

Uji Diagnostik Ekspresi CK19 dan HBME-1 pada Lesi Jinak dan Ganas Tiroid

Indah Yati, Henny Sulastri, Aspitriani

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Aspitriani, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½, Palembang 30126.

e-mail: pipiterwin.2006@yahoo.com; p_a_palembang@yahoo.co.id

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma tiroid merupakan keganasan tersering sistem endokrin. Secara histopatologi sering dijumpai morfologi yang tumpang tindih antara karsinoma papiler tiroid varian folikular dan adenoma folikular; antara nodular hiperplasia dan penonjolan papiler yang tipis; serta antara gambaran inti jernih dan karsinoma papiler tiroid. CK19 dan HBME-1 merupakan penanda kombinasi yang telah dibuktikan sebagai penanda spesifik dan sensitif dalam membedakan lesi jinak dan lesi ganas pada tiroid. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan ekspresi CK19 dan HBME-1 pada lesi jinak dan ganas tiroid.

Metode

Pada penelitian ini dilakukan uji diagnostik, dengan sampel penelitian berjumlah 50 kasus, yang terdiri atas 16 kasus hiperplasia nodular (HN), 8 kasus adenoma folikular (AF), 21 kasus karsinoma papiler tiroid (KPT) dan 5 kasus karsinoma folikular tiroid (KFT). Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan dengan antibodi CK19 dan HBME-1 dan dilanjutkan dengan penilaian ekspresi kedua protein tersebut.

Hasil

Berdasarkan keempat diagnosis histopatologi mayoritas usia terbanyak 20-50 tahun dengan jenis kelamin perempuan dan ukuran jaringan makroskopik tiroid >5 cm. Ekspresi CK19 dan HBME-1 masing-masing memiliki nilai sensitivitas 76,9% dan 92,3% dan nilai spesifisitas 79,2% dan 79,2%, nilai *positive predictive value* (PPV) 80% dan 82,8% dan *negative predictive value* (NPV) 76% dan 90,5%, akurasi 78% dan 86%.

Kesimpulan

Ekspresi HBME-1 dapat digunakan untuk membedakan lesi jinak dan lesi ganas tiroid dengan nilai sensitivitas diagnostik yang tinggi dibandingkan dengan ekspresi CK19.

Kata kunci: HN, AF, KPT, KFT, CK19 dan HBME-1

CK19 and HBME-1 Expression as Diagnostic Test in Benign and Malignant Thyroid Lesions

ABSTRACT

Background

Thyroid carcinoma is the most common malignancy of the endocrine system. Some cases histopathologically have overlapping morphological features among papillary thyroid carcinoma follicular variants and follicular adenomas; between nodular hyperplasia and protruding papillary protrusion; nuclear feature and thyroid papillary carcinoma. The combination of CK19 and HBME-1 immunohistochemical staining have been proven as specific and sensitive markers to distinguish benign and malignant lesions thyroid. The purpose of this study was to determine the differences in CK19 and HBME-1 expression in benign and malignant Thyroid lesions.

Methods

This study used a diagnostic test of 50 cases (16 cases of nodular hyperplasia, 8 cases of follicular adenoma, 21 papillary thyroid carcinomas and 5 cases of thyroid follicular carcinoma) clinicopathological data were noted. Immunohistochemical staining was performed using CK19 and HBME-1 antibodies and their expression assessed. Data were analysed by SPSS version 22.0.

Results

Based on the four histopathological diagnoses, the majority patient, were females between 20-50 years. Fifty percent of macroscopic sample size was more than 5 cm. The expression of CK19 and HBME-1 has a sensitivity value of 76.9% and 92.3% and a specificity value of 79.2% and 79.2%, consecutively. While positive predictive value 80% and 82.8% and negative predictive value 76% and 90.5%, accuracy of 78% and 86%, respectively.

Conclusion

HBME-1 expression could be used to distinguishing benign from malignant lesions of thyroid with high diagnostic sensitivity than CK19 expression.

Key words: NH, FA, PTC, FC, CK19 and HBME-1.

PENDAHULUAN

Insidensi karsinoma tiroid meningkat dalam beberapa tahun terakhir, seperti di Amerika Serikat sekitar 40% populasi antara usia 30 dan 60 tahun namun insiden meningkat rata-rata 5,4% pada laki-laki dan 6,5% pada wanita dari tahun 2006 sampai 2010.¹⁻³ Dari hasil data yang tidak dipublikasikan Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2015-2018 ditemukan 384 kasus baru kanker tiroid yang didominasi karsinoma tiroid papiler. Sebagian besar kasus karsinoma tiroid yang diangkat melalui operasi, diagnosis patologi dapat dinilai berdasarkan kriteria histopatologi dengan menggunakan pewarnaan hematoxylin dan eosin. Namun, beberapa kasus tidak memungkinkan untuk mendiagnosis secara histopatologi karena adanya kriteria gambaran morfologi yang tumpang tindih antara lesi jinak dengan lesi ganas.⁴

CK19 atau Cytokeratin 19 (*KRT19*) adalah protein filamen yang termasuk kategori filamen intermediet yang mempunyai bermacam fungsi dalam pembentukan sitoskeleton sel pada jaringan dimana sitoskeleton merupakan bagian terbesar pada sitoplasma, terdiri atas mikrofilamen mikrotubul dan filamen intermediet. CK19 termasuk dalam tipe 1 sitoskeletal, suatu protein 40 kDa pada manusia yang dikode oleh gen *KRT19*, terletak pada kromosom 17q12-q21 dengan berat molekul rendah yang mempunyai bermacam fungsi yaitu memberi dukungan kekuatan mekanisme sel dan mempertahankan bentuk sel, berperan pada respon stres, *signaling* sel dan apoptosis.⁵

Proses tumorigenesis pada tiroid memiliki interaksi dengan MAPK walaupun interaksi pada tiroid belum diketahui dengan jelas.⁶ Pewarnaan imunohistokimia protein sitoskeletal dalam struktur sel yang terdapat pada CK19 yang reaktif terhadap karsinoma papiler tiroid dapat digunakan sebagai penanda dalam diagnosis banding tumor jinak dan ganas pada tiroid.^{7,8} Zheng L *et al* melaporkan bahwa CK19 tereksresi pada karsinoma papiler tiroid dengan rasio 70%-100% dibandingkan dengan lesi jinak tiroid dengan sensitivitas 100% tetapi spesifisitas rendah.⁸

Hector Battifora Mesothelial Epitope 1 (HBME-1) merupakan antibodi monoklonal yang ditemukan pada tahun 1992 oleh *battifora et al*

dan bereaksi dengan antigen pada permukaan mikrovili sel mesotel meskipun marker ini dapat mendeteksi tumor mesotelial dan juga menunjukkan ekspresi positif pada epitel trakea normal dan adenokarsinoma paru, pankreas dan kelenjar payudara yang fungsinya belum diketahui, namun digunakan dalam mendiagnosis tumor yang berasal dari sel mesotelial.⁹⁻¹² Beberapa penelitian melaporkan bahwa HBME-1 merupakan penanda reaktif pada karsinoma tiroid, dalam diagnosis banding antara adenoma folikular dan karsinoma folikular tiroid yang seringkali sulit untuk ditentukan. Penelitian *Miettinen* and *Kerkkainen* melaporkan HBME-1 100% tereksresi positif pada karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular dimana lesi jinak ekspresi negatif atau positif fokal hanya 30% pada kasus.⁹

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis ekspresi HBME-1 dan CK19 untuk membedakan lesi jinak dan lesi ganas tiroid.

METODE

Penelitian dilakukan pada 50 sampel pasien terdiri atas hiperplasia nodular (HN) (16 sampel), adenoma folikular (AF) (8 sampel), karsinoma papiler tiroid (KFT) (21 sampel) dan karsinoma folikular tiroid (KFT) (5 sampel) dan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2015-30 Juli 2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*.

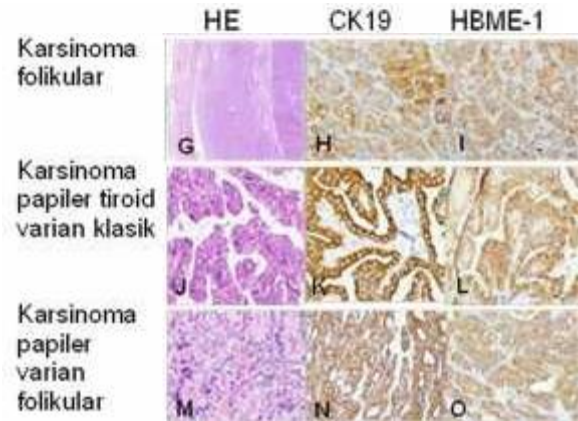
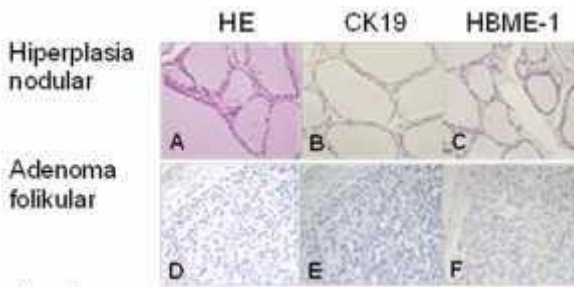
Penelitian ini adalah deskriptif dengan desain uji diagnostik. Sampel penelitian adalah arsip preparat hematoxylin dan eosin dan blok parafin/ *formalin fixed paraffin embedded* (FFPE). Sampel penelitian kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi primer monoklonal CK19 dan HBME-1. Ekspresi CK19 terpulas pada sitoplasma dan atau membran sel. HBME-1 terpulas pada sitoplasma dan atau membran sel. Ekspresi CK19 dan HBME-1 menggunakan pembesaran lemah (40x) untuk melihat distribusi sel yang terpulas positif dan pembesaran kuat (400x) untuk melihat intensitas pewarnaan pada sel yang terpulas positif.

Persentase sel yang terpulas dibagi menjadi lima kelompok skor yaitu: 0 (0%), 1 (1-5%), 2 (6-25%), 3 (26-75%), 4 (76-100%). Intensitas pulasan dibagi menjadi tiga kelompok skor yaitu: 0 (negatif atau lemah), 1 (sedang), 2

(kuat). Kemudian dilakukan penilaian skor imunoreaktivitas CK19 dan HBME-1 yaitu perkalian antara skor persentasi sel yang terpulsa (P) dengan intensitas pulsan (I) didapatkan *skoring* menjadi 2 kategori yaitu: skor ≥ 2 ekspresi positif dan skor < 2 ekspresi negatif.¹⁴ Analisis data menggunakan SPSS versi 22.0. Selain itu data yang diperoleh diolah secara deskriptif untuk mengetahui karakteristik sampel (usia, jenis kelamin dan ukuran jaringan tiroid makroskopik) dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabulasi.

HASIL

Ekspresi CK19 terpulsa pada sitoplasma dan atau membran sel dan HBME-1 terpulsa pada sitoplasma dan atau membran sel dapat dilihat dari pemeriksaan imunohistokimia (Gambar 1).



Gambar 1. Gambaran morfologi dan imunohistokimia. A. Gambaran mikroskopik hiperplasia nodular (HE,400X); B dan C. Ekspresi CK19 dan HBME-1 negatif pada hiperplasia nodular (400X); D. Gambaran mikroskopik adenoma folikular (HE, 400X); E dan F. Ekspresi CK19 dan HBME-1 negatif pada adenoma folikular (400X); G. Gambaran mikroskopik karsinoma folikular (HE, 400X); H. dan I. Ekspresi CK19 dan HBME-1 positif pada karsinoma folikular (400X); J. Gambaran mikroskopik karsinoma papiler klasik (HE, 400X); K dan L. Ekspresi CK19 dan HBME-1 positif pada karsinoma papiler klasik (400X); M. Gambaran mikroskopik karsinoma papiler varian folikular (HE, 400X); N dan O. Ekspresi CK19 dan HBME-1 positif pada karsinoma papiler varian folikular (400X).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin dan ukuran jaringan tiroid makroskopik.

Variabel	Diagnosis histopatologi				Total	p value
	HN	AF	KPT	KFT		
<20 tahun	1 (6,3%)	0 (0%)	4 (19%)	1 (20%)	6	0,747
20-50 tahun	8 (50%)	5 (62,5%)	11 (52,4%)	2 (40%)	26	
>50 tahun	7 (43,8%)	3 (37,5%)	6 (28,6%)	2 (40%)	18	
Jenis Kelamin						0,608
Laki-laki	4 (25%)	2 (25%)	6 (28,6%)	0 (0%)	12	
Perempuan	12 (75%)	6 (75%)	15 (71,4%)	5 (100%)	38	
Ukuran jaringan tiroid makroskopik						0,697
< 2 cm	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0	
2-5 cm	5 (31,3)	3 (37,5%)	9 (42,9%)	3 (60%)	20	
>5 cm	11 (68,%)	5 (62,5%)	12 (57,1%)	2 (40%)	30	

Pada Tabel 1 terlihat usia pasien terbanyak pada penelitian ini yaitu 20-50 tahun sebanyak 8 kasus (50%) hiperplasia nodular, 5 kasus (62,5%) adenoma folikular, 11 kasus (52,4%) karsinoma papiler tiroid dan 2 kasus (40%) karsinoma folikular selanjutnya pasien pada penelitian ini didominasi oleh jenis kelamin perempuan (75%). Rasio penderita perempuan

dan laki-laki masing-masing hiperplasia nodular 1:3, adenoma folikular 1:3, karsinoma papiler tiroid 1:2,5 dan karsinoma folikular 0. Sedangkan, ukuran jaringan tiroid makroskopik didominasi >5cm pada 11 kasus (68,8%) hiperplasia nodular, 5 kasus (62,5%) adenoma folikular, 12 kasus (57,1%) karsinoma papiler tiroid dan 2 kasus (40%) karsinoma folikular tiroid.

Tabel 2. Karakteristik ekspresi CK19 dan HBME-1 berdasarkan diagnosis histopatologi.

Penilaian ekspresi	Diagnosis histopatologi				p value
	HN	AF	KPT	KFT	
Persentasi sel terpulask CK19	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,003
1 (1-5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
2 (6-25%)	3 (18,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
3 (26-75%)	9 (56,3%)	7 (87,5%)	5 (23,8%)	3 (60%)	
4 (76-100%)	4 (25%)	1 (12,5%)	16 (76,2%)	2 (40%)	
Intensitas pulasan					0,000
0 (Tidak terwarnai/lemah)	3 (18,8%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,000
1 (sedang)	12 (75 %)	7 (87,5%)	4 (19%)	3 (60%)	
2 (kuat)	1 (6,3%)	0 (0%)	17 (81%)	2 (40%)	
Persentasi sel terpulask HBME-1	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
0 (0%)	5 (31,3%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,000
1 (1-5%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
2 (6-25%)	6 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	
3 (26-75%)	2 (12,5%)	5 (62,5%)	8 (38,1%)	1 (20%)	
4 (76-100%)	1 (6,3%)	1 (12,5%)	13 (61,9%)	2 (40%)	
Intensitas pulasan					0,000
0 (Tidak terwarnai/ lemah)	10 (62,5%)	4 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0,000
1 (sedang)	6 (37,5%)	4 (50%)	17 (81%)	3 (60%)	
2 (kuat)	0 (0%)	0 (0%)	4 (19%)	2 (40%)	

Pearson Chi-Square, p = 0,05

Tabel 2 berdasarkan persentasi sel terpulask memperlihatkan ekspresi CK19 skor 2 (6-25%) pada pada hiperplasia nodular sebanyak 3 kasus (18,8%); skor 3 (26-75%) pada hiperplasia nodular sebanyak 9 kasus (56,3%), adenoma folikular sebanyak 7 kasus (87,5%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 5 kasus (23,8%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 3 kasus (60%); sedangkan skor 4 (76-100%) pada hiperplasia nodular sebanyak 4 kasus (25%), adenoma folikular sebanyak 1 kasus (12,5%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 16 kasus (76,2%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 2 kasus (40%). Sedangkan, ekspresi CK19 menunjukkan intensitas lemah pada hiperplasia nodular sebanyak 3 kasus (18,8%), adenoma folikular sebanyak 1 kasus (12,5%); intensitas sedang pada hiperplasia nodular sebanyak 12 kasus (75%), adenoma folikular sebanyak 7 kasus (87,5%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 4 kasus (19%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 3 kasus (60%); sedangkan intensitas kuat pada hiperplasia nodular sebanyak 1 kasus (6,3%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 17 kasus (81%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 2 kasus (40%).

Persentasi ekspresi HBME-1 skor 0 (0%)

pada pada hiperplasia nodular sebanyak 5 kasus (31,3%), adenoma folikular sebanyak 2 kasus (25%); skor 1 (1-5%) pada hiperplasia nodular sebanyak 2 kasus (12,5%); skor 2 (6-25%) pada hiperplasia nodular sebanyak 6 kasus (37,5) karsinoma folikular tiroid sebanyak 2 kasus (40%); skor 3 (26-75%) pada pada hiperplasia nodular sebanyak 2 kasus (12,5%), adenoma folikular sebanyak 5 kasus (62,5%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 8 kasus (38,1%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 1 kasus (20%); dan skor 4 (76-100%) pada hiperplasia nodular sebanyak 1 kasus (6,3%), adenoma folikular sebanyak 1 kasus (12,5%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 13 kasus (61,9%), karsinoma folikular atiroid sebanyak 2 kasus (40%). Sedangkan, ekspresi HBME-1 menunjukkan intensitas lemah pada hiperplasia nodular sebanyak 10 kasus (62,5%), adenoma folikular sebanyak 4 kasus (50%), intensitas sedang pada pada hiperplasia nodular sebanyak 6 kasus (37,5%), adenoma folikular sebanyak 4 kasus (50%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 17 kasus (81%) dan karsinoma folikular tiroid sebanyak 3 kasus (60%); dan intensitas kuat pada karsinoma papiler tiroid sebanyak 4 kasus (19%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 2 kasus (40%).

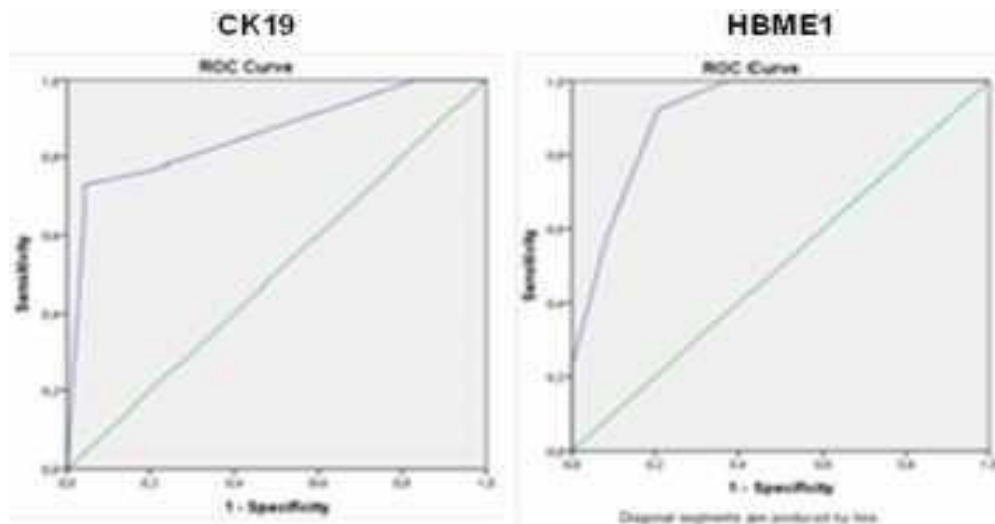
Tabel 3. Karakteristik penilaian skor CK19 dan HBME-1 berdasarkan diagnosis histopatologi.

Skor ekspresi	Diagnosis histopatologi				Total	p value
	HN	AF	KPT	KFT		
CK19						
≥2 (positif)	13 (81,2%)	7 (87,5%)	21 (100%)	5 (100%)	46	0,172
<2 (negatif)	3 (18,8%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	4	
HBME-1						
≥ 2 (positif)	5 (31,2%)	4 (50,0%)	21 (100%)	5 (100%)	35	0,000
< 2 (negatif)	11 (68,8%)	4 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)	15	

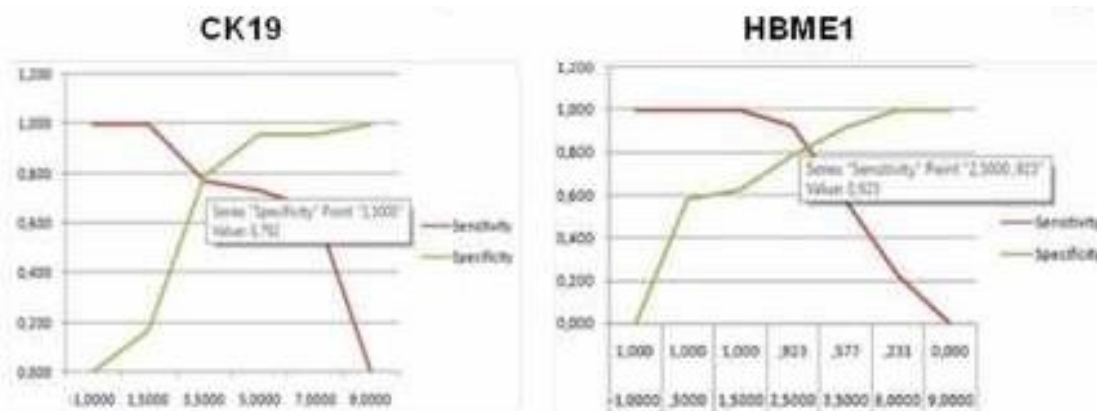
Tabel 3 diagnosis histopatologi menunjukkan persentasi ekspresi CK19 positif (≥2) pada hiperplasia nodular sebanyak 13 kasus (81,2%), adenoma folikular sebanyak 7 kasus (87,5%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 21 kasus (100%), karsinoma folikular tiroid sebanyak 5 kasus (100%); sedang ekspresi negative (<2) pada hiperplasia nodular sebanyak 3 kasus (18,75%), adenoma folikular sebanyak 1 kasus

(12,5%). Ekspresi HBME-1 positif (≥2) tertinggi pada pada hiperplasia nodular sebanyak 5 kasus (31,2%), adenoma folikular sebanyak 4 kasus (50%), karsinoma papiler tiroid sebanyak 21 kasus (100%) dan pada karsinoma folikular tiroid sebanyak 5 kasus (100%). Sedang, ekspresi negative (<2) pada hiperplasia nodular sebanyak 11 kasus (68,8%), 4 kasus (50,0%).

Uji diagnostik CK19 dan HBME-1.



Gambar 2. Kurva ROC. Ekspresi CK19 dan HBME-1 berdasarkan diagnosis histopatologi.



Gambar 3. Kurva titik potong ekspresi CK19 dan HBME-1 berdasarkan diagnosis histopatologi.

Pada gambar 2 dan 3 dapat dilihat kurva *receiver operating curve* (ROC) titik potong ekspresi CK19 memiliki nilai *Area Under the Curve* (AUC) 0,858 menunjukkan titik potong yang memiliki diskriminasi baik, dan kurva *receiver operating curve* (ROC) menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas paling baik adalah pada nilai 3,5. Sedangkan kurva *receiver*

operating curve (ROC) titik potong ekspresi HBME-1 memiliki nilai *Area Under the Curve* (AUC) 0,913 menunjukkan titik potong yang memiliki diskriminasi yang sangat baik, dan kurva *receiver operating curve* (ROC) menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas paling baik adalah pada nilai 2,5.

Tabel 4. Uji diagnostik CK19 berdasarkan diagnosis histopatologi.

	Diagnosis histopatologi		Total
	Ganas	Jinak	
Ekspresi CK19 > cut off	20	5	25
Ekspresi CK19 ≤ cut off	6	19	25
Total	26	24	50
• Sensitivitas	= 20 : (20+6) = 20 : 26		= 76,9%
• Spesifitas	= 19 : (19+5) = 19 : 24		= 79,2%
• <i>Positive predictive value</i>	= 20 : (20+5) = 20 : 25		= 0,800
• <i>Negative predictive value</i>	= 19 : (19+6) = 19 : 25		= 0,760
• <i>Likelihood ratio</i> positif	= sensitivitas : (1-spesifitas) = 0,769 : 0,208		= 3,692
• <i>Likelihood ratio</i> negatif	= (1-sensitivitas) : spesifitas = 0,231 : 0,792		= 0,291
• Akurasi	= a+d/a+b+c+d = 20+19/ 50 = 39/50		= 0,780

Tabel 4 menunjukkan ekspresi CK19 mempunyai sensitivitas 76,9%, spesifisitas 79,2%, *positive predictive value* (PPV) 80% dan *negative predictive value* (NPV) 76%. Akurasi

penegakan diagnosis tumor tiroid berdasarkan ekspresi CK19 adalah 78% yang berarti derajat kesesuaian pengukuran (realiabilitas) adalah baik.

Tabel 5. Uji diagnostik HBME-1 berdasarkan diagnosis histopatologi.

	Diagnosis histopatologi		Total
	Ganas	Jinak	
Ekspresi HBME-1 > cut off	24	5	29
Ekspresi HBME-1 ≤ cut off	2	19	21
Total	26	24	50
• Sensitivitas	= 24 : (24+2) = 24 : 26		= 92,3%
• Spesifitas	= 19 : (19+5) = 19 : 24		= 79,2%
• <i>Positive predictive value</i>	= 24 : (24+5) = 24 : 29		= 0,828
• <i>Negative predictive value</i>	= 19 : (19+2) = 19 : 21		= 0,905
• <i>Likelihood ratio</i> positif	= sensitivitas : (1-spesifitas) = 0,923 : 0,208		= 4,431
• <i>Likelihood ratio</i> negatif	= (1-sensitivitas) : spesifitas = 0,077 : 0,792		= 0,097
• Akurasi	= a+d/a+b+c+d = 24+19/ 50 = 43/50		= 0,860

Tabel 5 di atas menunjukkan hasil ekspresi HBME-1 mempunyai sensitivitas 92,3%, spesifisitas 79,2%, *positive predictive value* (PPV) 82,8% dan *negative predictive value* (NPV) 90,5%. Akurasi penegakan diagnosis tumor tiroid berdasarkan ekspresi HBME-1 adalah 86% yang berarti derajat kesesuaian pengukuran (realiabilitas) adalah sangat baik.

karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular tiroid ditemukan pada hampir semua kelompok usia, dengan rentang terbanyak usia 20-50 tahun. Hal ini didukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa usia pasien rata-rata 50 tahun (20-74 tahun) dengan jumlah 91% pasien,³ sedang peneliti lain menyatakan kasus karsinoma papiler tiroid sering ditemukan pada usia 20-50 tahun (68,5%), diikuti usia >50 tahun (17,8%) dan <20 tahun (13,7%).¹⁴

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kasus hiperplasia nodular, adenoma folikular,

Hasil penelitian ini menunjukkan kasus didominasi oleh 76% pasien perempuan dan 24%

pasien laki-laki. Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa hiperplasia nodular, adenoma folikular, karsinoma papiler tiroid, karsinoma folikular tiroid sering terjadi pada perempuan dengan rasio 3-4 kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki.^{3,15} Hal ini diduga disebabkan karena pengaruh hormon pada perempuan di mana estrogen dapat meningkatkan kadar *thyroid binding globulin* (TGB) yang bekerja sebagai transport T4 dan T3 dalam darah sehingga terjadi penurunan kadar T4 bebas dan T3 bebas, yang kemudian menstimulasi TSH sehingga menjadi hiperplasia kelenjar sebagai mekanisme kompensasi membentuk lebih banyak hormon tiroid agar kadar T4 dan T3 serum dapat kembali normal.^{14,27}

Secara makroskopik dari 50 kasus ditemukan 30 kasus dengan ukuran jaringan tiroid >5 cm pada kasus karsinoma papiler tiroid sebanyak 12 kasus (57,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan rata-rata ukuran lesi jinak 2 cm (0,4-5,5 cm) dan lesi ganas 1,5 cm (0,2-5 cm),¹⁶ dan ukuran nodul (>4,0 cm) yang dapat mempengaruhi resiko kanker.²⁹

Pada penelitian ini ekspresi positif CK19 ditemukan pada seluruh kasus karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular (skor ≥ 2). Pada karsinoma papiler tiroid klasik intensitas pulasan kuat lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan varian folikular. Hal ini sesuai dengan temuan terdahulu yang menyatakan bahwa CK19 tereksresi kuat pada karsinoma papiler tiroid varian klasik dan varian folikular masing-masing 85% dan 83,3%.¹⁶

Eksresi negatif CK19 ditemukan pada kasus hiperplasia nodular dan adenoma folikular yaitu sebanyak 4 kasus, namun hampir pada seluruh kasus hiperplasia nodular dan adenoma folikular dengan ekspresi positif CK19 dengan intensitas pulasan sedang dan 1 kasus hiperplasia nodular dengan intensitas pulasan kuat (skor ≥ 2). Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa lesi jinak yang mengekspresikan CK19 diduga merupakan lesi yang sedang mengalami transformasi keganasan atau lesi tersebut sebenarnya merupakan fokus maligna dengan gambaran yang tidak terlalu jelas akibat fokus yang sangat kecil, sehingga sulit ditemukan pada potongan jaringan yang dievaluasi.⁵ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekspresi CK19 negatif pada lesi jinak tiroid, CK19 imunoreaktif

pada adenoma dengan frekuensi yang berbeda, dan reaktivitas CK19 yang signifikan sekitar setengah dari folikel adenoma,^{15,24} serta imunoreaktivitas ekspresi CK19 pada nodul hiperplastik dan adenoma folikular.²¹ Penelitian lainnya mengatakan bahwa CK19 tereksresi fokal dan lemah pada adenoma folikular dan nodul hiperplastik jinak,¹ sedangkan CK19 reaktivitas diffus pada adenoma folikular.²² Pada penelitian lain dilaporkan 23/46 kasus (50%) adenoma folikular dan 8/52 kasus (15,3%) hiperplasia nodular tereksresi positif CK19. Berdasarkan ekspresi CK19 pada lesi jinak dan ganas tiroid didapatkan nilai akurasi yang derajat kesesuaian pengukuran adalah baik dan nilai sensitivitas yang rendah dibandingkan HBME-1.¹

Hasil penelitian ini didapatkan sebanyak 70% kasus memiliki ekspresi HBME-1 positif pada lesi ganas dan lesi jinak dan 30% kasus dengan ekspresi HBME-1 negatif pada lesi jinak. Ekspresi positif HBME-1 ditemukan pada seluruh kasus karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular (skor ≥ 2), namun pada karsinoma papiler tiroid klasik didapat intensitas pulasan sedang dibandingkan dengan varian folikular dengan intensitas pulasan kuat. Hasil tersebut didukung oleh peneliti sebelumnya yang melaporkan bahwa ekspresi HBME-1 pada karsinoma papiler tiroid varian klasik dan varian folikular masing-masing adalah 90% dan 91,7%.¹⁶ Ekspresi negatif HBME-1 ditemukan hampir pada seluruh kasus hiperplasia nodular sebanyak 11 kasus dan adenoma folikular sebanyak 4 kasus namun pada 5 kasus hiperplasia nodular, 3 kasus adenoma folikular dijumpai tereksresi HBME-1 positif dengan intensitas sedang (skor ≥ 2). Peneliti terdahulu menyatakan bahwa pada lesi jinak ekspresi HBME-1 mempunyai skor 1 (50%).²³

Teori yang menjelaskan penyebab adenoma folikular dapat menunjukkan ekspresi protein tersebut, diduga karena adenoma dapat mengalami progresi menjadi ganas melalui jalur hiperfungsi. Mutasi reseptor TSH (TSHR) dan *guanine nucleotide-binding* subunit 1 (GNAS1) memicu proliferasi sel pada nodul hiperfungsi tiroid, serta adenoma melalui aktivasi G α -adenyl cyclase-cAMP yang akan menstimulasi protein kinase A (PKA) untuk memfosforilasi faktor transkripsi CREB inti, dan selanjutnya menginduksi terjadinya differensiasi serta proliferasi sel dan 20% hingga 40% penderita adenoma

folikular mengalami mutasi onkogen RAS, dan 5% hingga 20% mengalami translokasi gen PAX8/PPAR α , sebab mutasi dan translokasi kedua gen tersebut ditemukan juga pada karsinoma folikular.^{25,26} Pada lesi jinak seperti adenoma folikular, nodular goiter, tiroiditis limfositik dapat juga ditemukan ekspresi positif HBME-1 dengan persentasi masing-masing 26%, 12% dan 19%.²⁸ Titik potong ekspresi HBME-1 sebesar 2,5 juga didapatkan dari kurva *receiver operating curve* (ROC) dari uji diagnostik berdasarkan titik potong ekspresi HBME-1 didapatkan sensitivitas 92,3% dan spesifisitas 79,2%. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa nilai sensitivitas 71,3%, spesifisitas 84,81% pada uji diagnostik ekspresi HBME-1. Hal ini menunjukkan kemampuan ekspresi HBME-1 >2,5 untuk mendeteksi lesi ganas tumor tiroid sebesar 92,3%; kemampuan ekspresi HBME-1 \leq 2,5 untuk mendeteksi lesi jinak tumor tiroid sebesar 79,2%. Pada pasien tumor tiroid memiliki hasil diagnosis histopatologi ganas apabila ekspresi HBME-1 >2,5 adalah 82,8%; sedangkan kemungkinan pasien tumor tiroid memiliki hasil diagnosis histopatologi jinak apabila ekspresi HBME-1 \leq 2,5 adalah 90,5%. Akurasi penegakan diagnosis tumor tiroid berdasarkan ekspresi HBME-1 adalah 86% yang berarti derajat kesesuaian pengukuran (realiabilitas) adalah sangat baik.⁵

KESIMPULAN

Ekspresi HBME-1 dapat digunakan untuk membedakan lesi jinak dan lesi ganas tiroid dengan nilai sensitivitas diagnostik yang tinggi dibandingkan dengan ekspresi CK19

DAFTAR PUSTAKA

1. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of Immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular derived thyroid nodules. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 1-11.
2. Shah JP, Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Histology, And Diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015; 13: 3-6.
3. Lyoid RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. Tumours of The Thyroid Gland. In: Chen H, Belge G, Williams ED. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs.* 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p58-84.
4. Boila AN, Catana R, Loghin A, Radu TG,

Borda Diagnostic Value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in Papillary Thyroid Carcinomas and Thyroid Tumors of Uncertain Malignant Potential. *Rom J Morphol Embryol.* 2014; 55: 49-56.

5. Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D *et al.* Defining the value of CD56, CK19, galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diag Pathol.* 2015; 10: 1-18.
6. Zhao GF, Zhao S, Liu JJ, Wu JC, He HY, Ding XQ *et al.* Cytokeratin 19 Promoter Directs The Expression of Cre Recombinase In Various Epithelia of Transgenic Mice. *Oncotarget, Advance Publications* 2017; 8: 18303 -11.
7. Arpaci RB, Kara T, Gursoy D, Orekici G, Dag A, Arpaci. Thyroid tumors with encapsulated follicular pattern: A diagnostic dilemma. *Adv Cytol Pathol.* 2017; 2: 90-7.
8. Zheng L, Zhao M, Hu X, Huang J, Ang L, Hu H *et al.* Clinical significance of HBME-1, galectin-3, and CK19 expression and the status of BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *Oncol Transl Med.* 2016; 2:174-8.
9. Dabbs DJ. Immunohistology of endocrine tumors. In: Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry.* 4th edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2014. p323-31.
10. Liu Z, Yu P, Xiong Y, Zeng W, Li X, Maiaiti Y *et al.* Significance of CK19, TPO, and HBME-1 expression for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 4369-74.
11. Mase T, Funashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y *et al.* HBME-1 Immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J.*2003;50:173-7.
12. Magin TM, Vijayarajaj P, Leube RE *et al.* Structural and Regulatory Function of Keratins. *Exp Cell Res.* 2007; 313:2021-32.
13. Palo S, Bliligi DS. Differential diagnostic significance of HBME-1, CK19 and S100 in various thyroid lesions. *Malaysian J Pathol.* 2017; 39: 55-67.
14. Saravi OE, Torabizadeh Z, Amirkhani S. The Role of cd56 in distinction of PTC from other thyroid neoplasms. *Int J Med Invest.* 2015; 4: 385-90.
15. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR. Follicular Adenoma and Papillary Carcino-

- ma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, editor. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of The Thyroid*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.p108-16,119-232.
16. Durmus SE, Ozcan D, Yarikkaya E, Kurt A, Arslan A. CD56, HBME-1 and cytokeratin 19 expressions in papillary thyroid carcinoma and nodular thyroid lesions. *J Res Medl Sci*. 2016; 21: 1-6.
 17. Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C, Mule A, Lobardi CP, Vecchio FM *et al*. Immunocytochemical Evaluation of Thyroid Neoplasms on Thin-Layer Smears from Fine-Needle Aspiration Biopsies. *American Cancer Society*. 2005; 105: 87-95.
 18. Chang L, Tal YS, Trcek T, Singer RH, Goldman RD. Assembling an intermediate filament network by dynamic cotranslation. *J Cell Biol*. 2006; 172: 745-58.
 19. 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.
 20. De Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira FF, Assumpcao LVM, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 Immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathol*. 2005; 47: 391-401.
 21. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*. 2002; 117: 143-50.
 22. Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA: Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a note of caution. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116: 696-702.
 23. Mataraci EA, Ozguven BY, Kabukcuoglu F. Expression of cytokeratin 19, HBME-1 and galectin-3 in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions. *Pol J Pathol*. 2012; 1: 58-64.
 24. Arcolia V, Journe F, Renaud F, Leteurtre, Gabius HJ, Rimmelink M *et al*. Combination of galectin-3, CK19 and HBME-1 immunostaining improves the diagnosis of thyroid cancer. *Oncol Lett*. 2017; 14: 4183-9.
 25. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myer JL. Thyroid Gland. In: Tallini G and Giordano TJ. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 11th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2018.p278-97.
 26. Vladioiu MC, Labrie M, Pierre Y. Intracellular galectins in cancer cells. Potential new targets for therapy (Review). *Int J Oncol*. 2014; 44: 1001-14.
 27. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. World increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 10: 1-11.
 28. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139: 67-72.
 29. Kamran SC dkk. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 564-70.