

Peranan Imunohistokimia dalam Menentukan Origin dari *Carcinoma of Unknown Primary Origin* pada Kasus Massa Intra-abdomen

Addina, R¹, Hilbertina, N²

¹Bagian Patologi Anatomi/ Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail : rina.addina@gmail.com

²Bagian Patologi Anatomi/ Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan : *Carcinoma of Unknown Primary Origin* (CUP) adalah kelompok kanker yang heterogen yang didefinisikan oleh adanya penyakit metastasis tanpa tumor primer yang teridentifikasi pada presentasi awal. Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) harus digunakan untuk mengidentifikasi asal jaringan. **Laporan Kasus** : Kami melaporkan sebuah kasus CUP pada laki-laki berusia 52 tahun dengan keluhan benjolan di perut sejak 2 bulan sebelum masuk rumah sakit. Pemeriksaan *computerized tomography* (CT) *Scan* memberikan kesan Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), tidak tampak massa pada traktus gastrointestinal, hepar, vesika felea, lien, ginjal, vesika urinaria dan prostat. Tindakan laparotomi dilakukan, pemeriksaan makroskopik didapatkan jaringan berukuran 24 cm x 22 cm x 6 cm, penampang putih kecoklatan. Pemeriksaan mikroskopik didapatkan kesan suatu GIST. Pemeriksaan IHK memperlihatkan ekspresi negatif untuk antibodi DOG1, CD117, CK7, CDX2, HepPar1 dan ekspresi positif untuk antibodi CK19 dan CD10. **Kesimpulan** : Penegakan diagnosis kasus ini berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, radiologis, pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan lanjutan dengan IHK menyingkirkan GIST dan mengkonfirmasi *origin hepatocellular carcinoma* (HCC) berdasarkan ekspresi CK19 dan CD10. *Hepatocellular carcinoma* memiliki prognosis yang buruk jika positif terhadap pulasan CK19 (>5% sel tumor). Pemeriksaan IHK sangat dibutuhkan pada tumor dengan lokasi dan morfologi yang tidak jelas.

Katakunci — CUP, imunohistokimia, *Hepatocellular carcinoma* CK19

Abstract

Introduction: *Carcinoma of unknown primary origin* (CUP) is a heterogeneous group of cancers defined by metastatic disease with no identified primary tumor at presentation. Immunohistochemistry (IHC) should be applied to identify the tissue of origin. **Case Report** : We reported a case of CUP in a 52-year-old man with an abdominal lump 2 months before admission. CT scan examination concludes a gastrointestinal stromal tumor (GIST) and no mass was found in gastrointestinal tract, liver, gall bladder, spleen, kidney, bladder and prostate. A laparotomy procedure was performed, and a macroscopic examination from the excised tissue sized 24 cm x 22 cm x 6 cm with the cut surface is brownish white. Histopathologic examination suggested a GIST. Immunohistochemistry staining for DOG1 and CD117 were negative, further IHC staining for CK7, CDX2, and HepPar1 was negative and CK19, CD10 were positive. **Conclusion** : This case's final diagnosis as hepatocellular carcinoma based on the results of the physical, radiological, histopathological examination and multiple antibodies of IHC examination applied. The immunoreexpression of CK19 and CD10 confirmed the origin of hepatocellular carcinoma. *Hepatocellular carcinoma* has a worse prognosis when it demonstrates substantial CK19 immunostaining (> 5% of tumor cells). Immunohistochemistry is highly required for tumors with unclear locations and morphology.

Keywords— CUP, immunohistochemistry, *hepatocellular carcinoma* CK19

I. PENDAHULUAN

Carcinoma of Unknown Primary Origin (CUP) adalah kelompok kanker yang heterogen yang didefinisikan oleh adanya penyakit metastasis tanpa tumor primer yang teridentifikasi pada presentasi awal.¹ *Carcinoma of Unknown Primary Origin* menyumbang 3%-5% dari semua keganasan.² Peningkatan insiden CUP telah dicatat pada orang tua, wanita dan orang-orang yang tinggal di daerah ekonomi rendah atau daerah dengan tingkat pendidikan yang rendah. Menurut laporan pada tahun 2012-2014, 6 dari 10 orang yang termasuk dalam kelompok usia 75 tahun didiagnosis dengan CUP per tahun di Inggris.³

Carcinoma of Unknown Primary Origin menimbulkan tantangan diagnostik dan terapeutik bagi ahli onkologi.³ Pencarian asal tumor primer direkomendasikan dalam kasus CUP ini.¹ Diagnosis CUP memerlukan evaluasi patologi dari sampel jaringan yang berkualitas baik. Imunohistokimia harus diterapkan dengan cermat untuk mengidentifikasi jaringan asal dan untuk menyingkirkan tumor yang kemosensitif dan berpotensi dapat disembuhkan.² Imunohistokimia telah menjadi pemeriksaan tambahan yang penting untuk identifikasi dan klasifikasi CUP. Selama dekade terakhir, akurasi penanda diagnostik spesifik organ atau tumor dan validasi klinis panel imunohistokimia yang efektif telah meningkat secara signifikan.⁴

Identifikasi pasien dengan penyakit yang secara prognostik menguntungkan merupakan hal yang penting karena dapat merespon dengan pengobatan dan memiliki kelangsungan hidup yang panjang pada kasus CUP ini. Namun, untuk sebagian besar pasien CUP, resistensi terhadap terapi sitotoksik yang tersedia sering terjadi dan prognosnya buruk.¹ Lokasi tumor primer yang paling umum jika ditemukan adalah pankreatobilier, paru dan lambung.⁵

Hepatocellular carcinoma merupakan keganasan hepar yang paling sering.⁶ Insiden HCC bervariasi menurut lokasi geografis, dengan insiden rendah di Eropa dan Amerika Utara (2 hingga 7 kasus per 100.000 orang) dan insiden tinggi di Asia timur dan Afrika selatan (30 kasus per 100.000 orang). Insiden HCC umumnya meningkat seiring bertambahnya usia, tetapi usia rata-rata terjadinya tergantung pada lokasi geografis tertentu.⁷ Meskipun diagnostik radiologis telah berkembang, diagnosis patologis tetap menjadi metode yang paling dapat diandalkan untuk mendiagnosis tumor hati. Dalam beberapa kasus, diagnosis patologis yang pasti tidak dapat diperoleh dengan evaluasi histologis saja, dalam kasus seperti itu, pewarnaan imunohistokimia sangat berguna. Imunohistokimia adalah teknik yang paling sering digunakan untuk diagnosis patologi molekuler karena aplikasinya yang luas, kemudahan kinerja serta evaluasi, dan biaya yang wajar.⁸

Berikut dilaporkan satu kasus CUP pada pasien laki-laki usia 52 tahun dengan gambaran histopatologi menyerupai *Gastro Intestinal Stromal Tumour* (GIST) namun berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia awal tidak mendukung untuk GIST. Pemeriksaan imunohistokimia lanjutan mengkonfirmasi tumor dengan origin HCC.

II. LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 52 tahun datang berobat dengan keluhan utama benjolan di perut sejak 2 bulan sebelum masuk rumah sakit. Benjolan dirasakan awalnya sebesar bola kasti yang semakin lama semakin membesar sebesar kepala bayi. Pasien merasakan perutnya begah terutama setelah makan, pasien sering merasakan mual namun tidak mengalami muntah. Pasien mengalami penurunan berat badan dalam 1 bulan terakhir. Pasien tidak memiliki riwayat mengkonsumsi alkohol maupun merokok. Pasien tidak memiliki riwayat radioterapi dan kemoterapi. Pasien sebelumnya berobat ke

rumah sakit di daerah pasien namun keluhan tidak berkurang, lalu pasien dirujuk oleh dokter spesialis bedah ke rumah sakit di Provinsi. Riwayat penyakit keluarga yaitu tidak ada keluarga yang menderita keganasan.

Pemeriksaan fisik didapatkan, keadaan umum sedang, kesadaran komposmentis, hemodinamik stabil. Pemeriksaan fisik didapatkan paru dalam batas normal, jantung dalam batas normal, abdomen teraba massa terfiksir di regio epigastrium, konsistensi kenyal padat ukuran 30x20 cm. Pasien didiagnosis dengan tumor intra abdomen.

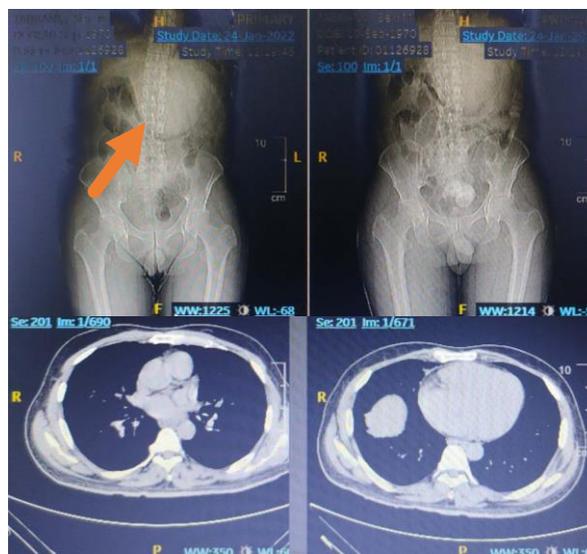
Hasil pemeriksaan laboratorium darah didapatkan hasil kadar albumin 2,4 g/dL, globulin 3,8 g/dL, bilirubin total 1,6 mg/dl, bilirubin direk 1,2 mg/dL, bilirubin indirek 0,4 mg/dL, SGOT 183 U/L, SGPT 69 U/L, kalsium 9,5 mg/dL, ureum darah 17 mg/dL, kreatinin darah 0,7 mg/dL, gula darah sewaktu 77 mg/dL.

Pemeriksaan CT scan abdomen didapatkan hasil tumor di epigastrium bentuk bulat, batas tegas, tepi regular ukuran 17,7x12,6x17,5 cm, suspek GIST. Tidak tampak massa pada traktus gastrointestinal, hepar, vesica felea, lien, ginjal, vesika urinaria dan prostat (gambar 1).

Pemeriksaan radiologi thorax anterior posterior - lateral menunjukkan hasil cor dan pulmo dalam batas normal. Tindakan *Esophagogastroduodenoscopy* (EGD) untuk tujuan diagnostik dengan diagnosis pra operasi tumor intra abdomen didapatkan kesan mukosa sampai duodenum dalam batas normal, erosi tidak ada, massa tidak ada.

Tindakan laparatomi reseksi tumor dilakukan dengan diagnosis klinis praoperasi yaitu tumor intraabdomen suspek GIST. Pada saat operasi ditemukan massa tumor pada bagian atas gaster, hepar dan lien. Dilakukan pembebasan jaringan tumor dari jaringan sekitar. Perdarahan intraoperasi sebanyak

800 cc. Diagnosis pascaoperasi adalah tumor intraabdomen suspek GIST. Sehari setelah laparatomi, kesadaran pasien coma, tekanan darah tidak terukur, detak jantung tidak terukur, kemudian pasien dinyatakan meninggal dunia.



GAMBAR 1. HASIL PEMERIKSAAN CT SCAN YANG MENUNJUKKAN MASSA DI EPIGASTRIUM

Jaringan tumor diterima di laboratorium patologi anatomi. Hasil pemeriksaan makroskopik didapatkan potongan-potongan jaringan putih kecoklatan, kenyal, sebagian besar rapuh ukuran 24 cm x 22 cm x 6 cm. Penampang putih kecoklatan dan ada bagian yang kuning, ada bagian nekrosis, penampang tidak jelas mukosa usus, cetak 6 coup dalam 6 kaset (gambar 2).

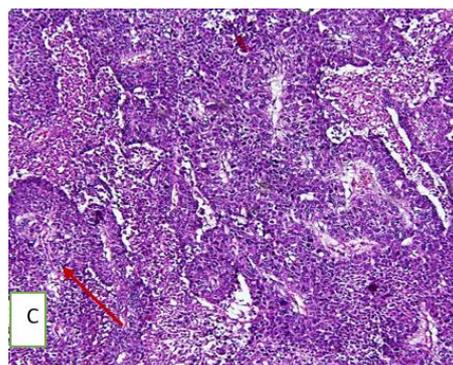
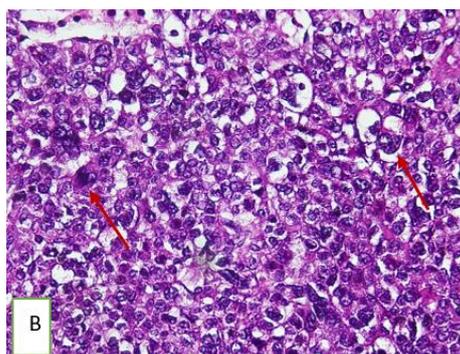
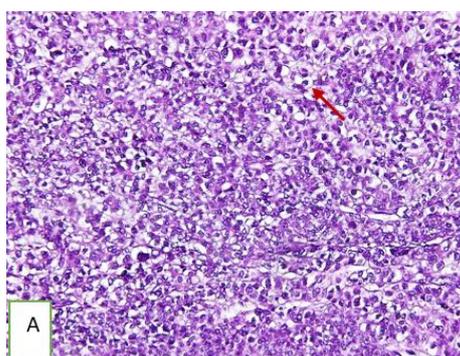


GAMBAR 2. HASIL PEMERIKSAAN MAKROSKOPIK

Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopik tampak jaringan yang hiperseluler terdiri atas proliferasi sel-sel dengan inti bulat oval,

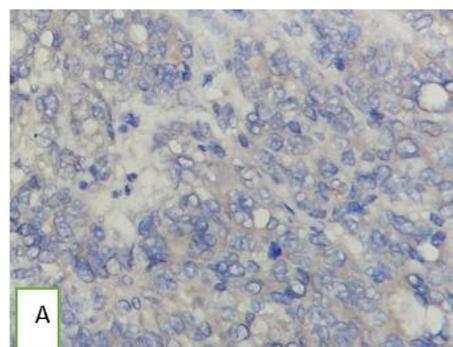
vesikuler, nukleoli nyata, sitoplasma, sebagian terang (*clear*) dan sebagian dengan sitoplasma eosinofilik dengan jumlah moderate dengan sedikit stroma diantaranya. Tampak juga sel-sel tumor yang pleomorfik dengan inti *bizarre* serta adanya *giant cell tumor*. Sel-sel ini tersusun berupa lembaran dan sarang yang dipisahkan oleh jaringan *fibrovascular*. Tampak juga banyak pembuluh darah yang melebar diantara sel-sel tumor dengan sel-sel tumor yang tersusun radial di sekelilingnya.

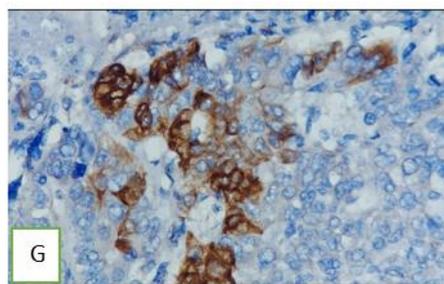
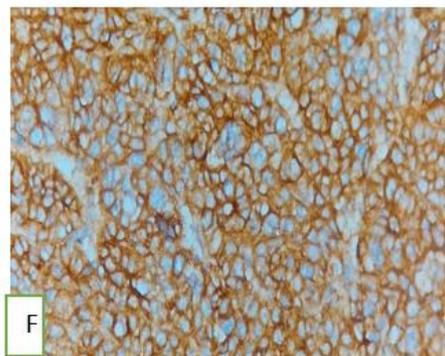
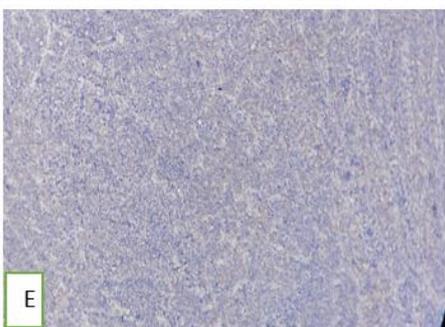
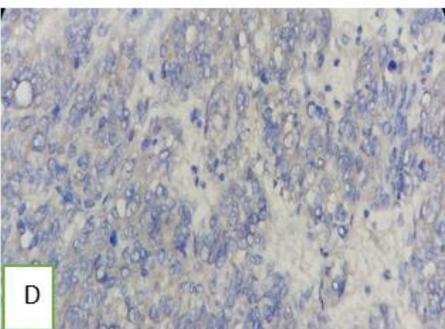
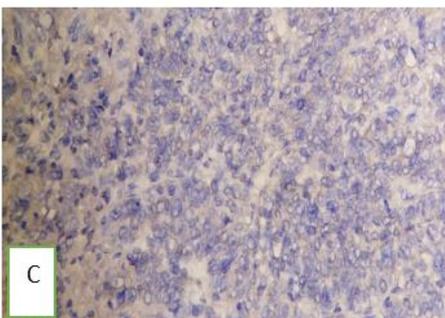
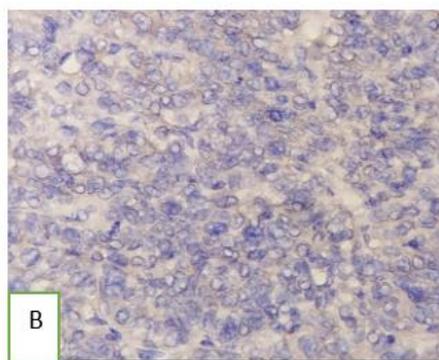
Pada bagian lain tampak sel tumor tersusun membentuk gambaran menyerupai *papillary* dengan *fibrovascular stalk*, mitosis atipik dapat dijumpai >5 per lapangan pandang besar. Sel-sel tumor tampak ada didalam rongga *vascular*. Tampak juga area-area nekrosis luas, perdarahan dan hiperemik. Pada bagian luar tampak adanya jaringan ikat (gambar 3). Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopik, pasien didiagnosis dengan *Gastrointestinal stromal tumor (GIST)*, *Lymphovascular Invasion (LVI) (+)*, *high risk*. Anjuran pemeriksaan imunohistokimia CD117 dan DOG1 untuk konfirmasi diagnosis.



GAMBAR 3. HASIL PEMERIKSAAN MIKROSKOPIK. A.PROLIFERASI SEL-SEL DENGAN INTI BULAT OVAL, VESIKULER, NUKLEOLI NYATA, SITOPLASMA SEBAGIAN TERANG DAN SEBAGIAN EOSINOFILIK (PANAH MERAH) (HE, 400X), B. SEL-SEL TUMOR YANG PLEOMORFIK DENGAN INTI BIZAR SERTA ADANYA GIANT CELL TUMOR (PANAH MERAH) (HE,400X), C. SEL TUMOR TERSUSUN MEMBENTUK GAMBARAN MENYERUPAI PAPILLARY DENGAN FIBROVASCULAR STALK (PANAH MERAH) (HE,200X).

Pemeriksaan IHC Cd117 dan DOG 1 dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis GIST namun sel-sel tumor terulas negatif, kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan panel imunohistokimia CK7,CDX2 dan didapatkan hasilnya sel tumor terulas negatif oleh marker CK7 dan CDX2. Pemeriksaan IHC dilanjutkan lagi dengan menggunakan antibodi hepPar1 dan didapatkan sel tumor terulas negatif oleh HepPar1, kemudian pemeriksaan IHC dilanjutkan lagi dengan menggunakan antibody CK19 dan CD10 dan didapatkan hasil CK19 terulas positif kuat pada <10% sel tumor, CD10 terulas positif kuat (gambar 4).





GAMBAR 4. HASIL PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA. A. CD 117 TERPULAS NEGATIF PADA SEL TUMOR (IHK, 400x), B. DOG 1 TERPULAS NEGATIF PADA SEL TUMOR (IHK, 400x), C. CK7 TERPULAS NEGATIF PADA SEL TUMOR (IHK,100x), D. CDX2 TERPULAS NEGATIF PADA SEL TUMOR (IHK, 100x), E. HEPAR1 TERPULAS NEGATIF PADA SEL TUMOR (IHK, 400x), F. CD10 TERPULAS POSITIF DIFUS PADA SEL TUMOR (WARNA COKLAT) (IHK 400x), G. CK 19 TERPULAS POSITIF PADA SEL TUMOR (WARNA COKLAT) (IHK, 400x)

Kesimpulan dari pemeriksaan IHK ini yaitu berdasarkan gambaran histopatologi dan menimbang hasil profil imunohistokimia CD10 yang terpulas positif difus serta CK19 yang terpulas positif pada sebagian sel tumor lebih mengarah pada diagnosis *hepatocellular carcinoma, poorly differentiated* minimal staging pT4NxMx.

III. DISKUSI

Carcinoma of Unknown Primary Origin adalah kelompok kanker yang heterogen yang didefinisikan oleh adanya penyakit metastasis tanpa tumor primer yang teridentifikasi pada presentasi awal.¹ *Carcinoma of Unknown Primary Origin* menyumbang 3%-5% dari semua keganasan.² Kasus CUP didiagnosis sejak usia 30 tahun ke atas dengan usia puncak saat didiagnosis pada usia 70-an.⁹ Lokasi asal yang paling sering diidentifikasi adalah paru-paru (20%), diikuti oleh pankreas (17%). Saluran cerna lainnya diidentifikasi pada 15% kasus.⁹

Gastrointestinal stromal tumor dapat terjadi pada usia berapapun namun dengan insiden puncak GIST terjadi pada dekade ke 6 kehidupan dan dapat terjadi di semua lokasi saluran gastrointestinal, namun sekitar 54%

GIST terjadi pada gaster, 30% di usus halus (terutama duodenum), 5% di kolon dan rektum, dan sekitar 1% di esofagus. *Gastrointestinal stromal tumor* ektragastrointestinal terjadi terutama di mesenterium, omentum, dan retroperitoneum yang dapat merupakan metastasis dari primer yang tidak diketahui atau massa yang bermetastasis dari saluran cerna.¹⁰ Pada kasus ini pasien berusia 52 tahun dan berdasarkan pemeriksaan fisik teraba massa pada regio epigastrium. Pemeriksaan EGD tidak ditemukan massa pada saluran gastrointestinal dan pada pemeriksaan CT scan didapatkan bahwa lokasi tumor berada pada epigastrium yang dicurigai sebagai suatu GIST. Pada pemeriksaan CT scan juga tidak ditemukan massa pada saluran gastrointestinal, hepar, vesika felea, lien, ginjal, vesika urinaria dan prostat. Pada intraoperasi ditemukan massa tumor pada bagian atas gaster, hepar dan lien. Jadi, pada pasien ini berdasarkan usia dan lokasi tumor sesuai untuk GIST dan berdasarkan pemeriksaan CT scan dapat menyimpulkan massa tumor dari berbagai organ sehingga menyokong diagnosis GIST yang ektragastrointestinal yang dapat merupakan metastasis dari tumor primer yang tidak diketahui asalnya.

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi didapatkan proliferasi sel-sel tumor dengan inti bulat-oval, vesikuler dengan nukleoli ada yang nyata, sitoplasma sebagian eosinofilik, sebagian terang (*clear*) yang tersusun membentuk struktur lembaran dan sarang-sarang. Tampak juga sel-sel tumor yang pleomorfik dengan inti *bizarre*, adanya *giant cell tumor* serta tampak adanya sel tumor yang tersusun membentuk gambaran *pseudopapillary*. Hal ini sesuai dengan tinjauan pustaka yang mengatakan bahwa GIST epitelioid sebagian besar terdiri dari sel-sel dengan sitoplasma eosinofilik atau jernih yang melimpah, biasanya tersusun dalam sarang dan lembaran. Inti sel tumor berbentuk bulat dengan kromatin vesikular dan nukleolus yang bervariasi.

Multinucleated giant cells, binucleated cells, atau sel dengan *bizarre nuclei* dapat ditemukan.⁷ *Gastrointestinal stromal tumor* epitelioid dapat menunjukkan jaringan tumor yang hiperseluler (kadang-kadang dengan pola *pseudopapillary*), atau morfologi *sarcomatous* dengan atipia dan aktivitas mitosis yang tinggi.¹⁰

Berdasarkan usia, lokasi, pemeriksaan radiologi dan gambaran histopatologi awal pasien didiagnosis sebagai GIST namun hasil pemeriksaan imunohistokimia tidak mendukung diagnosis GIST. Pada pasien ini selanjutnya dilakukan pemeriksaan panel IHC yang lebih lanjut yaitu CK7, CDX2, CK19, HepPar1 dan CD10 untuk menentukan *origin* sel tumor karena pada hasil pemeriksaan CT Scan dan pemeriksaan histopatologi tidak didapatkan *origin* sel tumor. Berdasarkan pemeriksaan IHC lanjutan didapatkan *origin* sel tumor yaitu hepar dan dengan diagnosis yang mengarah pada *hepatocellular carcinoma, poorly differentiated*.

Yamaguchi dkk pada penelitiannya yang berjudul *Poorly differentiated hepatocellular carcinoma with unusual tubular structures* menemukan gambaran histopatologi *poorly differentiated* HCC tumor adalah sel-sel tumor yang atipik yang sebagian besar membentuk struktur tubular tidak beraturan yang berisi cairan darah/serosa atau berdarah dan struktur tubular kecil atau seperti asinar juga ditemukan. Struktur padat terlihat pada sebagian kecil tumor, dan perdarahan masif juga terlihat. Sel-sel tumor memiliki sitoplasma granular eosinofilik dan inti bulat dengan variasi ukuran dan bentuk. Pola trabekular yang khas tidak terlihat. Pada kasus ini tampak sel-sel yang atipik dengan sitoplasma sebagian eosinofilik, juga tidak terlihat pola trabekula yang jelas serta pada kasus ini tampak adanya cairan darah/serosa diantara sarang-sarang sel tumor.

Pada kasus ini didapatkan hasil pemeriksaan IHC CK7 dan CDX2 yang negatif.

Berdasarkan kepustakaan, jika CK 7 dan CDX2 negatif, maka kemungkinan tumor yang mungkin adalah *hepatocellular carcinoma*, karsinoma ginjal, prostat dan *squamous cell carcinoma*.¹ Pada kasus ini dilanjutkan lagi dengan pemeriksaan HepPar 1 karena sesuai teori yang menyatakan bahwa jika tumor dengan CK7 dan CDX2 negatif, kemudian dilanjutkan lagi dengan pemeriksaan IHK HepPar1 dan *Prostate Specific Antigen* (PSA). Pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan IHK PSA karena secara klinik dan radiologi tidak ada mengarah pada keganasan saluran kemih. Hasil pemeriksaan IHK HepPar1 pada pasien ini adalah negatif, dan dilanjutkan lagi dengan pemeriksaan IHK CK19 dan CD10 didapatkan hasil CK19 dan CD10 yang positif, sehingga berdasarkan hasil pemeriksaan IHK didapatkan kesimpulan diagnosis lebih mengarah pada *Hepatocellular carcinoma, poorly differentiated*.

Berdasarkan kepustakaan menyebutkan bahwa HepPar-1 kurang sensitif untuk HCC yang *poorly differentiated*. Pewarnaan CK7 umumnya negatif pada HCC dan pewarnaan CK20 biasanya negatif (>95% kasus) pada HCC.

Pada pasien ini berdasarkan pemeriksaan pemeriksaan CT Scan tidak ditemukan massa pada hepar, namun diagnosis berdasarkan pemeriksaan IHK mengarah pada HCC. Hal ini kemungkinan dapat disebabkan HCC ini terjadi pada *ectopic* hepar. RenAn Jin dkk juga pernah menemukan kasus serupa dimana mereka menemukan kasus pasien dengan massa intra abdomen yang berukuran besar yang berdasarkan pemeriksaan radiologi tidak ditemukan massa pada hepar serta berdasarkan pemeriksaan laboratorium tidak ditemukan kelainan fungsi hepar. Pada kasus RenAn ini dilakukan pemeriksaan *frozen section* dan berdasarkan pemeriksaan *frozen section* mengesankan sebagai *liposarcoma* namun setelah dilakukan

pemeriksaan IHK didapatkan diagnosis akhir *primary ectopic HCC*.¹¹

Jaringan *ectopic hepar* didefinisikan sebagai jaringan hepar yang berada di luar “*mother hepar*” tanpa adanya komunikasi dengan “*mother hepar*”. *Ectopic hepar* dapat terjadi di berbagai lokasi baik di abdomen maupun *thorax*, *ectopic hepar* ini lebih sering terjadi di daerah sekitar hepar. *Ectopic hepar* lebih rentan terhadap hepatokarsinogenesis. Tinjauan literatur menunjukkan bahwa sekitar 100 kasus *ectopic hepar* telah dilaporkan dan HCC terdeteksi pada 28 dari 100 kasus hingga tahun 2011.¹¹

Pasien ini memiliki prognosis yang buruk karena positif terhadap penanda CK19. Sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa pasien HCC CK19 positif sering menunjukkan *outcome* yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien HCC CK19 negatif. Selama perkembangan embrionik, CK19 terdeteksi pada sel progenitor hati primitif pada usia kehamilan 4-10 minggu. Seiring dengan perkembangan hati janin, sel-sel progenitor bipotensial ini berdiferensiasi menjadi hepatosit atau sel epitel bilier. Namun, ekspresi CK19 hilang dalam hepatosit hati yang matur dan tetap positif pada sel epitel bilier. Pada hepatosit matur yang mengalami karsinogenesis menjadi *hepatocellular carcinoma*, ekspresi CK19 nya negatif namun jika HCC CK19-mengalami hipoksia maka CK19 akan teraktivasi kembali sehingga menjadi HCC CK19 positif.¹² *Hepatocellular carcinoma* dengan CK19 positif terkait dengan diferensiasi tumor yang buruk, kekambuhan tumor dan metastasis, serta prognosis yang buruk.¹³ Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa CD10 merupakan penanda yang sangat spesifik untuk diferensiasi hepatositik.¹⁴

IV.KESIMPULAN

Telah dilaporkan kasus seorang pasien laki-laki berusia 52 tahun dengan keluhan utama

benjolan di perut sejak 2 bulan sebelum masuk rumah sakit. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan radiologi didiagnosis sebagai GIST. Berdasarkan pemeriksaan histopatologi, pasien didiagnosis dengan GIST. Berdasarkan pemeriksaan IHK pasien didiagnosis sebagai *hepatocellular carcinoma, poorly differentiated*.

Hepatocellular carcinoma pada pasien ini diasumsikan berasal dari *ectopic hepar*. Pemeriksaan panel IHK sangat penting untuk menentukan *origin* pada kasus CUP.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Raber MN. Carcinoma of Unknown Primary Origin. *Cancer J*. 2010;16(1):66-67.
- [2]. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26
- [3]. Jose R, Kurtkoti PS, K SS, Lokwani S, Ca J. Carcinoma of Unknown Primary : A Case Report. *American Journal of Cancer Prevention*.2018.
- [4]. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):1-23.
- [5]. Benvenuti S, Milan M, Geuna E, et al. Cancer of Unknown Primary (CUP): genetic evidence for a novel nosological entity? A case report . *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):1-10.
- [6]. Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular Carcinoma: Causes, Mechanism of Progression and Biomarkers. *Curr Chem Genomics Transl Med*. 2018;12(1):9-26.
- [7]. *Odze RD,Goldblum JR. Surgical Pathology of The GI Tract, Liver, Billiary Tract and Pncreas 3th ed.Elsevier.2009.China*
- [8]. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, et al. Application of immunohistochemistry in the pathological diagnosis of liver tumors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11).
- [9]. Stenzinger A, Weichert W. *Cancer of Unknown Primary: The Pathologist's Approach.*; 2016.
- [10]. Misdraji J, Carr NJ PR. WHO Classification of Digestive system tumours. *WHO Classif Tumours Editor Board*. 2019:307-309.
- [11]. Jin R, Yu Q, Liang X. Ectopic hepatocellular carcinoma manifesting multiple abdominal masses. *J Medicine*. 2017;0(11):1-5.
- [12]. Zhuo JY, Lu D, Tan WY, Zheng S Sen, Shen YQ, Xu X. CK19-positive hepatocellular carcinoma is a characteristic subtype. *J Cancer*. 2020;11(17):5069-5077.
- [13]. Zhuo JY, Lu D.The distinct responsiveness of cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma to regorafenib. *J Cell Death and Disease*. 2021;12:1084
- [14]. Singha J, Khan K. Diagnostic Utility of CD10 immunohistochemical staining on Cellblock in differentiating hepatocellular carcinoma from secondary malignancies of liver. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2016; 61 (4): 510-515.