

Ekspresi *hector battifora mesothelial epitope-1* (HBME-1) pada lesi jinak dan ganas tiroid

Meilany Feronika Durry, Djumadi Achmad, Truly D. Dasril
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar

ABSTRAK

Latar belakang

Lesi kelenjar tiroid merupakan kelainan yang sering ditemukan, namun penegakan diagnosis berdasarkan gambaran histopatologi sesuai kriteria morfologi WHO, seringkali sulit dilakukan terutama pada tumor folikuler berdiferensiasi baik. Antibodi HBME-1 adalah antibodi yang diproduksi dari suspensi sel mesotelioma yang bereaksi dengan antigen yang tidak diketahui pada membran sel mesotel. Antibodi ini juga dilaporkan terekspresi pada lesi ganas tiroid terutama yang berasal dari sel epitel folikel dan tidak terekspresi pada lesi tiroid jinak seperti *nodular goiter* dan adenoma folikular.

Cara

Desain penelitian ini adalah *cross sectional* yang dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sampel diperoleh dari jaringan tiroid selama periode Januari – Desember 2008. Dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal HBME-1 pada 30 jaringan lesi tiroid ganas (karsinoma papiler dan folikuler) dan 30 jaringan tiroid jinak (*nodular goiter*) menggunakan metode *labelled streptavidin biotin peroxidase*.

Hasil

Ekspresi HBME-1 ditemukan pada 25 dari 30 (83,3%) lesi ganas dan hanya ditemukan pada 1 dari 30 (3,3%) lesi jinak. Penelitian ini memiliki angka sensitivitas 83%, spesifisitas 96,6%, nilai prediksi positif 96,1%, nilai prediksi negatif 85,3% dan *Odds Ratio* (OR) 145 (*Confidence Interval* 95% (15,9-1325))

Kesimpulan

Pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi HBME-1 dapat menjadi pemeriksaan tambahan bagi pewarnaan hematoksilin eosin (HE) terutama untuk kasus-kasus lesi tiroid yang sulit dalam membedakan antara lesi jinak dengan ganas.

Kata kunci: lesi tiroid, imunohistokimia, HBME-1.

ABSTRACT

Background

Thyroid glands lesions are common lesion. However, the diagnosis of histological appearance based on WHO criteria is difficult particularly on a well differentiated lesion. HBME-1 Antibody is an antibody produced by a suspension of mesothelioma cells which react with an unknown antigen in mesothelial cell surface. HBME-1 Antibody has also been reported to have expression in malignant follicular thyroid lesion while benign thyroid lesions such as *nodular goiter* and follicular adenoma have been usually negative.

Material and methods

This cross sectional study was conducted in Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine Hasanuddin University. Samples were obtained from thyroid cases from January – December 2008. Monoclonal antibody HBME-1 staining was performed on 30 cases of malignant lesion (papillary and follicular carcinoma) and 30 cases of benign lesion (*nodular goitre*) using the labelled streptavidin biotin peroxidase method.

Result

The expression of HBME-1 was found in 25 of 30 (83.3%) cases of malignant lesion and not expressed in 29 of 30 cases (96.6%) of benign lesion. This examination had 83% sensitivity, 96.6% specificity, 96.1% positive predictive value, 85.3% negative predictive value and 145 Odds Ratio (OR) (95% Confidence Interval 15.9-1325).

Conclusion

Immunohistochemical staining with antibody HB ME-1 can be used for additional staining procedure especially in difficult thyroid lesion to differentiate between the malignant and the benign lesion.

Key words: thyroid lesion, immunohistochemistry, HBME-1.

PENDAHULUAN

Lesi pada kelenjar tiroid sangat sering dijumpai yang umumnya berupa nodul. Pada tahun 2005, terdapat 300.000 kasus baru yang terdeteksi di Amerika Serikat.¹ Sampai saat ini data mengenai epidemiologi nodul tiroid di Indonesia belum jelas. Menurut WHO tahun 2004, di negara-negara berkembang, kanker tiroid berkisar 1% dari seluruh keganasan dengan perkiraan insiden per tahun adalah 122.000 kasus.²

Nodul tiroid dapat memberikan gambaran mikroskopik berupa tiroiditis, hiperplasia atau tumor jinak dan ganas. Penentuan diagnosis dan klasifikasi histopatologi lesi tiroid selama ini dilakukan berdasarkan gambaran mikroskopik dengan menggunakan pulasan hematoksin eosin (HE). Pada banyak kasus penentuan diagnosis cukup sulit terutama dalam membedakan antara adenoma folikuler tiroid dengan karsinoma tiroid diferensiasi baik. Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2004, dengan pulasan HE, karsinoma tiroid yang tidak memiliki gambaran sitologi seperti karsinoma papiliferum yaitu adanya *nuclear grooving* dan gambaran inti yang *ground glass*, digolongkan ke dalam karsinoma folikular jika terdapat invasi sel tumor ke kapsul maupun pembuluh darah. Yang sering menjadi masalah adalah seringkali tidak jelas adanya fokus invasi setelah jaringan dipotong beberapa kali. Pada kasus-kasus tersebut sering terjadi kontroversi antar ahli patologi dalam menegaskan diagnosis.³

Saat ini banyak dikembangkan pendekatan imunohistokimia yang bertujuan untuk memudahkan diagnosis tumor folikular tiroid dan salah satunya dengan menggunakan antibodi monoclonal HBME-1. HBME-1 merupakan suatu antibodi yang bereaksi dengan antigen pada mikrovili permukaan sel mesotel. Banyak penelitian menunjukkan bahwa HBME-1 tidak hanya bereaksi pada sel mesotel tetapi juga pada berbagai epitel normal maupun malignum termasuk epitel folikel tiroid. Beberapa penelitian tersebut menyatakan bahwa karsinoma folikuler dan papiler tiroid mengekspresikan HBME-1, sedangkan epitel tiroid normal, nodul goiter dan adenoma tidak mengekspresi HBME-1.³⁻⁸ Hal ini mendukung antibodi HBME-1 sebagai suatu pemeriksaan imunohistokimia yang berguna dalam mendiagnosis lesi tiroid yang sulit didiagnosis hanya dengan pulasan HE.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbedaan ekspresi antibodi monoclonal HBME-1 pada lesi jinak dan ganas tiroid.

METODE PENELITIAN

Disain penelitian ini adalah *cross sectional* yang dilakukan di Bagian Patologi Anatomi FK Universitas Hasanuddin sejak bulan Januari sampai Desember 2008. Pada 30 sampel lesi jinak tiroid yaitu nodular goiter dan 30 sampel lesi ganas tiroid yang terdiri dari 15 sampel karsinoma papiler dan 15 sampel karsinoma folikuler dilakukan evaluasi mikroskopik dengan menggunakan pulasan HE dan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi monoclonal HBME-1 (Dako).

Ekspresi HBME-1 dilihat dari lokasi dan intensitas warna coklat pada sel epitel folikel. Ekspresi positif, apabila sel epitel folikel berwarna coklat difus dengan intensitas kuat pada membran dan sitoplasma sel pada seluruh lapangan pandang besar. Positifitas HBME-1 dinyatakan dalam skor yaitu (0) : tidak ada sel yang terwarnai, (+1) : 0-25% sel positif, (+2): 25-50% sel positif, (+3): 50-75% sel positif, (+4): 75-100% sel positif. Selanjutnya skor 0 dan +1 dinyatakan negatif dan skor +2,+3 dinyatakan positif.⁷

HASIL PENELITIAN

Pada sampel kasus lesi jinak menunjukkan umur termuda adalah 16 tahun, tertua 55 tahun dengan rerata 36,7 tahun. Pada sampel lesi ganas didapatkan umur termuda adalah 18 tahun, tertua 55 tahun dengan rerata 33,56 tahun. Dari seluruh kasus usia termuda adalah 16 tahun, tertua 55 tahun. Dari analisa didapatkan tidak adanya perbedaan bermakna ($p > 0.05$) antara umur antara kedua kelompok jenis tumor jinak dan ganas.

Tabel 1. Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan umur.

Karakteristik	Jinak	Ganas	Uji t
Mean	36,7	33,56	$p=0.285$
S.D	11,83	10,6	
Minimum	16	18	
Maksimum	55	55	
N	30	30	

Pada sampel nodular goiter didapatkan 1 sampel berjenis kelamin laki-laki dan 11 sampel perempuan. Pada sampel karsinoma papiler didapatkan keseluruhan sampel perempuan. Pada karsinoma folikuler didapatkan 1 sampel

jenis kelamin laki-laki dan 14 sampel jenis kelamin perempuan. Analisa statistik mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna ($p>0.05$) pada jenis kelamin antara kelompok tumor jinak dan tumor ganas.

Hasil pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi HBME-1 dapat dilihat pada gambar. Dari 30 sampel lesi jinak didapatkan 29 (96.6%) sampel tidak terekspresi HBME-1 dan 1 sampel terekspresi dengan perincian 21 sampel (70%) skor 0, 8 (26.6%) sampel skor +1 dan 1 (3.4%) sampel skor +2. Dari 30 sampel lesi ganas tiroid terdapat ekspresi pada 25 (83.3%) sampel dan 5 (16.7%) sampel tidak terekspresi dengan perincian 5 (16.7%) sampel +1, 2 (6.6%) sampel +2, 12 (40%) sampel +3, 11 (36.6%) sampel +4. Selanjutnya skor 0 dan +1 dikategorikan negatif dan skor +2,+3,+4 dikategorikan positif sehingga didapatkan pada lesi jinak 29 sampel negatif dan 1 sampel positif serta pada lesi ganas 25 sampel positif dan 5 sampel negatif. Dilakukan analisis perbedaan ekspresi HBME-1 pada lesi jinak dan ganas berdasarkan skor dan kategori positif dan negatif dan didapatkan hasil yang bermakna ($p=0.000$). Dari penelitian ini didapatkan sensitifitas HBME-1 untuk diagnosis lesi maligna adalah 83% dan spesifisitasnya 96.6%. Nilai prediksi positif adalah 96.1% dan nilai prediksi negatif adalah 85.3% dengan OR=145 (95%CI:15.9-1325).

Tabel 2. Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin.

Karakteristik	Lesi Jinak	Lesi Ganas	Uji χ^2
Laki-laki	1	1	t=0.000 p=1.000
Perempuan	29	29	
Total	30	30	

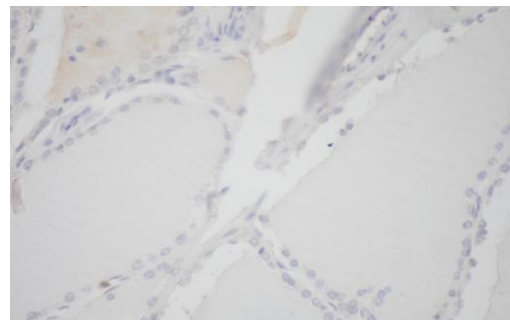
Tabel 3. Perbedaan skor ekspresi HBME-1 antara lesi jinak dan ganas tiroid.

	Jenis		Total	Uji Mann Whitney
	Jinak	Ganas		
Skor	0	21	0	Z=6.490 p=0.000
	1	8	5	
	2	1	2	
	3	0	12	
	4	0	11	
Total	30	30	60	

PEMBAHASAN

Pada umumnya, lesi tiroid dapat langsung didiagnosis sesuai kriteria WHO. Namun penegakkan diagnosis histopatologik dan klasifikasi dari lesi tiroid terutama untuk jenis tumor folikuler diferensiasi baik sulit dilakukan untuk membedakan antara tumor folikular jinak dan ganas. Penetapan WHO menyatakan bahwa pada suatu karsinoma folikuler harus ditemukan fokus invasi sel tumor pada kapsul, pembuluh darah atau adanya metastasis jauh. Untuk menemukan fokus invasi sel tumor pada kapsul tumor ataupun pembuluh darah memerlukan pemotongan jaringan yang luas, waktu dan biaya lebih banyak. Untuk itu pendekatan diagnosis tumor ini membutuhkan teknik tambahan seperti pulasan imunohistokimia dan profil molekuler yang dapat meningkatkan akurasi dari pemeriksaan morfologi histopatologik dasar⁹.

Antibodi HBME-1 bereaksi dengan karsinoma tiroid epitel folikel yang berdiferensiasi baik. Sampai saat ini sementara dilakukan penelitian untuk mengisolasi antigen spesifik HBME-1, namun karena antigen HBME-1 belum diketahui maka peran antibodi ini dalam proses karsinogenesis tiroid belum dapat ditentukan.¹⁰



Gambar 1. Ekspresi HBME-1 negatif pada nodular Goiter.

Jaringan tiroid yang didiagnosis sebagai adenoma folikuler tiroid tidak disertakan dalam penelitian karena diduga lesi tersebut adalah karsinoma folikuler, walau invasi ke kapsul dan pembuluh darah tidak ditemukan.

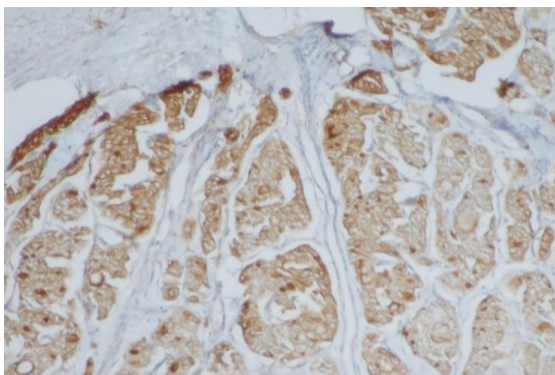
Pada sampel kasus nodular goiter didapatkan umur termuda adalah 19 tahun dan tertua 55 tahun dengan rerata umur 37.83 tahun. Pada sampel karsinoma papiliferum didapatkan umur termuda adalah 18 tahun sedangkan tertua umur 50 tahun dengan rerata umur 32.25 tahun. Pada sampel karsinoma folikuler didapatkan umur termuda 21 tahun dan tertua 55 tahun dengan rerata umur 36.62 tahun. Secara umum dapat

dilihat bahwa rerata umur pada setiap kasus nodul tiroid berada di sekitar usia 30 tahun. Dari seluruh kasus usia termuda adalah 18 tahun dan tertua umur 55 tahun. Study terdahulu menyatakan bahwa karsinoma papiler tiroid umumnya terjadi pada usia 20-50 tahun sedangkan karsinoma folikuler umumnya terjadi pada dekade ke 5.²

Tabel 4. Ekspresi HBME-1 berdasarkan kelompok positif dan negative.

HBME-1				Uji X ²
HE	Negatif		Positif	Jumlah
	Jinak	29	1	30
	Ganas	5	25	30
				p=0.000
Jumlah	30	30	60	

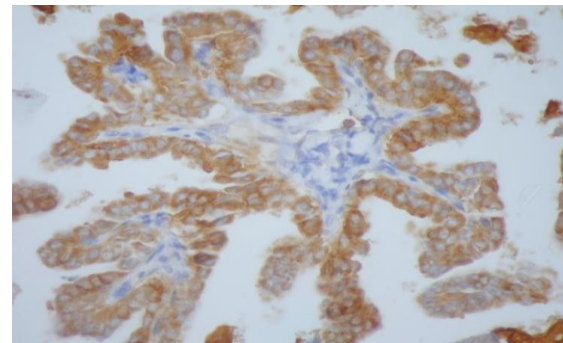
Pada sampel nodular goiter didapatkan 1 sampel berjenis kelamin laki-laki dan 11 kelamin perempuan. Pada sampel karsinoma papiler didapatkan keseluruhan sampel perempuan. Pada karsinoma folikuler didapatkan 1 sampel jenis kelamin laki-laki dan 15 sampel jenis kelamin perempuan. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kejadian karsinoma tiroid pada perempuan adalah 2-4 kali lebih banyak dibandingkan laki-laki sehingga kemungkinan adanya keterlibatan gen tertentu yang bereaksi dengan reseptor hormon seks dalam perkembangan karsinoma tiroid perlu diteliti lebih lanjut.^{7,8}



Gambar 2. Ekspresi HBME-1 positif pada karsinoma folikuler tiroid.

Dari 30 sampel nodular goiter ditemukan 1 sampel terekspresi HBME-1 sedang, 29 sampel tidak ditemukan ekspresi. Dari 15 sampel karsinoma papiler tampak 14 sampel menunjukkan ekspresi HBME-1, 1 sampel tidak. Dari 15

sampel karsinoma folikuler ditemukan 12 sampel terekspresi HBME-1 dan 3 sampel tidak terekspresi. Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa hampir seluruh sampel nodular goiter negatif tidak mengekspresi HBME-1 yaitu hanya sekitar 3-12% yang positif dan hampir seluruh sampel karsinoma papiler dan karsinoma folikuler terwarnai oleh HBME-1.³⁻⁸ Adanya jaringan lesi tiroid jinak yang mengekspresikan HBME-1 diduga lesi tersebut merupakan suatu lesi maligna atau mempunyai fokus maligna (*occult cancer*). Adanya lesi ganas terutama karsinoma folikuler yang tidak mengekspresikan HBME-1 diduga karena ada sel tumor dalam jaringan fibrosis atau terbawa ke kapsul akibat aspirasi jarum halus yang dianggap sebagai suatu fokus invasi ke kapsul tumor.¹⁰



Gambar 3. Ekspresi HBME-1 positif pada carcinoma papiler tiroid.

Tabel 5. Ekspresi HBME-1 pada lesi jinak dan ganas tiroid.

		H.E		
		ganas	jinak	Jumlah
HBME-1	Positif	25	1	26
	Negatif	5	29	34
Jumlah		30	30	60

KESIMPULAN

Pulasan antibodi HBME-1 dapat dimanfaatkan untuk membedakan lesi jinak dan lesi ganas tiroid, terutama pada karsinoma folikuler atau karsinoma papiler varian folikuler dengan adenoma folikuler yang dengan pulasan HE menunjukkan gambaran histopatologi yang meragukan atau diduga adanya proses keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocrine Practice* 2006;12:63-103
2. DeLellis RA, Williams E.D. Thyroid and Parathyroid Tumours: Introduction in World Health Organization Pathology and Genetics Tumour of Endocrine Organs. DeLellis R.A, Llyoid R, Heitz P.U Eds. Lyon:IARCPress.2004 P. 51-6
3. Cheung C.C, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Sylvia Lisa. *et al.* Immunohistochemical Diagnosis of Papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:338-42
4. Mokhtari M, Sadeghi M, Talebi A. Monoclonal Antibody HBME-1 Usefulness in differentiation of benign neoplasma and differentiated thyroid carcinoma. *Acta Media Iranica* 2005;43: 85-8
5. Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH. *et al.* Immunoexpression of HBME-1, High molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid Carcinoma. *J Korean Med Sci* 2005;20:853-9
6. Coli A, Bigotti G, Parente P, Federico F, Castri F, Massi G. *et al.* Atypical Thyroid nodules express both HBME-1 and galectin-3, two phenotypic markers of papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:221-7
7. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y. *et al.* HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocrine J* 2003;50:173-7
8. Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM. *et al.* Simultaneous Immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyper functioning lesions of The thyroid. *Histopathology* 2006;48:795-800
9. Fischer S, Asa SL. Application of immunohisto- chemistry to thyroid neoplasm. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:359-72
10. Asa SL. The Pathology of thyroid cancer. In farid NR ed. *Molecular Basis of Thyroid Cancer*. Boston : Kluwer Academic Publisher, 2004 P. 23-6