

Perbedaan Ekspresi HBME-1 dan E-Cadherin pada Nodular Hiperplasia, Karsinoma Papiler, dan Folikular Tiroid

PRIMA ROOSANDRIS, ETTY HARY KUSUMASTUTI, NILA KURNIASARI

Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Surabaya

Diterima: 15 Juni 2017; Direview: 21 Juni 2017; Disetujui: 31 Oktober 2017

ABSTRACT

Thyroid lesion can be neoplastic and non neoplastic, whether benign or malignant. There are some cases in which pathologists have difficulties to differentiated those lesions.

Aim: To analyze the expression of HBME-1 and E-cadherin on nodular hyperplasia, papillary carcinomas and follicular carcinomas.

Paraffin blocks of nodular hyperplasia, papillary carcinoma and follicular thyroid were collected from Departement of Pathology Dr Soetomo General Hospital from January 1st 2012 to December 31th, 2014. Immunohistochemical staining for HBME-1 and E-cadherin were performed. The difference of expression HBME-1 and E-cadherin were analyzed by Mann Whitney test, and the correlation between HBME-1 and E-cadherin determined using Spearman test.

There were significant difference of HBME-1 expression between Nodular hyperplasia and Thyroid carcinoma ($p \leq 0,05$).

There were also significant difference of HBME-1 between papillary and follicular carcinoma thyroid ($p \leq 0,05$).

There were no significant difference of E-cadherin expression between Nodular hyperplasia and Thyroid carcinoma ($p \geq 0,05$).

Conclusion: HBME-1 can be used as a marker to distinguish benign and malignant lesion of thyroid gland, and also to distinguish papillary carcinoma and follicular carcinoma thyroid.

Keyword: HBME-1, E-cadherin, hyperplastic nodule, papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma.

ABSTRAK

Lesi tiroid dapat berupa lesi non-neoplastik dan neoplastik, baik jinak maupun ganas. Membedakan tumor tiroid jinak dan ganas sangat penting untuk penatalaksanaan klinis yang tepat sehingga sering kali patalog menemui kesulitan dalam membedakan lesi tiroid jinak dan ganas.

Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya perbedaan ekspresi HBME-1 dan E-cadherin antara nodular hiperplasi, karsinoma papiler, dan karsinoma folikular tiroid.

Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia pada blok parafin dari nodular hiperplasia, karsinoma papiler, dan karsinoma folikular yang tersimpan di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo (1 Januari 2012 sampai dengan 31 Desember 2014 sebanyak 35 sampel sesuai kriteria inklusi) dengan antibodi HBME-1 dan E-cadherin. Ekspresi HBME-1 dan E-cadherin dianalisis dengan uji *Mann Whitney*, sedangkan korelasi antara HBME-1 dan E-cadherin diuji dengan *Spearman Test*.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan ekspresi HBME-1 yang signifikan antara nodular hiperplasia dan karsinoma tiroid ($p \leq 0,05$); terdapat perbedaan ekspresi HBME-1 yang signifikan antara karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular tiroid ($p \leq 0,05$). Tidak terdapat perbedaan ekspresi E-cadherin yang signifikan pada nodular hiperplasi dan karsinoma tiroid ($p \geq 0,05$).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa HBME-1 dapat digunakan sebagai marker untuk membedakan lesi jinak dan ganas kelenjar tiroid, serta dapat digunakan untuk membedakan karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular tiroid.

Kata Kunci: HBME-1, E-cadherin, nodular hiperplasia tiroid, karsinoma papiler tiroid, karsinoma folikular tiroid.

KORESPONDENSI:

Prima Roosandris
Departemen Patologi
Anatomi Fakultas
Kedokteran Universitas
Airlangga, Surabaya
Email:
primaroosandris86
@gmail.com

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid merupakan keganasan yang pada kelenjar endokrin dan 95% berasal dari sel epitel folikel. Di Indonesia, karsinoma tiroid dapat terjadi pada semua kelompok umur, tersering pada usia lebih dari 30 tahun dan perempuan memiliki risiko yang besar dibandingkan laki-laki dengan rasio 3:1.¹ Karsinoma tiroid yang sering terjadi adalah karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular tiroid, sering timbul tanpa adanya keluhan, dengan tanda pertama adanya nodul tiroid. Nodul tiroid mempunyai sifat biologik yang bervariasi, tetapi morfologinya sangat mirip. Oleh karena itu, dalam membedakan nodul tiroid sering mengalami kesulitan. Beberapa penelitian dilakukan untuk menentukan petanda diagnostik pada lesi nodul tiroid telah banyak dilaporkan, antara lain dengan marker TPO, CK 19, petanda proliferasi MIB-1, VEGF, Galectin-1, Galectin-3 sebagai marker petanda diagnostik, tetapi belum ditemukan secara statistik yang dapat membedakan lesi hiperplastik dan neoplastik.²

HBME-1 (*Hector Battifora Mesothelial Epitope*) sebagai antibodi monoklonal juga dilaporkan dalam beberapa penelitian sebagai marker yang berguna untuk menentukan keganasan tiroid. Anti-HBME-1 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 maligna, termasuk epitel folikel tiroid. Beberapa penelitian tersebut menyatakan bahwa karsinoma folikular dan papiler tiroid mengekspresikan HBME-1, sedangkan epitel tiroid normal, nodular koloid goiter, dan adenoma tidak mengekspresikan HBME-1. Hal ini mendukung antibodi HBME-1 sebagai suatu pemeriksaan imunohistokimia yang berguna dalam mendiagnosis lesi tiroid yang sulit didiagnosis hanya dengan pulasan HE.³ E-cadherin diduga menjadi biomarker yang berhubungan dengan invasi pada karsinoma tiroid. E-cadherin berperan pada *adheren junction* dan berfungsi memelihara perlekatan antara sel satu dengan sel yang lainnya. Beberapa tumor ganas terjadi penurunan E-cadherin sehingga terjadi penurunan ikatan antar-sel tumor. Penelitian tentang peran E-cadherin pada proses keganasan menunjukkan hasil yang beragam. Penurunan level ekspresi E-cadherin telah dilaporkan beberapa penelitian menggunakan imunohistokimia pada keganasan sel epitel. Beberapa tipe tumor, termasuk karsinoma tiroid, terjadi penurunan ekspresi E-cadherin dan hal ini berhubungan proses invasi.⁴

Berdasarkan penjelasan di atas, penulis bertujuan menganalisis perbedaan ekspresi HBME-1 dan E-cadherin sehingga dapat digunakan sebagai petanda diagnostik untuk membedakan lesi-lesi nodul tiroid apakah jinak atau ganas, yang dapat membantu klinis dalam memberikan terapi dengan tepat.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan studi *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua kasus lesi tiroid yang dioperasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan diagnosis nodular hiperplasia, karsinoma papiler tiroid, dan karsinoma folikular tiroid di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya, periode 1 Januari 2012 – 31 Desember 2014, dengan populasi sebanyak 167 kasus.

Sampel penelitian ini adalah blok parafin penderita pada populasi setelah dilakukan *simple random sampling* yang memenuhi kriteria inklusif blok parafin yang representatif untuk pemeriksaan imunohistokimia serta mempunyai data rekam medik yang lengkap.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *simple random sampling* dengan menggunakan kriteria inklusi, dikelompokkan dalam kasus nodular hiperplasia, karsinoma papiler tiroid, dan karsinoma folikular tiroid. Kemudian besar sampel ditentukan secara proporsi. Diperoleh jumlah total sampel sebesar 35 sesuai dengan kelompok di atas.

Ekspresi protein HBME-1 diperiksa secara imunohistokimia dengan menggunakan antibodi monoklonal *rabbit* dari *gene tex* dengan dilusi 1:50. HBME-1 dinyatakan positif jika reaktif pada membran dan atau sitoplasma dengan intensitas baik lemah maupun kuat dan persentase jumlah sel tumor yang terpulas diperiksa secara visual dengan menggunakan mikroskop cahaya binokular. Sedangkan HBME-1 dinyatakan negatif jika tidak terpulas sama sekali.

Ekspresi protein E-cadherin diperiksa secara imunohistokimia dengan menggunakan antibodi monoklonal *rabbit* dari *Biocare* dengan dilusi 1:100. E-cadherin dinyatakan positif jika terpulas pada membran atau sitoplasma dengan intensitas baik lemah maupun kuat dan persentase jumlah sel tumor yang terpulas diperiksa secara visual dengan menggunakan mikroskop cahaya binokular. Sedangkan E-cadherin dinyatakan negatif jika tidak terpulas sama sekali.

HASIL

Penelitian ini membandingkan ekspresi *Hector Battifora Mesothelial Epitope-1* (HBME-1) dan E-cadherin pada nodul tiroid yang jinak dan ganas. Nodul jinak menggunakan sampel nodular hiperplasia, sedangkan nodul ganas menggunakan sampel karsinoma papiler tiroid dan karsinoma folikular tiroid.

Penelitian ini menggunakan data Laboratorium Patologi Anatomi FK Unair/RSUD Dr. Soetomo selama Januari 2012 sampai Desember 2014. Didapatkan sampel sebesar 35 yang terdiri dari 19 nodular hiperplasia, 8 karsinoma papiler tiroid, dan 8 karsinoma folikular tiroid, kemudian masing-masing dilakukan pulasan antibodi HBME-1 dan E-cadherin.

Karakteristik Penderita

Tabel 1: Ekspresi HBME-1

Intensitas HBME-1

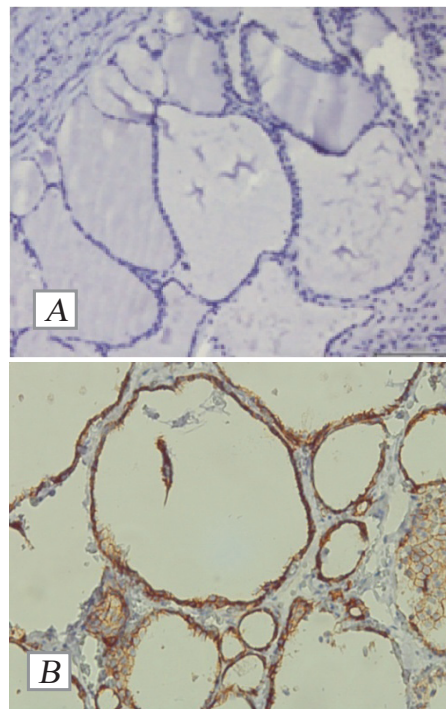
Ekspresi HBME-1	Kelompok Jinak		Kelompok Ganas	
	F	%	F	%
Negatif	7	36,84	0	0
Lemah	2	10,52	3	18,75
Kuat	10	52,63	13	81,25

Persentase HBME-1

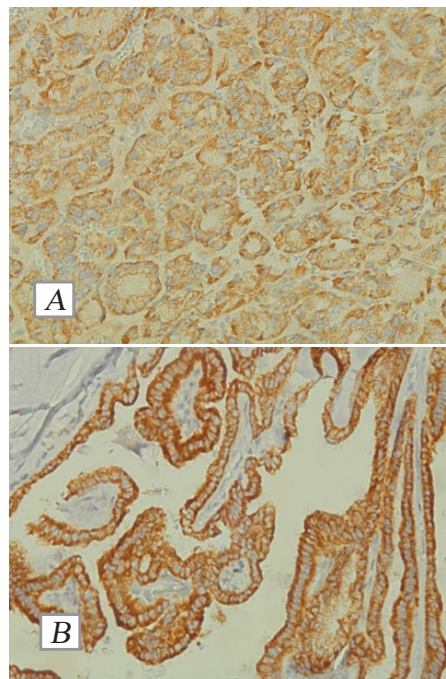
Persentase HBME-1	Kelompok Jinak		Kelompok Ganas	
	F	%	F	%
0-20%	17	89,47	3	18,75
21-40%	2	0,11	4	25
41-60%	0	0	3	18,75
61-80%	0	0	6	37,5
81-100%	0	0	0	0

Setelah dilakukan analisis statistik menggunakan *Mann Whitney test*, didapatkan hasil $p=0,00$ ($p \leq 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi HBME-1 pada kelompok jinak dan kelompok ganas.

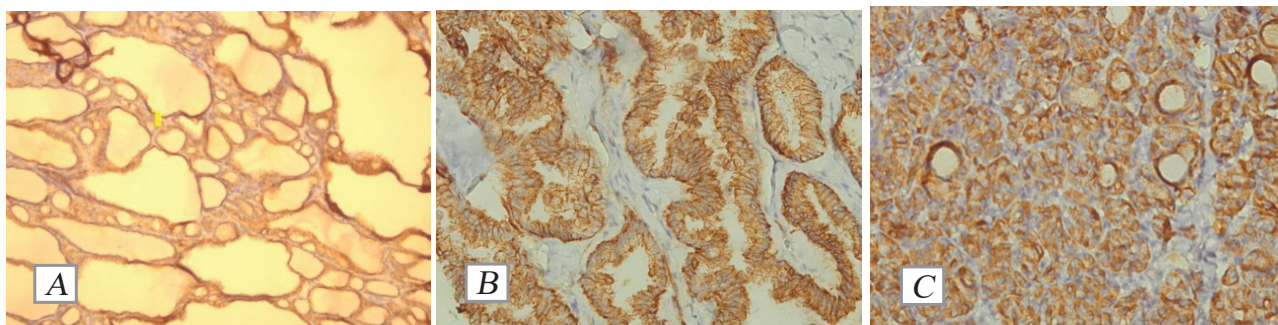
Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi HBME-1 antara kelompok jinak dan ganas dengan nilai $p=0,00$ ($p \leq 0,05$). Pada kelompok ganas antara karsinoma papiler tiroid dengan karsinoma folikular tiroid didapatkan perbedaan ekspresi yang bermakna dengan nilai $p=0,011$ ($p \leq 0,05$)



Gambar 1:
A. Nodular Hiperplasia dengan ekspresi HBME-1 negatif (imunohistokimia, 400x).
B. Nodular Hiperplasia dengan ekspresi HBME-1 dengan intensitas kuat (imunohistokimia, 200x).



Gambar 2:
A. Karsinoma folikular dengan ekspresi HBME-1 (imunohistokimia, 40x).
B. Karsinoma Papiler dengan ekspresi HBME-1 (imunohistokimia, 200x)



Gambar 3: A. Nodular Hiperplasia dengan ekspresi E-cadherin (imunohistokimia, 200x)
 Karsinoma Papiler dengan ekspresi E-cadherin (imunohistokimia, 200x)
 Karsinoma folikular dengan ekspresi E-cadherin (imunohistokimia, 200x).

Tabel 2: Ekspresi E-cadherin

Intensitas E-cadherin	Kelompok Jinak		Kelompok Ganas	
	F	%	F	%
Negatif	0	0	0	0
Lemah	0	0	0	0
Kuat	19	100%	16	100%

Uji analisis statistik menggunakan *Mann Whitney test* mendapatkan hasil $p=0,183$ ($p \geq 0,05$), yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi E-cadherin pada kelompok jinak dan ganas.

Pada kelompok ganas, antara karsinoma papiler tiroid dengan karsinoma folikular tiroid tidak terdapat perbedaan yang bermakna, dengan nilai $p=1,00$ ($p \geq 0,05$).

Dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi E-cadherin antara kelompok jinak dan ganas dengan nilai $p=0,183$ ($p \geq 0,05$). Pada kelompok ganas, antara karsinoma papiler dengan karsinoma folikular tiroid tidak terdapat perbedaan yang bermakna, dengan nilai $p=1,00$ ($p \geq 0,05$).

Analisis hubungan antara ekspresi HBME-1 dengan E-cadherin di seluruh kelompok penelitian ini menggunakan uji Spearman's Rho memperoleh hasil tidak terdapat hubungan antara HBME-1 dan E-cadherin pada nodular hiperplasia dengan nilai $p=0,345$ ($p \geq 0,05$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan sampel tiroidektomi sejumlah 35 yang terdiri dari 19 nodular hiperplasia, 8 karsinoma papiler tiroid, dan 8 karsinoma folikular tiroid.

Karsinoma papiler tiroid paling banyak terjadi pada rentang usia 68–75 tahun (8,57%) dengan rata-rata usia 51,5 tahun. Penderita perempuan lebih banyak dibanding laki-laki dengan perbandingan 5:2. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menunjukkan bahwa karsinoma papiler tiroid biasanya terjadi pada usia pertengahan 40 sampai dengan awal 50 tahun, dan mengenai perempuan 3 kali lebih tinggi dibanding laki-laki.^{5,6}

Karsinoma folikular tiroid paling tinggi terjadi pada rentang usia 44–51 tahun (8,57%) dengan rata-rata usia 60,25 tahun dan lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki dengan rasio 3:1. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa biasanya penderita karsinoma folikular tiroid mencapai puncak pada usia 40–60 tahun, dengan kejadian pada perempuan 3 kali lebih tinggi dibanding laki-laki.^{5,7}

KESIMPULAN

Penelitian menyimpulkan bahwa HBME-1 dapat digunakan sebagai marker penanda lesi jinak dan ganas kelenjar tiroid, serta dapat digunakan untuk membedakan karsinoma papiler dan karsinoma folikular tiroid. Sedangkan E-cadherin tidak dapat digunakan sebagai marker penanda lesi jinak dan ganas kelenjar tiroid, juga untuk membedakan karsinoma papiler dan karsinoma folikular tiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Freeby M, Mc Connell RJ. Differentiated thyroid cancer. *Common Oncol.* 2007; 4:197– 204.9
2. Marie R, Marie L, Ivana S. Potential Diagnostic Markers in Nodular Lesions of the Thyroid Gland : Immunohistochemical study. *Biomed Pup Med.* ;152 (1); 53 -60
3. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod. Pathol.* ;14(4)338–342.
4. David, J.M. Rajasekaran, A.Y., 2012. Dishonorable Discharge. The Oncogenic Roles of Cleaved E-cadherin F Delellis A Ronald, Lloyd V Ricardo, Heitz U Philipp, Eng Charis. World Health Organization Classification of Tumours. Pathologi & Genetics Tumors of Endocrin Organs. IARC Press. Lyon. P : 49 – 54.
5. Figge JJ. Epidemiology of thyroid cancer. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management.* 2006;28 (708):409
6. Delellis A Ronald, Lloyd V Ricardo, Heitz U Philipp, Eng Charis. 2004. World Health Organization Classification of Tumours. *Pathologi & Genetics Tumors of Endocrin Organs.* IARC Press. Lyon. P: 49-54.
7. Lee SL, Ananthakrshnan, 2015. Overview of follicular thyroid carcinoma. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/overviewoffollicularthyroidcancer>