemeriksaan CK19 pada lesi *indeterminate*

sitopatologik FNAB dapat meningkatkan akurasi diagnostik sebesar 86%. Hasil penelitian ini relatif mirip dengan penelitian yang dilakukan Nasser dkk<sup>37</sup> pada spesimen FNAB tiroid yang menunjukkan bahwa CK19 dapat membedakan lesi jinak tiroid dan KPT dengan nilai sensitivitas 92% dan spesifisitas 97%. Diharapkan pemeriksaan CK19 ini dapat menjadi salah satu prosedur untuk meningkatkan akurasi diagnosis pada lesi *indeterminate*.

Kelemahan dalam penelitian ini antara lain, data sekunder sebagian tidak disertai keterangan klinis yang lengkap serta beberapa sampel kurang memadai terutama pada kategori AUS karena jumlah sel sangat terbatas. Penelitian ini juga masih memperlihatkan keterbatasan FNAB sebagai teknik diagnosis.

#### KESIMPULAN

Pulasan CK19 dapat digunakan sebagai penanda untuk membedakan KPT dan nodul jinak tiroid pada spesimen FNAB lesi *indeterminate*.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Llyod R, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011; 5: 51-6.
- Salajegheh A, Petcu E, Smith R, Lam K. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Postgrad Med J.* 2008; 84: 78-82.
- DeLellis RA, Williams ED. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Llyod RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics tumors of endocrine organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
- Rosai J, Carcangiu M, DeLellis RA. *Tumors of the thyroid gland.* 3<sup>rd</sup> ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1990.
- Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. *Kanker di Indonesia tahun 2011: Data histopatologik.* In: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2011.
- Cheung YS, Poon CM, Mak SM, Suen MW, Leong HT. Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules-how well are we doing? *Hongkong Med J.* 2007; 15: 12-5.
- Kayihoglu SI, Dinc T, Sozen I, Senol K, Katar K, Karabeyoglu M, *et al.* Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (AUS/FLUS): Analysis of variables associated with outcome. *As Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 10307-11.
- Makes B. Accuracy of frozen section combined with imprint and fine needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *Med J Indones.* 2007; 16: 89-93.
- Stricker, Kumar. Neoplasia. In: Kumar, Abbas, Fausto, Aster. *Robins and Cotran, Pathologic Basis of Disease.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elseviers. 2010.
- VanderLaan. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine needle aspirations. Should repeated FNA be preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2011; 155: 770-5.
- Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology.* London: Springer; 2010.
- Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology.* *Am J Clin Pathol.* 2009; 152: 658-65.
- Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to overdiagnose the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2005; 17: 19-21.
- Ercilic S, Aydin A, Kocer E. Diagnostic utility of cytokeratin 19 expression in multinodular goiter with papillary areas and papillary carcinoma of thyroid. *Endocr Pathol.* 2002;13:207-11.
- Asa SL. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol.* 2005; 16: 295-310.
- Panayiotou KP, Mygdakos N, Baglou K, Kiziridou A, Chrissoulidou A, 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; 14: 1-5.
- Barut F, Bektas S, Bahadir B, Kandemir NO, Karadayi N, Ozdamar SO. The value of cytokeratin-19 immunohistochemistry in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinomas. *Turk Klinikleri J Med Sci.* 2009; 29: 42-7.
- 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.
19. Alshenawy HA. Utility of immunohistochemical markers in differential diagnosis of follicular cell-derived thyroid lesions. *JMAU.* 2014; 2: 127-36.
  20. Nasser SM, Pitman MB, Plich BZ, Faquin WC. Fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma. Diagnosis utility of cytokeratin 19 immunostaining. *Cancer Cytopathol.* 2004; 90: 307-11.
  21. de Matos L, Giglio A, Matsubayashi C, Farah M, Giglio A, Pinhal M. Expression of ck-19, galectin-3 and hbme-1 in the differentiation of thyroid lesions: Systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 97-107.
  22. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen Y. Diagnostic usefulness of HBME1, Galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126: 700-8.
  23. Gong L, Chen P, Liu X, Han Y, Zhou Y, Zhang W, *et al.* Expressions of D2-40, galectin-3, VEGF and EGFR in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg.* 2012; 1: 25-32.
  24. Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH, *et al.* Immunoeexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. *J Korean Med Sci.* 2005; 20: 853-9.
  25. Rossie ED, Raffaelli M, Minimo X, Mule A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasm on thin layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer.* 2005; 105: 87-95.
  26. Rorive S, Eddafali B, Fernandez S, Decaestecker C, Andre S, Kaltner H, *et al.* Changes in Galectin-7 and Cytokeratin-19 expression during the progression of malignancy in thyroid tumors: Diagnostic and biological implications. *Mod Pathol.* 2002; 15: 1294-1301.
  27. Sahoo S, Hoda S, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratine 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 696-702.
  28. Laco J, Ryska A, Celakovsky P. Expression of Galectin-3 cytokeratin 19, neural cell adhesion molecule and E-cadherin in certain variant of papillary thyroid carcinoma. *Čes.-slov Pathol.* 2008; 4: 103-7.
  29. Jain R, Fischer S, Serra S, Chetty R. The use of cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry. *Mod Pathol.* 2005; 16: 89-96.
  30. DeMatos, Ferreira AP, de Oliveira FF, Assumpcao, Metzke K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 Immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathol.* 2005; 16: 391-401.
  31. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid, the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol.* 2006; 15: 143-50.
  32. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2001; 14: 338-42.
  33. Casey MB, Lohse CM, Llyod 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.
  34. Haltas H, Bayrak R, Yenidunya S, Yildirim U. Diagnostic value of cytokeratin 19, HMBE-1, and galectin-3 immunostaining of cell block from fine needle aspiration specimens in papillary carcinoma of the thyroid. *Turk J Med Sci.* 2013; 12: 625-30.
  35. Nga M, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2007; 36: 550-6.
  36. Zhu X, Sun T, Lu H, Zhou X, Lu Y, Cai X. Diagnostic significance of CK 19, RET, Galectin-3 and HBME-1 Expression of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2010; 63: 786-9.
  37. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European journal endocrinology prize lecture. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 645-53.