

Ketepatan Pemeriksaan Imunohistokimia CK19 Dibandingkan dengan PDX-1 pada Tumor Pankreas dan Anak Sebaranya

Bayu Perkasa Rosari¹, Michelle Linggodigdo¹, Yan Cahya Wijaya¹,
Marini Stephanie², Nur Rahadiani²

¹Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis, ²Staf pengajar
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Penulis Korespondensi: dr. Nur Rahadiani, PhD, SpPA(K)
Departemen Patologi Anatomi, FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430; email: nur.rahadiani@ui.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang

Metastasis adenokarsinoma yang tidak diketahui asalnya merupakan permasalahan onkologi yang serius. Salah satu tumor yang sering ditemukan ketika sudah bermetastasis adalah kanker pankreas. Pemeriksaan untuk mendeteksi anak sebar asal tumor primer pankreas sangatlah penting, salah satunya adalah pulasan imunohistokimia (IHK). Penanda IHK *Pancreatic duodenal homeobox-1* (PDX-1) memiliki akurasi yang baik untuk mendeteksi anak sebar pankreas, namun penanda ini belum tersedia di banyak senter di Indonesia. Penanda yang sering digunakan adalah CK19, namun pemeriksaan ini kurang spesifik, oleh karena diekspresikan juga oleh tumor saluran cerna dan hepatobilier. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan menilai ketepatan pemeriksaan IHK CK19 dibandingkan PDX-1 pada kasus tumor pankreas dan anak sebaranya.

Metode

Dilakukan pencarian literatur pada basis data *Pubmed/MEDLINE*[®], *Scopus*[®], *Cochrane*[®]. Didapatkan 4 artikel mengenai PDX-1 dan 5 artikel mengenai CK19 yang relevan, kemudian dilakukan telaah kritis.

Hasil

Semua artikel dinilai valid karena memenuhi kriteria validitas artikel yang penting. Studi IHK CK19 menyatakan pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 6% untuk adenokarsinoma duktal pankreas berdeferensiasi baik yang bermetastasis ke hati. Studi IHK PDX-1 hasilnya bervariasi; satu studi menemukan PDX-1 positif pada 27 dari 67 kasus metastasis adenokarsinoma pankreas, studi lainnya menemukan PDX-1 memiliki sensitivitas 72% dan spesifisitas 93% untuk tumor primer neuroendokrin pankreas, dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 75% untuk metastasis tumor neuroendokrin pankreas.

Kesimpulan

Pemeriksaan CK19 memiliki sensitivitas tinggi untuk mendeteksi anak sebar adenokarsinoma dari pankreas, sehingga dapat digunakan sebagai tes skrining. Namun, spesifisitas IHK CK19 untuk mendeteksi anak sebar adenokarsinoma pankreas lebih rendah dibanding dengan IHK PDX-1.

Kata kunci: tumor pankreas, metastasis tumor pankreas, imunohistokimia, PDX-1, CK19

CK19 and PDX-1 Immunohistochemistry: Accuracy on Detecting Pancreatic Tumor and Its Metastases

ABSTRACT

Background

Metastatic adenocarcinoma of unknown origin remains a serious problem in oncology. Pancreatic cancer is often diagnosed when it has already metastasized. Therefore immunohistochemistry (IHC) examination for detecting metastases of pancreatic origin is very important. IHC marker of *Pancreatic duodenal homeobox-1* (PDX-1) has a good accuracy for detecting metastases of pancreatic origin, however it is not readily available in many centers in Indonesia. Instead, IHC marker that is often being used is CK19. This marker is not specific, because it is also expressed by gastrointestinal and hepatobiliary tumors. This evidence-based case report aims to determine the accuracy of CK19 compared with PDX-1 IHC for detecting pancreatic tumor and its metastases.

Methods

Literature searches were conducted on *Pubmed/MEDLINE*[®], *Scopus*[®], *Cochrane*[®] databases. Four articles about PDX-1 and 5 articles about CK19 that are relevant were found. Those articles were critically appraised.

Results

All articles are considered valid, as they fulfilled the important criteria for journal validity. A study of CK19 IHC found that this marker has 100% sensitivity and 6% specificity for diagnosing liver metastases from well-differentiated pancreatic ductal adenocarcinoma. Studies of PDX-1 IHC have different results; a study found that 27 out of 67 were PDX-1 positive in metastases of pancreatic adenocarcinoma origin, while another study found that PDX-1 has 72% sensitivity and 93% specificity for pancreatic neuroendocrine tumor, with 100% sensitivity and 75% specificity for pancreatic neuroendocrine tumor metastases.

Conclusion

CK19 IHC is highly sensitive for detecting adenocarcinoma metastases of pancreatic origin, thus it can be utilized as a screening test. However, CK19 IHC specificity for detecting adenocarcinoma metastases of pancreatic origin is low compared to PDX-1 IHC.

Key words: pancreatic tumor, pancreatic tumor metastasis, immunohistochemistry, PDX-1, CK19.

SKENARIO KLINIS

Tn. A, 61 tahun, datang ke IGD rumah sakit dengan keluhan utama lemas. Menurut keluarga, sudah 3 bulan terakhir pasien sulit makan dan mengalami penurunan berat badan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan sklera ikterik dan hepatomegali. Hasil pemeriksaan darah: Hb 10,5 g/dL, hematokrit 33%, leukosit 11.000 mm³, trombosit 156.000 mm³, SGOT 155 µ/L, SGPT 235 µ/L, gula darah sewaktu 105 mg/dL, bilirubin total 9 mg/dL dan AFP 9 ng/ml.

Pada pemeriksaan USG abdomen ditemukan adanya multipel nodul di hepar. Pasien dirawat inap dengan diagnosis suspek tumor hepar dan dilakukan perbaikan keadaan umum. Pemeriksaan CT abdomen menunjukkan adanya nodul multipel di hepar dan massa di caput pankreas berukuran diameter 1 cm. Hasil tumor marker CEA 5 ng/ml, Ca 19-9 613 U/l. Pasien dilakukan biopsi nodul hepar. Hasil pemeriksaan histopatologik menunjukkan gambaran adenokarsinoma yang diduga berasal dari pankreas, namun belum dapat dipastikan.

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) yang tepat untuk memastikan pankreas sebagai asal tumor pada kasus ini adalah PDX-1. Namun laboratorium PA rumah sakit hanya memiliki CK19 sebagai penanda alternatif. Klinisi menanyakan kepada dokter Spesialis Patologi Anatomik mengenai ketepatan pemeriksaan IHK CK19 dibandingkan PDX-1 pada anak sebar yang diduga berasal dari pankreas.

PENDAHULUAN

Kanker pankreas merupakan penyebab kematian kanker ketiga terbanyak di Amerika Serikat, dengan angka kesintasan 5 tahun adalah kurang dari 5%.¹ Sebanyak 85% kanker pankreas merupakan adenokarsinoma duktal pankreas/*Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC), 3-5% merupakan *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms* (IPMN), 3-4% merupakan *Pancreatic Neuroendocrine Tumors* (P-NET). Jenis lainnya seperti *Mucinous Cystic Neoplasms* (MCN), *Acinar Cell Carcinomas* (ACC), *Solid Pseudo-papillary Tumors* (SPT), dan *Serous Cystadenomas* (SCA) lebih jarang ditemukan.² Pada umumnya, penderita kanker pankreas tidak menunjukkan gejala pada stadium dini, sehingga pada saat terdeteksi kebanyakan sudah mengalami metastasis.¹ Pada kanker pankreas stadium lanjut, metastasis paling sering ditemukan di peritoneum/omentum (42,3%), hepar (41%),

paru-paru (13,9%), dan kelenjar getah bening jauh (9%).³

Metastasis adenokarsinoma suatu tumor primer yang tidak diketahui asalnya merupakan permasalahan onkologi yang serius. Sebanyak 60% dari kejadian metastasis kanker adalah metastasis adenokarsinoma.⁴ Diagnosis yang akurat sangat penting untuk memutuskan pemilihan terapi dan memprediksi prognosis pasien, dengan salah satu modalitas diagnostik adalah IHK.²

Pancreatic duodenal homeobox-1 (PDX-1) merupakan faktor transkripsi yang penting untuk diferensiasi pankreas dan pemeliharaan fungsi sel β. PDX-1 sangat spesifik dan memiliki nilai akurasi diagnostik yang baik untuk tumor neuroendokrin pankreas.⁵ Namun, penanda ini umumnya belum tersedia di senter diagnostik patologi di Indonesia. IHK yang banyak digunakan untuk mengevaluasi tumor pankreas adalah sitokeratin (CK)19, namun penanda ini kurang spesifik, karena juga diekspresikan pada permukaan saluran gastrointestinal dan hepatobilier.⁶

Pada laporan kasus berbasis bukti ini, penulis akan membahas mengenai ketepatan IHK CK19 dibandingkan PDX-1 pada tumor pankreas atau anak sebar yang diduga berasal dari tumor pankreas.

PERTANYAAN KLINIS

Patient= Pasien dengan tumor pankreas atau anak sebar yang diduga berasal dari tumor pancreas. *Index test*= Pemeriksaan IHK CK19 dan PDX-1. *Comparison*= Pemeriksaan histopatologi. *Outcome*= Ketepatan pemeriksaan IHK CK19 dan PDX-1. Bagaimana ketepatan pemeriksaan IHK CK19 dibandingkan dengan PDX-1 pada tumor pankreas dan anak sebar?

METODE

- Strategi pencarian artikel: Pencarian dilakukan pada basis data elektronik: *Pubmed/MEDLINE*[®], *Scopus*[®], dan *Cochrane*[®]. Tidak ada pembatasan tahun publikasi. Pencarian dilakukan dengan memasukkan kata-kata dalam judul, abstrak, dan *Medical Subject Headings* (MeSH).
- Strategi pemilihan artikel: Pemilihan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.
- Metode telaah kritis: Telaah kritis dilakukan dengan menggunakan *Diagnostic Study Appraisal Worksheet* dari *Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford* tahun

2010. Telaah dilakukan oleh tiga orang penulis. Bila didapatkan perbedaan hasil telaah, dilakukan diskusi untuk mencapai kesimpulan.

Setelah itu, didiskusikan kembali dengan supervisor. Strategi pencarian artikel disimpulkan dalam Tabel 1.1 dan Tabel 1.2.

HASIL

Tabel 1.1 Strategi pencarian literatur PDX-1 pada basis data yang ada.

Database	Search Strategy	Hits	Selected
Pubmed	("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasm"[All Fields]) AND ("immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields]) AND ("PDX-1"[All Fields] OR "pancreatic and duodenal homeobox 1"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms]	21	5
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("pancreatic neoplasm") AND TITLE-ABS-KEY (PDX-1)) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (ACCESSTYPE(OA))) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Pancreatic Neoplasms")) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Article") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Immunohistochemistry")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))	38	5
Cochrane	"pancreatic neoplasm" AND "PDX-1" AND "immunohistochemistry" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1	0

Tabel 1.2 Strategi pencarian literatur CK19 pada basis data yang ada.

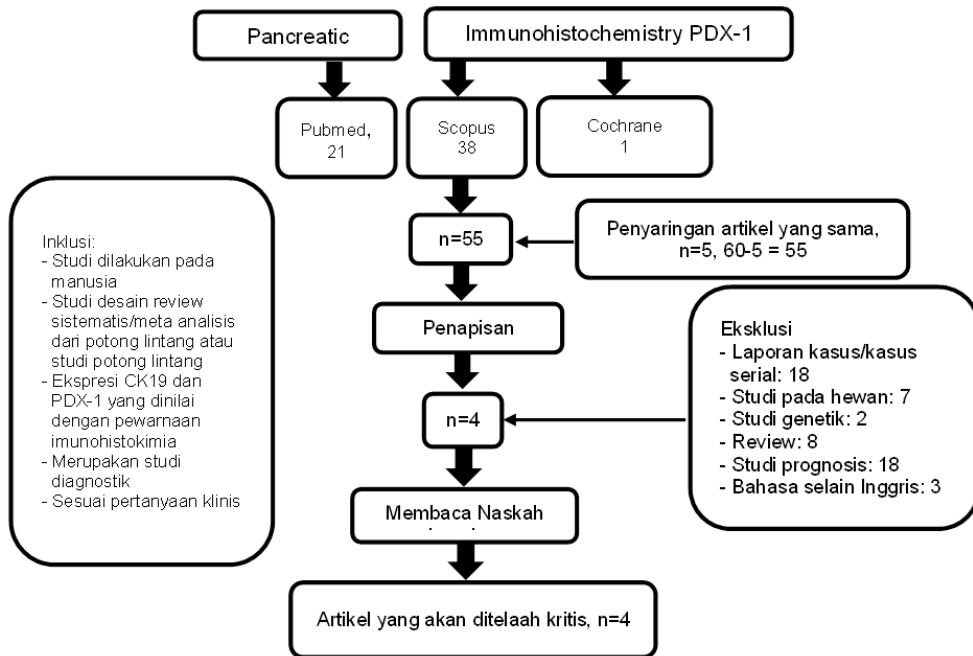
Database	Search Strategy	Hits	Selected
Pubmed	("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasm"[All Fields]) AND ("immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields]) AND CK19[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]	37	4
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("pancreatic neoplasm") AND TITLE-ABS-KEY (ck19)) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (ACCESSTYPE(OA))) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Pancreatic Neoplasms")) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Article") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Immunohistochemistry")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))	13	2
Cochrane	"pancreatic neoplasm" AND "keratin-19" AND "immunohistochemistry" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	0	0

Dari proses pencarian, didapatkan 5 artikel studi diagnostik tentang CK19 dan 4 artikel studi diagnostik tentang PDX-1. Tidak ditemukan artikel studi diagnostik yang membahas CK19

dan PDX-1 dalam satu penelitian. Tidak didapatkan artikel telaah sistematis ataupun meta analisis dari potong lintang. Alur pencarian artikel dapat dilihat pada grafik 1.1 dan grafik 1.2.

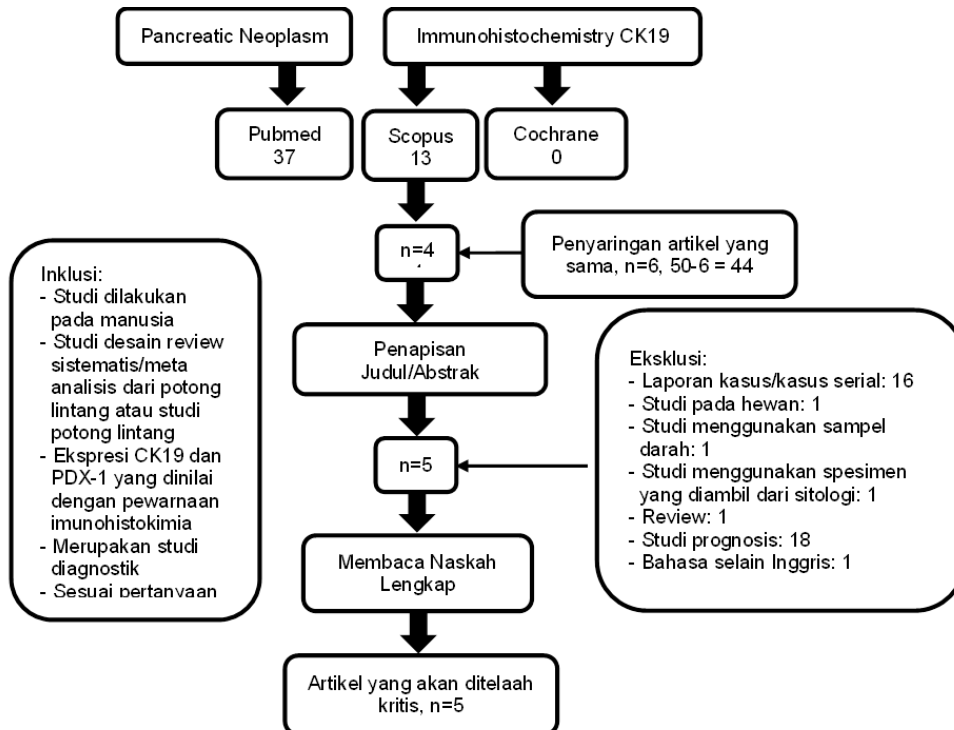
Grafik 1.1. Alur pencarian artikel PDX-1

Tanggal pencarian: 26 Februari



Grafik 1.2. Alur pencarian artikel CK19

Tanggal pencarian: 26 Februari 2020



Hasil karakteristik masing-masing artikel disajikan pada Tabel 2.1 dan Tabel 2.2, sedangkan

hasil telaah kritis pada Tabel 3.1 dan Tabel 3.2.

Tabel 2.1. Karakteristik studi PDX-1.

Peneliti	Tipe penelitian	Level of Evidence	Baku emas	Σ Kasus tumor	Kriteria penilaian ekspresi PDX-1	Hasil pemeriksaan IHK PDX-1
Chan ES, et al ⁷	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	80 kasus tumor primer neuroendokrin (25 pankreas, 29 bronkopulmoner, 26 traktus gastrointestinal) dan 13 kasus metastasis tumor neuroendokrin diferensiasi baik ke hati (1 dari kolon, 2 dari sekum, 2 dari duodenum, 2 dari ileum, 1 dari mesenterium, 5 dari pankreas)	Ekspresi PDX-1 dinilai: - ekstensi: negatif (<1%), fokal (1-50%), atau difus (>50%) - intensitas: lemah atau kuat Ekspresi PDX-1 yang dipaparkan sebagai positif pada hasil adalah yang terwarnai >1%.	Jumlah kasus positif PDX-1 pada tumor primer neuroendokrin: - Pankreas: 18/25 kasus (72%) - Bronkopulmoner: 3/29 kasus (10%) - Traktus gastrointestinal: 1/26 kasus (4%) Jumlah kasus positif PDX-1 pada metastasis: - Pankreas: 5/5 kasus (100%) - Duodenum: 2/2 kasus (100%) - Enam kasus lainnya (1 dari kolon, 2 sekum, 2 ileum, dan 1 mesenterium) negatif PDX-1 (0%)
Park JY, et al ⁷	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	>655 <i>tissue microarray</i> dari lesi prekursor dan neoplasma pankreas: 73 kasus <i>non-dysplastic ductal epithelium</i> , 32 kasus <i>pancreatic intraepithelial neoplasia</i> (PanIN), 88 kasus IPMN, 3 kasus MCN, 8 kasus ACC, 44 kasus <i>pancreatic endocrine neoplasm</i> (PEN), 1 kasus <i>pancreatoblastoma</i> , 8 kasus SPT, 67 kasus <i>invasive ductal adenocarcinoma</i>	Ekspresi PDX-1 dinilai: - ekstensi sel dengan inti yang terwarnai (0=0%, 1=1-25%, 2=26-50%, 3=51-75%, 4=76-100%). - intensitas inti yang terwarnai (0, 1+, 2+). Ekspresi PDX-1 yang dipaparkan sebagai positif pada hasil adalah yang terwarnai >1%.	Jumlah kasus positif PDX-1 positif pada: - Epitel duktal pankreas normal: 56/73 kasus (77%) - PanIN: 24/32 kasus (75%) - IPMN: 40/88 kasus (45%) - MCN: 2/3 kasus (67%) - ACC: 8/8 kasus (100%) - PEN: 23/44 kasus (52%) - <i>Pancreatoblastoma</i> : 1 terpulsa kuat inti sel hanya pada komponen asinar - SPN = 1/8 (12,5%) - <i>Invasive ductal adenocarcinoma</i> : 27/67 kasus (40%)
Srivastava A, et al ⁸	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	64 kasus karsinoid gastrointestinal (5 lambung, 5 duodenum, 31 ileum, 11 apendiks, dan 12 rektum) 39 kasus <i>pancreatic endocrine tumor</i> (PET) 20 kasus <i>pulmonary carcinoid tumor</i>	Ekspresi PDX-1 dinilai: - ekstensi pewarnaan dengan skor 0-5 (0 = negatif, 1 = <10%, 2 = 10-25%, 3 = 25-50%, 4 = 50-75%, dan 5 = > 75%) - intensitas: lemah, sedang, kuat Ekspresi PDX-1 yang dipaparkan sebagai positif pada hasil: a. 10/11 PDX-1 yang positif pada pankreas, terwarnai pada >50% sel tumor b. 6/7 PDX-1 yang positif pada gaster dan duodenal, terwarnai pada >50% sel tumor c. 6/11 PDX-1 yang positif pada apendiks d. 2/12 PDX-1 yang positif pada rektum	Jumlah kasus positif PDX-1 positif pada: - PET: 11/39 kasus (28,2%) - Karsinoid rektal: 2/12 kasus (16,7%) - Karsinoid lambung: 3/5 kasus (60%) - Karsinoid duodenum: 4/5 kasus (80%) PDX-1 negatif pada semua kasus <i>pulmonary carcinoid tumor</i>
Herman G, et al ⁸	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	36 kasus <i>pancreatic neuroendocrine tumor</i> (P-NET) 14 kasus <i>duodenal neuroendocrine tumor</i> (D-NET)	Ekspresi PDX-1 dinilai: - ekstensi: negatif (<5%); positif: 1 (5-10%), 2 (10-50%), 3 (>50%) - intensitas: lemah, sedang, kuat Ekspresi PDX-1 yang dipaparkan sebagai positif pada hasil adalah yang terwarnai >5%.	Jumlah kasus positif PDX-1 positif pada: - P-NET: 17/36 kasus (47%) - D-NET: 12/14 kasus (86%)

Tabel 2.2 Karakteristik studi CK19.

Peneliti	Tipe penelitian	Level of Evidence	Baku emas	Σ Kasus tumor	Kriteria penilaian ekspresi CK19	Hasil pemeriksaan IHK CK19
Simtniece Z, et al ¹⁰	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	16 kasus neoplasma neuroendokrin pankreas / <i>pancreatic neuroendocrine neoplasms</i> (PNEN) yang dilakukan IHK pada bagian tumor representatif dan pulau-pulau pankreas non-neoplastik	Ekspresi CK19 dinilai: - ekstensi: persentase ekspresi pada 400 sel tumor - intensitas: lemah, sedang, kuat Ekspresi CK-19 yang dipaparkan sebagai positif pada hasil adalah jika terwarnai >5% dan intensitas sedang atau kuat.	Jumlah kasus positif IHK CK19 pada: - Tumor representatif: Dari 14 kasus, 28,6% positif - Pulau-pulau pankreas non-neoplastik: Dari 15 kasus, 0% positif.
Liu H, et al ¹¹	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	60 kasus adenokarsinoma duktal pankreas/ <i>pancreatic ductal adenocarcinoma</i> (PDAC), dan 40 kasus jaringan pankreas normal/non-neoplastik dari pasien dengan karsinoma pankreas	Ekspresi CK19 dinilai: - ekstensi (jumlah sel terwarnai): negatif (<5%), 1+ (5-25%), 2+ (26-50%), 3+ (51-75%), 4+ (>75%) - intensitas: lemah atau kuat Ekspresi CK-19 yang dipaparkan sebagai positif pada hasil adalah jika terwarnai >5%.	Jumlah kasus positif IHK CK19 pada: - Adenokarsinoma duktal pankreas: Dari 60 kasus, 75% positif - Jaringan pankreas normal/non-neoplastik: Dari 40 kasus, 95% positif pada duktus pankreas normal, 3% positif pada asinus pankreas normal, 0% positif pada pulau-pulau (<i>islets</i>) pankreas normal.
Hornick JL, et al ¹²	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	25 kasus tumor adenokarsinoma duktal pankreas diferensiasi baik yang bermetastasis ke hati 6 kasus tumor adenokarsinoma kolorektal, 6 kasus adenokarsinoma payudara, 6 kasus adenokarsinoma paru yang bermetastasis ke hati	Tidak dijelaskan <i>cut-off</i> , namun dikatakan bahwa: - 100% kasus metastatik adenokarsinoma pankreas menunjukkan pewarnaan sitoplasmik kuat difus (>90% sel tumor)	Jumlah kasus positif hasil IHK CK19 pada: - Metastasis adenokarsinoma asal pankreas: 25/25 kasus (100%) - Metastasis adenokarsinoma asal kolorektal: 6/6 kasus (100%) - Metastasis adenokarsinoma asal payudara: 6/6 kasus (100%) - Metastasis adenokarsinoma asal paru: 5/6 kasus (83%)
Notohara K, et al ¹³	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	19 kasus <i>solid pseudopapillary tumor</i> (SPT) 20 kasus <i>pancreatic neuroendocrine tumor</i> (PNT) 6 kasus acinar cell carcinoma (ACC) 1 kasus pancreatoblastoma (PB)	Ekspresi CK-19 dinilai: - ekstensi: +++ (>50%), ++ (25-50%), + (<25%); kasus dengan <1% sel terwarnai yang tersebar dianggap negatif.	Jumlah kasus positif hasil IHK CK19 pada berbagai tumor pankreas: - SPT: 0/19 kasus (0%) - PNT: 10/20 kasus (50%) - ACC: 6/6 kasus (100%) - PB: 1/1 kasus (100%)
Cao D, et al ¹⁴	Potong lintang	2	Gambaran histopatologi	8 kasus <i>solid pseudopapillary tumor</i> (SPT) 4 kasus pancreatoblastoma (PB) 4 kasus undifferentiated carcinoma with osteoclastic-like giant cells (UCOGC) 13 kasus acinar cell carcinoma (ACC)	Ekspresi CK19 dinilai: - ekstensi: negatif (<5%), positif fokal (5-25%), dan positif difus (>25%) - hanya pewarnaan dari membran sel, sitoplasma, dan nukleus yang dinilai	Jumlah kasus positif hasil IHK CK19 pada Neoplasma Pankreas tipe Non-Duktal: - SPT: 0/8 kasus (0%) - PB: 0/4 kasus (0%) - UCOGC: 0/4 kasus UCOGC (0%) - ACC: 0/13 kasus (0%) Jumlah kasus positif hasil IHK CK19 pada Neoplasma Pankreas Tipe Duktal (referensi): 16/16 kasus (100%)

Tabel 3. Hasil telaah kritis studi diagnostik individual PDX-1 dan CK19.

Criteria	PDX-1					CK19			
	Chan ES, <i>et al</i>	Park JY, <i>et al</i>	Srivastava A, <i>et al</i>	Hermann G, <i>et al</i>	Liu H, <i>et al</i>	Simtniece Z, <i>et al</i>	Hornick JL, <i>et al</i>	Notohara K, <i>et al</i>	Cao D, <i>et al</i>
<i>Validity</i>									
<i>Representative spectrum of patients</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Reference standard applied regardless of the index test result</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Independent and blind or objective comparison with gold standard</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Importance</i>									
<i>Sensitivity</i>	P: 72% // M: 100%	-	0.28	0.47	-	-	1	-	-
<i>Specificity</i>	P: 93% // M: 75%	-	0.89	0.14	-	-	0.06	-	-
<i>Positive Predictive Value (PPV)</i>	P: 82% // M: 71%	-	0.55	0.89	-	-	0.6	-	-
<i>Negative Predictive Value (NPV)</i>	P: 88% // M: 100%	-	0.73	0.1	-	-	1	-	-
<i>Likelihood ratio + (LR+)</i>	P: 10 // M: 4	-	2,55	0,55	-	-	1,06	-	-
<i>Likelihood ratio - (LR-)</i>	P: 0,3 // M: 0	-	0,81	3,79	-	-	0	-	-
<i>Appicability</i>									
<i>Permit Replication</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Availability and Affordability</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	+

Keterangan: +: ya, -: tidak, ±: tidak jelas, P: tumor primer, M: metastasis.

DISKUSI

Diskusi Hasil Telaah Kritis Artikel PDX-1

Berdasarkan Tabel 3 di atas, hasil telaah 4 studi tentang PDX-1 cukup baik. Sebagian aspek validitas sudah dipenuhi, meskipun masih ada kekurangan. Hanya penelitian Chan ES, *et al* yang melakukan *blinding* untuk menentukan asal dari anak sebar tumor, sedangkan 3 penelitian lainnya hanya melakukan konfirmasi ulang diagnosis pada sampel dengan pemeriksaan histopatologi sebagai *reference test*, tanpa *blinding*.

Pada aspek *importance*, terlihat bahwa akurasi pemeriksaan IHK PDX-1 untuk menilai asal primer tumor pankreas cukup bervariasi. Nilai sensitivitas bervariasi mulai dari 28% (Srivastava A, *et al*) hingga 72% (Chan ES, *et al*). Perbedaan sensitivitas ini mungkin disebabkan karena perbedaan *cut-off* yang dipakai. Untuk hasil spesifisitas juga bervariasi, mulai dari 14% (Hermann G, *et al*) sampai 93% (Chan ES, *et al*). Hal ini kemungkinan disebabkan karena pene-

litian Hermann G, *et al* melakukan perbandingan ekspresi PDX-1 pada kasus tumor pankreas dan duodenum, dimana ekspresi PDX-1 juga banyak ditemukan pada duodenum.

Dari pemaparan di atas, kami cenderung merekomendasikan hasil dari penelitian Chan ES, *et al*. Kami menilai akurasi pemeriksaan PDX-1 pada tumor primer pankreas cukup baik, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut dan penyeragaman nilai *cut-off* persentase pulasan IHK untuk dilaporkan sebagai positif pada hasil penelitian.

Untuk segi *applicability*, penelitian Chan ES, *et al* dan Hermann G, *et al* telah memaparkan metodenya dengan cukup rinci, termasuk antibodi primer dan sekunder yang digunakan, alat dan metode yang dipakai dalam pulasan, dan cara penilaian pulasan PDX-1. Sayangnya, dari segi *availability* dan *affordability* tidak bisa dipenuhi, karena antibodi untuk pulasan IHK PDX-1 belum tersedia di RSCM.

Diskusi Hasil Telaah Kritis Artikel CK19

Kelima studi yang telah ditelaah pada tabel 3 cukup baik, walaupun tidak semua aspek validitas terpenuhi. Sama seperti penelitian terhadap PDX-1, aspek *blinding* menjadi kekurangan dalam beberapa penelitian tersebut. Hanya penelitian Hornick JL, *et al* yang melakukan penilaian pulasan IHK CK19 secara independen dan *blinding* oleh 2 dokter spesialis patologi anatomik.

Pada aspek *importance*, hanya penelitian Hornick, *et al* yang dapat dilakukan penghitungan akurasi IHK CK19 dalam menilai asal primer tumor pankreas. Hal ini disebabkan keempat penelitian lainnya tidak melakukan penilaian IHK CK19 pada tumor non-pankreas. Akurasi IHK CK19 untuk mendiagnosis asal adenokarsinoma duktal pankreas dan non pankreas memiliki nilai sensitivitas yang tinggi (100%), namun spesifisitasnya rendah (6%). Berdasarkan hasil tersebut, IHK CK19 dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai tes skrining.

Pada aspek *applicability*, kelima penelitian ini telah memaparkan metode dengan rinci, termasuk antibodi primer dan sekunder yang digunakan, alat dan metode yang dipakai dalam pulasan, dan cara penilaian dari pulasan CK19. Dari segi *availability* dan *affordability*, IHK CK19 sudah tersedia di RSCM dan dapat dipakai untuk skrining asal metastatik adenokarsinoma non pankreas, karena pemeriksaan ini sensitif untuk mendeteksi tumor primer dan anak sebar dari pankreas. Namun untuk diagnosis tumor primer atau anak sebar dari pankreas, pemeriksaan CK19 tidak spesifik.

KESIMPULAN

Dari hasil penelusuran dan telaah artikel, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan CK19 memiliki sensitivitas tinggi untuk mendeteksi anak sebar adenokarsinoma dari tumor pankreas, sehingga dapat digunakan sebagai tes skrining. Namun, spesifisitas CK19 untuk anak sebar adenokarsinoma pankreas sangat rendah. Ekspresi PDX-1 pada adenokarsinoma pankreas ditemukan positif sebanyak 40%. Untuk tumor neuroendokrin, spesifisitas PDX-1 cukup tinggi untuk mendeteksi anak sebar dari tumor pankreas. PDX-1 hanya kurang spesifik untuk membedakan antara tumor neuroendokrin pankreas dengan duodenum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maitra A, Robbins Basic Pathology. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. Tenth. Elsevier; 2018. p. 679-89.
2. Lin F, Chen ZE, Wang HL. Utility of immunohistochemistry in the pancreatobiliary tract. Arch Pathol Lab Med. 2015;139:24-38.
3. Peixoto RDA, Speers C, MCGahan CE, Renouf DJ, Schaeffer DF, Kennecke HF. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. Cancer Med. 2015;4:1171-7.
4. Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, Cagle PT. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma: A diagnostic adjunct in the determination of primary site. Am J Clin Pathol. 1997; 107: 12-9.
5. Chan ES, Alexander J, Swanson PE, Jain D, Yeh MM. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: A reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms. Am J Surg Pathol. 2012;36:737-43.
6. Jain R, Fischer S, Serra S, Chetty R. The use of cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010;18:9-15.
7. Park JY, Hong SM, Klimstra DS, Goggins MG, Maitra A, Hruban RH. Pdx1 expression in pancreatic precursor lesions and neoplasms. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011;19:444-9.
8. Srivastava A, Hornick JL. Carcinoid Tumors From Pancreatic Endocrine and. Am J Surg Pathol. 2009;33:626-32.
9. Hermann G, Konukiewitz B, Schmitt A, Perren A, Klöppel G. Hormonally defined pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors differ in their transcription factor signatures: Expression of ISL1, PDX1, NGN3, and CDX2. Virchows Arch. 2011;459:147-54.
10. Simtniece Z, Vanags A, Strumfa I, Sperga M, Vasko E, Prieditis P, *et al*. Morphological and immunohistochemical profile of pancreatic neuroendocrine neoplasms. Polish J Pathol. 2015;66:176-94.
11. Liu H, Shi J, Anandan V, Wang HL, Diehl D, Blansfield J, *et al*. Reevaluation and identification of the best immunohistochemical panel (pVHL, maspin, S100P, IMP-3) for

- ductal adenocarcinoma of the pancreas. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:601-9.
12. Hornick JL, Lauwers GY, Odze RD. Immunohistochemistry can help distinguish metastatic pancreatic adenocarcinomas from bile duct adenomas and hamartomas of the liver. Am J Surg Pathol. 2005;29:381-9.
 13. Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, Nakamoto S, Kawabata K, Mizobuchi K, *et al.* Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Immunohistochemical localization of neuro-endocrine markers and CD10. Am J Surg Pathol. 2000;24:1361-71.
 14. Cao D, Maitra A, Saavedra JA, Klimstra DS, Adsay NV, Hruban RH. Expression of novel markers of pancreatic ductal adenocarcinoma in pancreatic nonductal neoplasms: Additional evidence of different genetic pathways. Mod Pathol. 2005;18:752-6.