

Perbedaan Ekspresi Imunositokimia *Thyroid Transcription Factor-1* (TTF-1) pada Adenokarsinoma dan Karsinoma Sel Skuamosa dari Sikatan Bronkus Kanker Paru

Lita Feriyawati, Nadjib Dahlan Lubis, Delyuzar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara Medan

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma bukan sel kecil (KBSK) merupakan 85% keganasan dari seluruh kanker paru. Dalam beberapa tahun terakhir adenokarsinoma merupakan tipe KBSK yang paling dominan. Pemeriksaan sitologi sikatan bronkus dengan pewarnaan rutin *papanicolaou* pada beberapa keadaan mempunyai keterbatasan, terlebih pada beberapa jenis tumor paru dengan gambaran sel yang mirip. *Thyroid transcription factor-1* (TTF-1) diekspresikan pada adenokarsinoma paru dan karsinoma sel kecil paru. Pemeriksaan imunositokimia TTF-1 dengan prosedur yang efisien dan efektif sebagai alat bantu pemeriksaan sitologi sikatan bronkus dapat meningkatkan keakuratan diagnosa sitologi kanker paru. Tujuan penelitian ini adalah untuk membedakan adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa (KSS) dari sikatan bronkus kanker paru melalui tampilan imunositokimia TTF-1.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan potong lintang pada 45 sampel sitologi sikatan bronkus yang terdiri dari adenokarsinoma sebanyak 77,78% (n=35) dan KSS sebanyak 22,22% (n=12). Dilakukan pemeriksaan imunositokimia TTF-1 menggunakan antibodi TTF-1 *rabbit polyclonal* (klon ab136633) dengan metode *labelled streptavidin biotin immunoperoxidase complex* langsung pada slide yang sebelumnya telah diwarnai dengan *papanicolaou*.

Hasil

Pada penelitian ini sebanyak 62,9% (n=22) adenokarsinoma menunjukkan tampilan positif dengan imunositokimia TTF-1, ekspresi kuat 36,3% (n=8), ekspresi sedang 50% (n=11), dan ekspresi lemah 13,6% (n=3), serta tampilan negatif 37,1% (n=13). Sampel KSS menampilkan hasil positif dengan imunositokimia TTF-1 sebanyak 30% (n=3) dengan ekspresi kuat serta tampilan negatif sebanyak 70% (n=7). Hasil uji hubungan antara hasil imunositokimia TTF-1 dengan ekspresi pada adenokarsinoma dan KSS menggunakan uji *Fisher's exact* menunjukkan *p-value* = 0,083.

Kesimpulan

Pada penelitian ini didapati tampilan intensitas yang beragam pada hasil imunositokimia TTF-1 pada jenis adenokarsinoma dan KSS, dan menurut perhitungan statistik tidak bermakna.

Kata kunci: adenokarsinoma, kanker paru, karsinoma sel skuamosa, sikatan bronkus, *thyroid transcription factor-1*.

ABSTRACT

Background

Non-small cell carcinoma (NSCC) is 85% of all lung cancer malignancy. In recent years, adenocarcinoma is the most dominant type of NSCC. Bronchial brushings cytology examination with routine Papanicolaou staining have limitations especially to distinguish between some types of lung tumors which have similar pattern. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) is a transcription factor that normally found in adult thyroid and lung tissue, expressed in lung adenocarcinoma and small cell lung carcinoma. Immunocytochemistry examination TTF-1 is an efficient and effective procedures as aids bronchial brushings cytology examination that can improve the accuracy of cytological diagnosis of lung cancer. The objective of the research is to determine the differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma (SCC) from bronchial brushings in lung cancer by the expression of immunocytochemistry TTF-1.

Methods

A cross sectional analytic study was performed at 45 brushings cytology samples consisted of 77.78% (n=35) adenocarcinoma and 22.22% (n=12) SCC. Immunocytochemistry examination using rabbit polyclonal (clone ab136633) TTF-1 antibody was performed by immunoperoxidase labeled streptavidin biotin complex method directly on slides previously stained with Papanicolaou.

Results

In this study, 62.9% (n=22) adenocarcinoma were positive for TTF-1 with 36.3% (n=8) gave strong expression, 50% (n=11) gave moderate expression, 13.6% (n=3) gave weak expression and showed negative as 37.1% (n=13). SCC were positive for TTF-1 as 30% (n=3) with overall gave strong expression and showed negative results as 70% (n=7). The relationship between TTF-1 expression in adenocarcinoma and SCC by using Fisher's exact test showed *p-value*=0.083

Conclusion

This study showed that there were not differences of TTF-1 immunocytochemistry intensity between adenocarcinoma and SCC.

Key words : adenocarcinoma, bronchial brushings, lung cancer, squamous cell carcinoma, thyroid transcription factor-1.

PENDAHULUAN

Kanker paru saat ini merupakan kanker yang paling banyak ditemukan di dunia, yaitu sekitar 12,6% dari seluruh kasus kanker baru dan 17,8% dari seluruh kematian akibat kanker. Pada tahun 2000 diperkirakan terdapat 1,2 juta kasus baru dan 1,1 juta kematian, dengan rasio jenis kelamin laki-laki dibanding perempuan adalah 2,7.¹

Penggunaan metode sitologi dalam menegakkan diagnosis keganasan pada saluran nafas telah diakui sebagai salah satu aplikasi yang paling berhasil. Penggunaan bronkoskopi serat optik lentur (BSOL) menjadikan metode sitologi dengan menggunakan tehnik sikatan bronkus, *broncho-alveolar lavage* (BAL) dan biopsi bronkial menjadi makin populer, karena mempermudah pencapaian pada kelainan di saluran nafas, sehingga menjadikan sitologi sebagai alat prosedur dan diagnostik lini pertama.²

Kasuma pada tahun 2011 melaporkan 100 penderita kanker paru yang telah dilakukan bronkoskopi di Instalasi Diagnostik Terpadu (IDT) RSUP H. Adam Malik Medan didapatkan adenokarsinoma menempati urutan pertama sebanyak 45%, diikuti karsinoma sel skuamosa sebanyak 33%.³

Lebih dari 80% kanker paru termasuk jenis karsinoma bukan sel kecil (KBSK) dengan adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa (KSS) menempati subtype terbanyak pada jenis ini, sekaligus keduanya merupakan 60% dari seluruh kanker paru. Adenokarsinoma dan KSS dikategorikan dalam KBSK berdasarkan gambaran mikroskopis sel-sel tumor yang hampir sama serta pemilihan terapi yang sama dalam penatalaksanaannya. Walau demikian adenokarsinoma dan KSS juga mempunyai beberapa aspek klinis yang berbeda, yang berpengaruh pada penatalaksanaan terapi keduanya. Adenokarsinoma lebih respon terhadap kemoterapi dibanding karsinoma sel skuamosa, tetapi cenderung lebih sering relaps. Pada negara barat, adenokarsinoma lebih sering rekuren dan menimbulkan kematian dibandingkan KSS setelah terapi reseksi, tetapi di Asia Timur, adenokarsinoma mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan KSS. Sayangnya identifikasi mikroskopis terhadap masing-masing subtype sering subjektif, dan makin sulit pada tumor-tumor berukuran kecil pada stadium awal,

atau pada penderita sekaligus beberapa jenis tumor paru primer.⁴

Berkaitan dengan insidensi adenokarsinoma yang makin meningkat maka dibutuhkan pemeriksaan imunologi yang spesifik untuk mengidentifikasi sel-sel tumor ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan pewarnaan imunologi terhadap *Thyroid Transcription Factor-1* (TTF1) dapat membantu mengidentifikasi adenokarsinoma. Penelitian sebelumnya memperoleh hasil pewarnaan TTF1 positif pada 75-80% adenokarsinoma paru primer, sebaliknya negatif pada KSS paru.⁵

Kwei dkk mendapatkan bahwa amplifikasi dan overekspresi TTF1 mempunyai kontribusi terhadap proliferasi dan kelangsungan hidup sel-sel kanker paru, serta menyatakan bahwa TTF1 merupakan onkogen spesifik kanker paru.⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa pewarnaan positif TTF1 mempunyai korelasi dengan ketahanan hidup pasien penderita adenokarsinoma paru.⁷

Kesulitan dalam mendiagnosis kanker paru dalam membedakan jenisnya kerap kali dihadapi dalam pemeriksaan sitologi rutin yang berdampak pada ketidakefektifan penanganan. Pemeriksaan sitologi sikatan bronkus dengan pewarnaan rutin *papanicolaou* pada beberapa keadaan mempunyai keterbatasan. Salahsatunya adalah kuantitas sel yang kurang, sehingga pengenalan morfologi individual sel memerlukan kecermatan, terlebih pada beberapa jenis tumor paru dengan gambaran sel yang mirip. Hal-hal tersebut dapat mengaburkan hasil evaluasi, di sisi lain pihak klinisi memerlukan hasil yang cepat dan akurat agar dapat dilakukan penatalaksanaan terapi yang tepat. Adanya pemeriksaan imunositologi dengan prosedur yang efisien dan efektif sebagai alat bantu menegakkan diagnosis sitologi sikatan bronkus merupakan alternatif lain yang dapat dilakukan.

Berdasarkan penjelasan di atas, peneliti tertarik untuk membedakan adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa (KSS) dari sikatan bronkus kanker paru melalui tampilan imunositokimia TTF-1.

METODE PENELITIAN**Disain dan sampel penelitian.**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi RS Haji

Adam Malik Medan, dan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan, dilakukan pada Pebruari 2013 sampai dengan Agustus 2013. Populasi pada penelitian ini adalah sediaan sitologi dari sikatan bronkus pasien yang diduga menderita kanker paru. Sikatan bronkus didapatkan dari penderita yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi oleh pulmonologis di Instalasi Diagnostik Terpadu (IDT) RS Haji Adam Malik Medan.

Sampel dalam penelitian ini adalah sediaan sitologi dari sikatan bronkus pasien yang diduga menderita kanker paru yang didiagnosa sebagai KBSK sesuai kriteria inklusi, dan dengan menggunakan rumus didapatkan sampel minimal sejumlah 43.

Dilakukan pembacaan slaid sitologi sikatan bronkus yang telah diwarnai dengan pewarnaan *Papanicolaou* oleh dua orang ahli patologi dan peneliti untuk memisahkan karsinoma sel kecil dan KBSK. Selanjutnya slaid karsinoma sel kecil dieksklusikan dari penelitian, sedangkan slaid KBSK diberi pewarnaan imunositokimia TTF-1, dan dilakukan pembacaan slaid tersebut oleh dua orang ahli patologi yang sama dan peneliti. Selanjutnya ditetapkan kriteria penilaian dan dilakukan analisa perbedaan menggunakan SPSS dengan uji *Fisher's Exact* tabel 2x2.

Dilakukan pemeriksaan imunositokimia TTF-1 menggunakan antibodi TTF-1 *rabbit polyclonal* (klon ab136633) dengan metode *labelled streptavidin biotin immunoperoxidase complex* langsung pada slaid yang sebelumnya telah diwarnai dengan *papanicolaou*.

Pewarnaan dengan tehnik imunositokimia telah dilakukan terhadap 45 sampel menggunakan antibodi primer TTF-1. Kontrol positif berasal dari dua sediaan, yaitu sediaan jaringan tiroid dan sediaan hapusan aspirasi biopsi nodul limfatikus dengan metastasis kanker paru, memberikan tampilan intensitas kuat dengan warna coklat pada inti sel, sedangkan tampilan dengan intensitas beragam didapati pada sampel penelitian. Warna coklat yang tertampil pada inti sel normal paru tidak dianggap sebagai tampilan positif, demikian juga warna coklat yang tertampil pada sitoplasma sel normal paru. Skor akhir dari hasil pewarnaan imunositokimia TTF-1 ini adalah negatif, positif kuat, positif sedang dan positif lemah. Dikatakan negatif jika inti sel tumor pada sampel tidak

berhasil menampilkan warna coklat, dan pada saat proses yang sama kontrol positif menampilkan warna coklat dengan pewarnaan kromogen DAB, sedangkan dikatakan positif jika inti sel tumor pada sampel menampilkan warna coklat, dan pada saat proses yang sama kontrol positif menampilkan warna coklat dengan pewarnaan kromogen DAB. Penentuan intensitas berdasarkan perbandingan tampilan warna coklat pada inti sel tumor pada sampel dengan inti sel pada kontrol positif. Skor positif kuat, sedang dan lemah jika intensitas warna tersebut tertampil sekurang-kurangnya 50% dari seluruh inti sel tumor pada sampel.

HASIL

Penelitian telah dilakukan terhadap 45 sampel dan mendapatkan karakteristik sampel seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dan jenis kanker paru dari 45 sampel.

	n	(%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	40	88,89
Perempuan	5	11,11
Usia (tahun)		
<40	4	8,89
40-60	31	68,89
>60	10	22,22
Jenis tumor		
AK	35	77,78
KSS	10	22,22

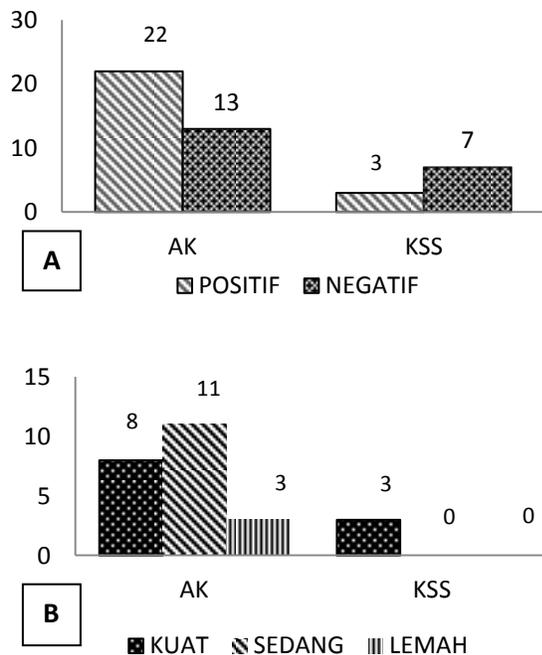
AK: Adenokarsinoma; KSS: Karsinoma sel skuamosa.

Berdasarkan Tabel 1, kelompok terbesar penderita kanker paru dari sampel penelitian ini adalah laki-laki, sebanyak 40 (88,89%) dan sisanya sebanyak 5 perempuan (11,11%). Kelompok usia terbanyak adalah di rentang usia 40-60 tahun yaitu sejumlah 31 (68,89%), selanjutnya di kelompok usia >60 tahun sejumlah 10 (22,22%) dan kelompok usia terendah adalah <40 tahun sejumlah 4 (8,89%). Rata-rata usia penderita adalah 54 tahun dengan standard deviasi 10,36 tahun. Usia termuda pada sampel dijumpai pada usia 20 tahun sedangkan usia tertua 79 tahun. Sampel penelitian ini terdiri dari dua jenis tumor yaitu adenokarsinoma dan KSS, dengan penderita terbanyak menderita adenokarsinoma sebanyak 35 (77,78%) dan sisanya menderita KSS sebanyak 10 (22,22%).

Pada penelitian ini distribusi proporsi ekspresi TTF-1 terhadap jenis tumor pada

Gambar 1 menunjukkan bahwa adenokarsinoma positif pada pewarnaan imunositokimia TTF-1 sebanyak 22 (62,9%) dan negatif sebanyak 13 (37,1%) dari 35 sampel. Sampel KSS positif TTF-1 sebanyak 3 (30%) dan negatif sebanyak 7 (70%) dari 10 sampel. Distribusi reaksi imunologi terhadap antibodi TTF-1 yang ditampilkan seluruh sampel dijumpai tidak seragam. Pada sampel dengan tampilan positif tampak beberapa inti sel mengekspresikan tampilan beragam jika dibandingkan dengan kontrol positif.

Gambar 1 juga ditunjukkan dari 22 sampel adenokarsinoma positif TTF-1, sebanyak 8 (36,3%) memberikan ekspresi kuat, sedangkan ekspresi sedang sebanyak 11 (50%), dan ekspresi lemah sebanyak 3 (13,6%). Selanjutnya dari 3 sampel KSS yang memberikan hasil positif 3 (100%) menampilkan ekspresi kuat.

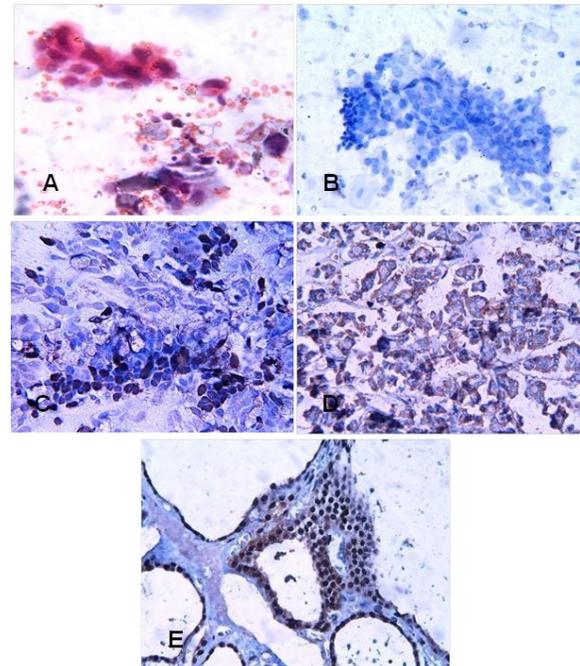


Gambar 1. Distribusi proporsi (A) dan intensitas (B) ekspresi TTF-1 pada adenokarsinoma (AK) dan karsinoma sel akuamosa (KSS).

Tabel 2. Uji Fisher's exact ekspresi TTF-1 pada adenokarsinoma dan KSS.

Jenis tumor	Positif		Negatif		p
	n	%	n	%	
AK	22	62,9	13	37,1	
KSS	3	30	7	70	

Hasil uji hubungan antara hasil pewarnaan imunositokimia TTF-1 dengan ekspresi pada adenokarsinoma dan KSS. Dengan menggunakan uji Fisher's exact memberikan hasil tidak dijumpai adanya perbedaan antara ekspresi imunositokimia TTF-1 pada adenokarsinoma dan KSS $p=0,083$ (Tabel 2).



Gambar 2. Tampilan TTF-1 positif pada adenokarsinoma dan hasil pewarnaan *papanicolaou* pada sampel dan kontrol. A. Pewarnaan *papanicolaou*; B. TTF-1 negatif; C. TTF-1 dengan intensitas kuat pada inti sel; D. Kontrol sitologi hapusan metastasis paru di nodul limfatikus leher; E. Kontrol jaringan tiroid (Obj.100x dan 40x).

DISKUSI

Jaringan paru normal mengekspresikan TTF-1 yang sangat terbatas pada saluran nafas terminal seperti sel-sel epitel alveolar dan bronkus, sehingga sel-sel ini juga mengekspresikan warna coklat pada inti,⁸ seperti yang didapati pada beberapa sampel penelitian ini setelah dilakukan pewarnaan imunositokimia TTF-1. Sampel pada penelitian ini terdiri dari dua jenis yaitu adenokarsinoma dan KSS, dengan penderita terbanyak menderita adenokarsinoma sebanyak 35 (77,78%) dan sisanya menderita KSS sebanyak 10 (22,22%). Hal ini sesuai dengan penelitian lain sebelumnya yang menyebutkan bahwa adenokarsinoma dan KSS

merupakan dua tipe KBSK terbanyak, dengan perincian sebagai berikut: KSS (25%-40%), adenokarsinoma (25%-40%), karsinoma sel kecil (20%-25%), dan karsinoma sel besar (10%-15%).⁹ Hasil yang sama juga didapatkan oleh Kasuma pada tahun 2011 yang melaporkan bahwa dari 100 penderita kanker paru yang telah dilakukan bronkoskopi dan pemeriksaan sitologi di Instalasi Diagnostik Terpadu (IDT) RSUP H. Adam Malik Medan, ditemukan bahwa adenokarsinoma menempati urutan pertama sebanyak 45%, yang kedua adalah KSS sebanyak 33%.³

Pada penelitian ini jenis kelamin penderita dominan laki-laki yaitu sejumlah 88,89% dan perempuan 11,11%. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Kasuma pada tahun 2011 yang melaporkan bahwa dari 100 penderita kanker paru yang telah dilakukan bronkoskopi di Instalasi Diagnostik Terpadu (IDT) RSUP H. Adam Malik Medan, terdiri atas 77% laki-laki dan 23% perempuan.³ Secara umum rasio jenis kelamin laki-laki dibanding perempuan penderita kanker paru adalah 2,7.¹

Rata-rata usia penderita pada penelitian ini adalah 54 tahun dengan standard deviasi 10,36 tahun. Penelitian-penelitian lain sebelumnya menunjukkan beberapa variasi usia rata-rata saat terdiagnosis, yaitu 59,9 tahun dengan rentang usia 31-83 tahun,⁸ atau penelitian lain yang menemukan usia rata-rata 67 tahun dengan rentang usia 34-84 tahun.¹⁰ Secara umum dari berbagai penelitian telah disimpulkan bahwa usia rata-rata penderita saat terdiagnosis adalah 71 tahun.¹

Penelitian ini mendapatkan bahwa dari 22 sampel adenokarsinoma yang memberikan hasil positif terhadap imunositokimia TTF-1 menunjukkan intensitas yang beragam seperti yang diperlihatkan pada Gambar 2. *Thyroid Transcription Factor-1* diekspresikan dengan intensitas sedang didapati cukup banyak pada sampel penelitian ini, keseluruhannya dari jenis adenokarsinoma, bahkan ekspresi kuat didapati pada KSS. Hal ini sama seperti penelitian terdahulu yang mendapatkan bahwa ekspresi positif TTF-1 didapati sebagian besar pada adenokarsinoma, tetapi didapati juga 10% pada KSS.⁷ Penelitian lain sebelumnya juga mendapatkan bahwa ekspresi TTF-1 umumnya negatif pada KSS dan *mucinous bronchioalveolar carcinoma*.¹¹ Penelitian sebelumnya oleh Myong menemukan bahwa ekspresi positif

TTF-1 menunjukkan keterkaitan dengan aktifitas proliferasi yang dibuktikan dengan ekspresi Ki-67, sekaligus menjadi prediktor prognosis yang buruk pada KBSK. Myong juga mendapatkan bahwa jaringan paru normal mengekspresikan TTF-1 yang sangat terbatas pada saluran nafas terminal seperti sel-sel epitel alveolar dan bronkus. Pewarnaan pada bagian tersebut tampak seragam, dan TTF-1 dapat dikatakan berguna sebagai penanda sel-sel yang berasal pada saluran nafas terminal. Hasil ini juga mengindikasikan bahwa TTF-1 dapat menjadi penanda diferensiasi molekuler dari tumor-tumor yang berasal dari sel-sel tersebut.⁸

Walaupun pada penelitian ini diperoleh ekspresi TTF-1 lemah, namun hal ini tidak dianggap tidak bermakna. Hal ini dihubungkan dengan penelitian Barletta dkk yang mendapatkan dari 89 sampel penderita adenokarsinoma paru, ekspresi TTF-1 kuat sebanyak 48%, kurang 24% dan negatif 28%. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa penderita adenokarsinoma paru dengan ekspresi TTF-1 kuat dan lemah mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan penderita adenokarsinoma paru dengan ekspresi TTF-1 negatif.¹⁰ Stenhouse dkk juga mendapatkan bahwa ada hubungan antara diferensiasi adenokarsinoma dengan ekspresi TTF-1, yaitu tumor yang berdiferensiasi buruk mempunyai kemungkinan kecil untuk mengekspresikan TTF-1 dengan kuat dibandingkan dengan tumor berdiferensiasi baik yang menunjukkan arsitektur yang kompleks.⁵ Hasil yang berbeda dikemukakan oleh Barle'si dkk, yang mendapatkan bahwa pewarnaan TTF-1 tidak berhubungan dengan diferensiasi tumor berupa *poorly, moderately* dan *well-differentiated*, walaupun secara bermakna didapatkan bahwa pewarnaan TTF-1 tereksresi positif kuat dan secara independen berkorelasi dengan kelangsungan hidup pasien penderita adenokarsinoma.⁷

Prosedur pewarnaan imunositokimia TTF-1 pada penelitian ini dilakukan langsung pada slaid yang sebelumnya telah diwarnai dengan *papanicolaou*, tanpa perlu memindahkan materi sel ke slaid lain. Hal ini tentunya membantu dalam mengkonfirmasi tumor paru jenis KBSK yang ditegakkan melalui sediaan sitologi, apakah merupakan tumor primer paru atau berasal dari luar paru, serta lebih menegaskan diagnosa untuk jenis adenokarsinoma

dibanding jenis KBSK yang lain, melalui prosedur yang sederhana dan efisien.

Analisa statistik menggunakan uji *Fisher's exact* untuk melihat hubungan antara hasil pewarnaan imunositokimia TTF-1 dengan ekspresi pada adenokarsinoma dan KSS pada penelitian ini menunjukkan $p=0,083$, yang memberikan kesimpulan bahwa tidak dijumpai adanya perbedaan ekspresi TTF-1 pada adenokarsinoma dan KSS (Tabel 2). Hasil ini tidak berarti bahwa pewarnaan imunositokimia TTF-1 tidak bermakna dalam menentukan perbedaan antara adenokarsinoma dan KSS pada penelitian ini, karena didapati berbagai tampilan intensitas yang beragam pada sampel adenokarsinoma dan hanya tampilan intensitas kuat pada KSS. Perbedaan ini masih dapat dihubungkan dengan variabel lain jika saja penelitian ini mengaitkannya dengan perjalanan klinis pasien seperti prognosis dan kelangsungan hidup, seperti halnya penelitian lain sebelumnya, walaupun pada penelitian tersebut menggunakan besar sampel penelitian rata-rata 60-80 sampel dengan beberapa variasi tipe histologi dari kanker paru.^{5,7,10}

Beberapa faktor dapat mempengaruhi keberhasilan dan hasil akhir tampilan terhadap imunositokimia TTF-1, antara lain bahan penutup slaid yang cukup tebal sehingga cukup sulit untuk dihilangkan. Hal ini dapat mengganggu proses reaksi imunologi pada pewarnaan, dan berpengaruh pada ekspresi imunositokimia.¹² Beberapa slaid pada penelitian ini dilapisi oleh bahan pelapis yang cukup tebal, sehingga memerlukan waktu yang lebih lama dalam perendaman dengan *Xylo*. Ekspresi TTF-1 yang ditampilkan pada slaid tersebut umumnya negatif dan lemah. Hal tersebut kemungkinan dapat menjadi penyebabnya.

Bahan fiksasi juga memegang peranan untuk keberhasilan proses imunositokimia. Hasil imunositokimia yang baik didapatkan pada sampel sitologi yang difiksasi dalam 95% *isopropyl alcohol*, *buffered formalin*, *formol-acetone*, atau campuran etanol dan formalin. Sampel sitologi yang diperoleh dengan proses *air-dried* tidak optimal menampilkan ekspresi imunositokimia pada inti dan sitoplasma. Umumnya sediaan *air-dried* diwarnai dengan *Diff Quick* atau metode *Romonowski*.¹² Hal ini kemungkinan menjadi penyebab sediaan sitologi tumor paru yang sebelumnya diwarnai dengan *Diff Quick* tidak mengekspresikan TTF-1 pada pene-

litan Liu dkk.¹³ Sedangkan sediaan sitologi tumor paru yang sebelumnya diwarnai dengan *papanicolaou* memberikan ekspresi TTF-1 yang positif dengan berbagai intensitas.¹³⁻¹⁵ Penelitian ini menggunakan bahan fiksasi alkohol 95% dengan pewarnaan *papanicolaou* dan memberikan hasil yang sama dengan penelitian-penelitian lain sebelumnya.¹³⁻¹⁵

Beberapa hasil ekspresi TTF-1 yang ditunjukkan pada penelitian ini (Gambar 2B dan C) menunjukkan bahwa penegakan diagnosa yang tidak tepat menggunakan pewarnaan rutin sitologi dengan *papanicolou* kemungkinan dapat terjadi. Adanya ekspresi positif TTF-1 dengan intensitas kuat pada sampel sediaan sitologi yang sebelumnya diduga sebagai KSS, membawa pada kesimpulan bahwa sampel tersebut kemungkinan adalah adenokarsinoma (Gambar 4). Walaupun pada penelitian sebelumnya didapati ekspresi positif TTF-1 didapati sebagian besar pada adenokarsinoma, tetapi didapati juga 10% pada KSS.⁷

Walaupun pada KSS terkadang didapati sebagian kecil musin intra sel, tetapi didapatinya musin dalam jumlah banyak akan mengarahkan pada diagnosa adenokarsinoma, sedangkan p63 merupakan tipikal untuk KSS. Kemungkinan didapatinya kedua komponen ini dapat dijumpai, misalnya pada karsinoma adenoskuamosa. Jika masih didapati kesulitan untuk membedakan hal tersebut, maka interpretasi berupa "KBSK" lebih dianjurkan.¹⁶

Hal lain juga dijumpai pada sampel yang sebelumnya diduga adalah suatu adenokarsinoma, setelah dilakukan pewarnaan dengan TTF-1 ternyata memberikan ekspresi negatif (Gambar 2B). Hasil ini membawa pada kesimpulan bahwa kemungkinan yang sebelumnya dianggap tumor paru tersebut bukan primer berasal dari paru. Tentunya diperlukan penanda spesifik lain untuk diagnosa yang lebih terarah. Penelitian lain sebelumnya melaporkan bahwa pewarnaan TTF-1 terekspresi positif pada adenokarsinoma kolon, tumor-tumor epitel ovarium, dan tumor-tumor uterus. Penelitian oleh Matoso dkk melakukan pemeriksaan antibodi monoklonal TTF-1; 8G7G3/1 dan SPT24; terhadap tumor primer paru, prostat, pankreas, lambung, kelenjar liur, payudara, kandung kemih, kolon dan KSS pada kepala dan leher. Penelitian Matoso dkk tersebut menyimpulkan bahwa klon SPT24 dapat mendeteksi lebih tinggi tumor-tumor paru bukan sel kecil dalam

berbagai subtipe histologi, sedangkan kedua klon yaitu 8G7G3/1 dan SPT24 dapat mewarnai tumor-tumor yang bukan berasal dari paru dengan proporsi yang sama.¹¹

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak didapati perbedaan tampilan imunositokimia TTF-1 pada jenis adenokarsinoma dan KSS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P, Samet J, Shields P, Caporaso N. Lung cancer epidemiology and etiology. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Gaur DS, Thapliyal NC, Kishore S, Pathak VP. Efficacy of broncho-alveolar lavage and bronchial brush cytology in diagnosing lung cancers. *J Cytol.* 2007;24:73-7.
3. Kasuma D. Profil penderita yang dilakukan tindakan bronkoskopi serat optik lentur di instalasi diagnostik terpadu (IDT) RSUP H. Adam Malik Medan [Internet]. Repository USU; 2011 [cited 2012 Sept 11]. Available from: <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/17044>.
4. Chang HH, Dreyfuss JM, Ramoni MF. A transcriptional network signature characterizes lung cancer subtypes. *Cancer.* 2011; 117: 353-60.
5. Stenhouse G, Fyfe N, King G, Chapman A, Kerr KM. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenokarsinoma. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 383-7.
6. Kwei KA, Kim YH, Girard L, Kao J, Pacyna-Gengelbach M, Salari K. Genomic profiling identifies *tiff1* as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer. *Oncogene.* 2008; 27: 3635-40.
7. Barle' si F, Pinot D, LeGoffic A, Doddoli C, Chetaille B, Torre V, *et al.* Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *British J Cancer.* 2005; 93: 450-2.
8. Myong NH. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression in human lung carcinomas: Its prognostic implication and relationship with expressions of p53 and KI-67 proteins. *J Korean Med Sci.* 2003; 18: 494-500.
9. Travis W, Nicholson S, Hirsch FR, Pugatch B, Geisinger K, Brambilla E, *et al.* Small cell carcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
10. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. The prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2010;116:659-69.
11. Matoso A, Singh K, Jacob R, Greaves WO, Tavares R, Noble L, *et al.* Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by two monoclonal antibodies in pulmonary and non-pulmonary primary tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010; 18: 142-9.
12. Ganjei-Azar P, Nadji M. Color atlas of immunocytochemistry in diagnostic cytology. 1st ed. Springer; 2007.
13. Liu J, Farhood A. Immunostaining for thyroid transcription factor-1 on fine-needle aspiration specimens of lung tumors. *Cancer.* 2004; 102: 109-14.
14. Liu J, Farhood A. Thyroid transcription factor-1 immunocytochemical staining of pleural fluid cytocentrifuge preparations for detection of small cell lung carcinoma. *Acta Cytol.* 2004; 48: 635-40.
15. Kalhor N, Zander DS, Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously pap-stained cytologic material. *Mod Pathol.* 2006; 19: 1117-23.
16. French CA. Respiratory Tract. In : Cibas ES, Ducatman BS, editors. *Cytology: Diagnostic Principles Clinical Correlates.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.