

## Imunoekspresi CK-7 dan CK-20 pada Karsinoma Musinosum Ovarium Primer di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Lili Sumarni, Hasrayati Agustina, Afiati

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung*

### ABSTRAK

#### Latarbelakang

Karsinoma musinosum ovarium (KMO) merupakan subtype karsinoma ovarium, yang sering mempunyai prognosis buruk. Ada dua bentuk KMO yang sering ditemukan, yaitu bentuk primer (KMOP) dan sekunder atau metastasis (KMOS). Untuk membedakan terapi tumor primer (KMOP) dan sekunder/metastasis perlu dilakukan pemeriksaan menggunakan CK-7 dan CK-20. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis imunoekspresi CK-7 dan CK-20 pada KMO.

#### Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian potong lintang dengan data deskriptif retrospektif pada kasus KMO yang secara klinis didiagnosis tumor primer ovarium di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung periode Januari 2013 sampai dengan Juni 2016. Pada seluruh kasus dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia CK-7 dan CK-20 dan dilihat parameter klinis yaitu ukuran dan lateralitas. KMOP didiagnosis bila ukuran lebih dari 10 cm dan unilateral, sedangkan KMOS bila ukuran kurang dari 10 cm dan bilateral.

#### Hasil

Hasil penelitian ini menunjukkan dari 49 kasus KMO, sebanyak 17 kasus (34,7%) adalah karsinoma musinosum ovarium sekunder (KMOS) {CK-7(-), CK-20(+)} dan 32 kasus (65,3%) adalah KMOP {CK-7(+), CK-20(-)}. Seluruh kasus KMOP (100%) dan sebagian besar kasus KMOS (88,2%) berukuran lebih besar dari 10 cm. Tidak terdapat hubungan antara ukuran tumor ( $p=0,29$ ) dan lateralitas ( $p=0,94$ ) yang signifikan dengan KMOP dan KMOS.

#### Kesimpulan

Pulasan imunohistokimia (IHK) CK-7 dan CK-20 dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis KMOP.

**Kata kunci:** karsinoma musinosum ovarium primer, karsinoma musinosum ovarium sekunder, parameter klinis.

### ABSTRACT

#### Background

Mucinous ovarian carcinoma (MOC) is a type of ovarian carcinoma with poor prognosis. Two types of MOC are primary and secondary (metastasis). Differentiating primary and metastatic MOC is very important for treatment and prognosis. In order to differentiate between MOC primer and secondary, IHC staining need to done. The aim of this study is to analyzed immunoexpression of CK-7 and CK-20 on MOC.

#### Methods

This study was retrospective descriptive cross sectional on all cases of MOC which diagnosed clinically as PMOC between January 2013 until June 2016 in Hasan Sadikin Hospital. Histopathological and immunohistochemistry staining CK-7 and CK-20 was perform from all cases. Combination immunostaining status CK-7 and CK-20, clinical profile were analysis. PMOC diagnosed when size >10 cm and unilateral, and Secondary MOC (SMOC) diagnosed when size <10cm and bilateral.

#### Results

Results from this study showed that from 49 cases of MOC, 17 cases were SMOC (34,7%); 32 (65,3%) PMOC. All cases PMOC has size more than 10 cm. There are no correlation between size and laterality that significant compare with PMOC and SMOC.

#### Conclusion

Imunohistochemistry (IHC) staining of CK-7 and CK-20 could be use to make MOC diagnosis.

**Key words :** clinical profile, primary mucinous ovarian carcinoma, secondary mucinous ovarian carcinoma.

**PENDAHULUAN**

Karsinoma ovarium adalah tumor ganas pada traktus genitalis wanita, yang menempati urutan ke-empat penyebab kematian pada wanita di Indonesia.<sup>1</sup> Salah satu varian karsinoma ovarium adalah tumor musinosum ovarium (TMO), yang merupakan tumor jinak epitel. Urutan frekuensi tumor ini sebagai berikut: 36% TMO, 80% cystadenoma atau cystadenofibroma, 14% tumor musinosum borderline; 5% karsinoma musinosum ovarium (KMO).<sup>2,3</sup>

Karsinoma musinosum ovarium menimbulkan permasalahan pada patologi dan klinisi dalam hal diagnosis dan terapi. Selama beberapa dekade yang lalu, beberapa peneliti mengemukakan bahwa kasus-kasus yang sebelumnya diduga sebagai KMOP, sebetulnya adalah metastasis dari organ lain, seperti kolon, apendiks, pankreas, gaster, endometrium serta endoserviks; sehingga penegakkan diagnosis KMOP atau KMOS merupakan hal yang cukup sulit.<sup>4,5</sup> Pewarnaan imunohistokimia CK-7 dan CK-20 merupakan panel standar untuk membedakan KMOP dan KMOS. Setelah perkembangan teknik pulasan imunohistokimia dalam menegakkan tumor ovarium primer dan sering ditemukan peningkatan frekuensi metastasis karsinoma ovarium.<sup>6,7</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis imunoekspresi CK-7 dan CK-20 pada karsinoma musinosum ovarium KMO.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian potong lintang dengan data deskriptif retrospektif pada kasus KMO yang secara klinis didiagnosis tumor primer ovarium. Sampel yang digunakan pada penelitian ini blok parafin dari hasil operasi penderita KMOP sejak 1 Januari 2013 sampai 30 Juni 2016 dan diperiksa histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Hasan Sadikin Bandung. Interpretasi secara histopatologi dilakukan berulang dan dilanjutkan pemeriksaan imunohistokimia CK-7 dan CK-20 menggunakan *monoclonal rabbit antibody raise against of human origin* (DAKO, Biocare medical, USA), dengan pengenceran 1:200. Kontrol positif diperoleh dari sediaan karsinoma payudara dan karsinoma kolorektal. Interpretasi ekspresi CK-7 dan CK-20 bila sel tumor menunjukkan imunoreaktif berwarna coklat pada sitoplasma dan atau membran sel pada lebih

dari 5% sel tumor. Setelah dilakukan pemeriksaan IHK, hasil diinterpretasikan sebagai KMOP bila imunoekspresi CK7+, CK20-; dan sebagai KMOS jika memberikan imunoekspresi CK7-, CK20+ atau CK7-, CK20- atau CK7+, CK20+; kemudian dikorelasikan dengan ukuran dan lateralitas, serta dilakukan analisis secara statistik.

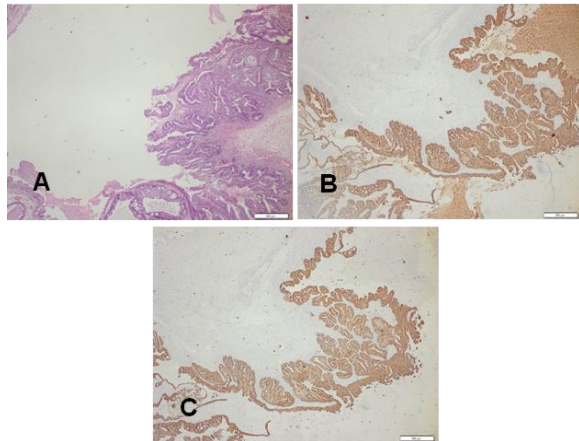
**HASIL**

Umur rerata pasien dalam penelitian ini adalah 46 tahun, dengan rentang usia 23 sampai 75 tahun. Keseluruhan kasus KMO (61 kasus) yang didapat pada tahun 2013 sampai 2016, sebanyak 49 kasus dilakukan pemeriksaan IHK CK-7 dan CK-20. Tiga puluh dua KMOP seluruhnya berukuran lebih dari 10 cm dan unilateral.

Tabel 1. Karakteristik pasien karsinoma musinosum ovarium dan imunoekspresi CK-7 dan CK-20.

Variabel	N= 49
Usia	
Mean±STD	45.469± 11.795
Median	46.000
Range (min-max)	23.00-75.00
Ukuran Diameter	
<10 cm	2 (4.1%)
>10 cm	47 (95.9%)
Lateralitas	
Unilateral	43 (87.8%)
Bilateral	6 (12.2%)
Imunohistokimia	
Primer CK7+ CK20-	32 (65.3%)
Metastasis	
CK7- CK20+	9
CK7- CK20-	3
CK7+ CK20+	5

Dari keseluruhan kasus KMO yang sebelumnya diduga sebagai KMOP, setelah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia CK-7 dan CK-20, ditemukan 17 kasus (34,7%) merupakan KMOS. Seluruh KMOS, 9 kasus (52,9%) memberikan hasil imunoekspresi CK-7 (-) dan CK-20 (+), ini artinya tumor diduga berasal dari organ kolorektal.



Gambar 1. A. Mikroskopik KMO pembesaran 200x; B. Imunoekspresi CK-7 (+) pembesaran 200x; C. Imunoekspresi CK-20 (+) pembesaran 200x.

Tabel 2. Hubungan ukuran diameter tumor dengan tumor primer dan metastasis.

Variabel	Imunohistokimia		p
	Primer n=32	Metastasis n=17	
Ukuran diameter			0,293
>10 cm	30 (93,8%)	17 (100%)	
<10 cm	2 (6,3%)	0 (0%)	

Keterangan: untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *chi-square*. Dengan alternatif uji *Fisher exact* apabila syarat dari *chi-square* tidak terpenuhi nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 2 menjelaskan hubungan ukuran diameter tumor primer dan metastasis menunjukkan nilai  $p = 0,293$  ( $p > 0,05$ ), ini artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ukuran diameter tumor primer metastasis.

Tabel 3. Hubungan lateralitas tumor dengan tumor primer dan metastasis.

Variabel	Imunohistokimia		p
	Primer n=32	Metastasis n=17	
Lateralitas			0,940
Unilateral	28 (87,5%)	15 (88,2%)	
Bilateral	4 (12,5%)	2 (11,8%)	

Keterangan: untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *chi-square*. Dengan alternatif uji *Fisher exact* apabila syarat dari *chi-square* tidak terpenuhi nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 3 menjelaskan hubungan lateralitas antara tumor primer dan metastasis. Hasil *chi-square*

test pada  $p = 0,94$  ( $p > 0,05$ ), menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara tumor primer dan metastasis.

**DISKUSI**

Pada penelitian ini usia rerata pasien KMO adalah 46 tahun, dengan kisaran usia 23 tahun hingga 75 tahun. Pada penelitian ini distribusi usia pasien karsinoma musinosum ovarium tidak berbeda dengan literatur terdahulu yang menyatakan bahwa KMO dapat ditemukan pada pasien usia 25-75 tahun.<sup>2,3</sup>

Pada penelitian ini ditemukan metastasis ke ovarium (5-30%) yang berasal dari metastasis keganasan dari organ lain. Namun penelitian sebelumnya menyatakan bahwa prevalensi metastasis KMO tergantung insiden kanker, yaitu berasal dari kolorektal,<sup>8</sup> saluran gastrointestinal.<sup>9</sup>

Kombinasi pemeriksaan imunohistokimia CK-7 dan CK-20 merupakan panel standar yang digunakan dalam menentukan KMOP (CK7+/CK20-) dan KMOS (CK7-/CK20+, atau CK7-/CK20- atau CK7+/CK20+).<sup>10</sup>

Hasil yang sangat penting didapatkan pada penelitian ini yaitu insidensi KMOS yang cukup tinggi (34,7%). Penelitian sebelumnya melaporkan insidensi KMOS bervariasi antara 0,7-4,3% dan 7-12,5%.<sup>7</sup> Penggunaan pulasan IHK dengan CK-7 dan CK-20 sangat membantu membedakan KMOP dan KMOS kolorektal sehingga menunjukkan insiden tinggi.<sup>11,12</sup>

Perbedaan penurunan prevalensi KMO antara penelitian terdahulu dibandingkan dengan hasil penelitian ini, diduga karena KMOS diinterpretasikan sebagai KMOP; sehingga untuk ketepatan diagnosis dibutuhkan pemeriksaan lain seperti kolonoskopi, gambaran radiologis abdomen bagian atas untuk menyingkirkan kemungkinan metastasis.<sup>13,14</sup>

Penelitian lain yang mendukung melaporkan bahwa 30% tumor ovarium merupakan metastasis dari organ lain diperlukan komunikasi yang baik antara *pathologist* dan *gynecologist*.<sup>13,15</sup>

Pada penelitian ini, imunoekspresi CK-7 dan CK-20 dihubungkan dengan profil klinis yaitu ukuran dan lateralitas. Menurut peneliti terdahulu, profil klinis berupa ukuran dan lateralitas dapat digunakan untuk memprediksi KMOP dengan KMOS. KMOP bila ukuran tumor lebih dari 10 cm dan unilateral, sedangkan KMOS bila ukuran tumor kurang dari 10 cm dan

bilateral.<sup>8</sup> Namun, pada penelitian ini hasil bahwa ukuran diameter dan lateralitas tidak dapat digunakan sebagai parameter untuk menentukan KMOP atau KMOS. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menjelaskan bahwa algoritma ukuran dan lateralitas tidak dapat digunakan sebagai alat bantu untuk menentukan diagnosis KMOP atau KMOS, informasi klinis, gambaran radiologis harus dipertimbangkan meskipun temuan intraoperatif akan memberikan hasil yang tidak menunjang dalam interpretasi gambaran histopatologi.<sup>8,13</sup> Oleh karena itu pemeriksaan imunohistokimia CK-7 dan CK-20 penting dilakukan untuk membedakan KMOP dengan KMOS.

Berdasarkan hasil penelitian ini maka para klinisi harus tetap menyingkirkan terlebih dahulu kemungkinan suatu tumor metastasis sebelum menyatakan KMOP, dalam hal ini penggunaan imunohistokimia sangat membantu.

### KESIMPULAN

Pulasan imunohistokimia (IHK) CK-7 dan CK-20 dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis KMOP.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Budiana ING, Suhatno, Husein F, Budiono. Profil ekspresi caspase-3 pada kanker ovarium tipe epitel. *Indon J Cancer*. 2013; 7: 85-91.
2. Juan Rosai A. *Surgical Pathology. Ovary*. Tenth ed. ST. Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2011. p. 1567-71.
3. Robert JK, Carcangiu ML, Herrington SC. *Tumours of the ovary. WHO Classification Tumours Female Reproductive Organs*. Lyon: IARC; 2014. p. 25-8.
4. Bacalbasa N, Triastaru A, Balescu I. Ovarian metastatic tumors-A Literature Review. *RMJ. Revista Medicala Romana*. 2015; 62: 115-8.
5. Leen SL, Singh N. Pathology of primary and metastatic mucinous ovarian neoplasms. *J Clin Pathol*. 2012; 65: 591-5.
6. Rekhi B, George S, Madur B, Chinoy RF, Dikshit R, Maheshwari A. Clinicopathological features and the value of differential cytokeratin 7 and 20 expression in resolving diagnostic dilemmas of ovarian involvement by colorectal adenocarcinoma and vice-versa. *Diag Pathol*. 2008; 3: 39-46.
7. Das P, Kumar N, Gupta SD. Metastatic tumours in ovaries. *Indian J Med Paed Oncol*. 2009; 30: 38-45.
8. Eun Sun Jung JHB, Lee A. Mucinous adenocarcinoma involving the ovary: Comparative evaluation of the classification algorithms using tumor size and laterality. *J Korean Med Sci*. 2010; 25: 220-5.
9. Ajin Hu HL, Zhang L, Ren C, Wang Y, Liu Y, Liu C. Differentiating primary and extra-genital metastatic mucinous ovarian tumours: an algorithm combining PAX8 with tumour size and laterality. *J Clin Pathol*. 2015; 68: 522-8.
10. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: The added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. *Int J Gynecol Pathol*. 2016; 35: 191-208.
11. Shin JH, Bae JH, Lee A, Jung CK, Yim HW, Park JS, *et al*. CK7, CK20, CDX2 and MUC2 immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40: 208-13.
12. Lugli A, Tzankov A, Zlobec I, Terracciano LM. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol*. 2008; 21: 1403-12.
13. Anna VY, Russell V, Kara J, Lee-Shu-Fune Wu MHS, Brigitte MR. Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: Analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 128-38.
14. McCluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. *J Clin Pathol*. 2012; 65: 596-600.
15. Maeda-Taniguchi M, Ueda Y, Miyake T, Miyatake T, Kimura T, Yoshino K, *et al*. Metastatic mucinous adenocarcinoma of the ovary is characterized by advanced patient age, small tumor size, and elevated serum CA125. *Gynecol Obstet Invest*. 2011; 72: 196-202.