

ADENOKARSINOMA DUKTAL PANKREAS

Diah Widityasari, IGA Sri Mahendra Dewi

Bagian/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah DenpasarKasus ini telah dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Ahli Patologi Indonesia,
4-6 Oktober 2013, Palembang

ABSTRAK

Kanker pankreas merupakan penyebab tersering keempat dari kematian akibat kanker dan mengenai usia dekade enam sampai delapan di negara maju, tetapi jarang terjadi di Indonesia. Kasus ini dibahas karena mengenai usia lebih muda. Penderita laki-laki usia 37 tahun datang dengan keluhan mata berwarna kuning dan gatal-gatal seluruh tubuh. Pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar bilirubin *direct* 12,51 mg/dL, bilirubin *indirect* 9,74 mg/dL, bilirubin total 22,25 mg/dL, SGOT 77,10 U/L, SGPT 115,40 U/L dan CA19-9 > 500.00 u/L. *Ultrasonography* dan *computerized tomography scanning* menunjukkan pembesaran kaput pankreas, obstruksi intra dan ekstrahepatik. Pemeriksaan makroskopis, berupa tumor kaput pankreas ukuran 3x2,5x1 cm, putih kekuningan, padat kenyal, batas tidak tegas, meluas ke duodenum. Mikroskopis, tumor terdiri dari struktur kelenjar dan glandular irregular infiltratif di antara parenkim pankreas, produksi musin berkurang, inti pleomorfik sedang, anak inti prominen, mitosis 9/10LPB. Tampak stroma desmoplastik dan invasi perineural. Pemeriksaan histokimia PAS dan imunohistokimia CK7 dan CK19 positif. Pasien didiagnosis adenokarsinoma duktal grade II berdasarkan temuan klinis, laboratorium, radiologis, makroskopis, mikroskopis yang khas serta pemeriksaan histokimia dan imunohistokimia. [MEDICINA 2014;45:188-192].

Kata kunci: adenokarsinoma duktal, pankreas.

DUCTAL ADENOCARCINOMA of PANCREAS

Diah Widityasari, IGA Sri Mahendra Dewi

Department of Pathology Anatomy, Udayana University Medical School/
RSUP Sanglah DenpasarThis case has been presented at the Annual Scientific Meeting of Indonesian Association
of Pathologists, 4th-6th October 2013, Palembang

ABSTRACT

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer deaths and occur at decade 6 to 8 in developed countries but it is rare in Indonesia. This case was discussed because it was occur in young men. A 37 years old man came with skleral icterus and itch in all of his body. Laboratory findings were included direct bilirubin 12,51 mg/dL, indirect bilirubin 9,74 mg/dL, total bilirubin 22,25 mg/dL, SGOT 77,10 U/L, SGPT 115,40 U/L and CA19-9 > 500.00 u/L. *Ultrasonography* and *Computerized tomography scanning* revealed enlargement head of pancreas, intra and extrahepatic obstruction. Macroscopically, showed a poorly defined masses in the head of pancreas, 3x2,5x1cm in size, yellow to white, firm, extended to the duodenum. Microscopically, composed of moderately developed irregular glandular and duct-like structures, infiltrate the pancreatic parenchyma, mucin production decreased, moderate pleomorphic nuclei, prominent nucleoli, mitoses 9/10HPF. Stroma showed desmoplastic with perineural invasion. PAS, CK7 and CK19 staining are positive. The diagnosis ductal adenocarcinoma grade II was made based on the clinical data, laboratory, radiologic, and histopathologic findings, and also histochemistry and immunohistochemistry staining. [MEDICINA 2014;45:188-192].

Keywords: ductal adenocarcinoma, pancreas.

PENDAHULUAN

Kanker pankreas merupakan penyebab tersering keempat kematian akibat kanker di Amerika Serikat

setelah kanker paru, kolon, dan payudara. Kurang dari 5% pasien kanker pankreas yang bisa bertahan hidup lebih dari 5 tahun.^{1,2} Kasus keganasan pankreas lebih sering terjadi pada

laki-laki dengan usia 60–80 tahun. Delapan puluh lima persen kasus keganasan pankreas adalah adenokarsinoma duktal dari eksokrin pankreas.^{2,3} Kasus adenokarsinoma duktal pankreas

jarang terjadi pada usia di bawah 40 tahun.^{4,5} Insiden adenokarsinoma duktal pankreas pada usia kurang dari 40 tahun sebesar 0,3%. Kasus ini menarik dibahas karena mengenai usia yang lebih muda dan kasus karsinoma pankreas jarang terjadi di Indonesia.⁶⁻⁸

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, usia 37 tahun datang dengan keluhan mata berwarna kuning, gatal-gatal di seluruh tubuh dan perut kembung sejak 1 bulan terakhir. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar SGOT 77,10 U/L, SGPT 115,40 U/L, gamma GT 337,70 U/L, bilirubin *direct* 12,51 mg/dL, bilirubin *indirect* 9,74 mg/dL, bilirubin total 22,25 mg/dL, CA 19-9: > 500.00 u/L. Kadar *amylase* ditemukan normal dengan nilai 81,00u/L. Pada pemeriksaan USG disimpulkan adanya hepatomegali dengan tanda obstruktif intra dan ekstrahepatik. Pada pemeriksaan *CT-scan* abdomen didapatkan adanya pembesaran kaput pankreas, dilatasi saluran bilier intrahepatal dan ekstrahepatal sampai di level kranial kaput pankreas dan dilatasi ringan duktus pankreatikus, hepatomegali serta pembesaran *gallbladder* dan *sludge gallbladder*. Kemudian dilakukan pembedahan dan spesimen dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

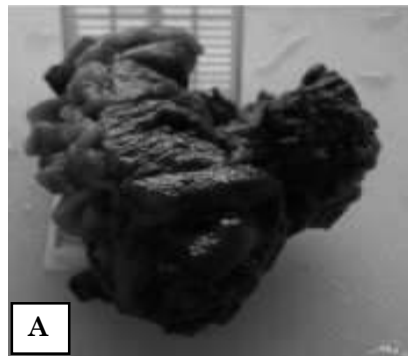
Pada pemeriksaan makroskopis tampak tumor pada kaput pankreas (**Gambar 1A**). Tumor dengan batas tidak tegas, meluas sampai ke duodenum dengan ukuran 3 x 2,5 x 1 cm, warna putih kekuningan, konsistensi padat kenyal (**Gambar 1B**). Pada pemeriksaan mikroskopis tampak tumor terdiri dari sel-sel kelenjar dan duktuli ganas lebih dari satu lapis sel yang membentuk struktur kelenjar dan duktal irregular infiltratif di antara parenkim pankreas. Tampak campuran struktur

kelenjar berukuran sedang dan kelenjar tubular kecil dengan berbagai bentuk dan ukuran, sebagian *cribriform* (**Gambar 2A**). Gambaran morfologi sel tampak dengan sitoplasma mengandung bahan musin yang produksinya tampak berkurang, ukuran inti bervariasi, inti pleomorfik ringan sampai sedang, kromatin vesikular, beberapa dengan anak inti prominen, mitosis 9/10 LPB (**Gambar 2B**). Stroma di antaranya tampak mengalami reaksi desmoplastik. Tumor tampak infiltratif di antara parenkim pankreas (**Gambar 3A**) yang terdiri dari lobulus-lobulus berbatas tegas yang dipisahkan oleh septa jaringan ikat. Lobulus tersebut terdiri dari sel-sel asinar dengan gambaran morfologi sel dengan sitoplasma granular eosinofilik, inti relatif bentuk bulat monoton,

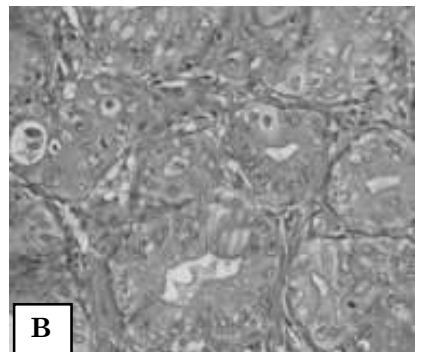
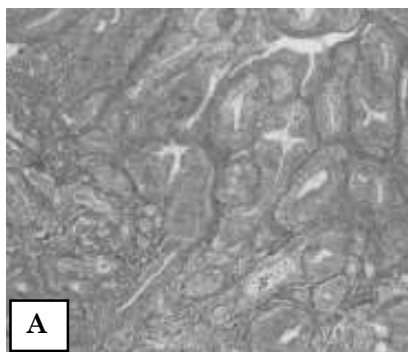
kromatin sebagian vesikular dengan beberapa anak inti prominen. Sel-sel tersebut membentuk pola asinar-asinar kecil (**Gambar 3B**). Tampak pula adanya invasi perineural serta tumor tampak mendesak ke duodenum (**Gambar 3C**).

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan histokimia dengan pulasan PAS memberikan hasil yang positif (**Gambar 4A dan B**) serta dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan CK7 dan CK19 untuk menyingkirkan adanya komponen tipe histologis lain yang prominen. Dari pemeriksaan CK7 didapatkan hasil yang positif (**Gambar 5A**) dan CK19 didapatkan hasil yang positif (**Gambar 5B**).

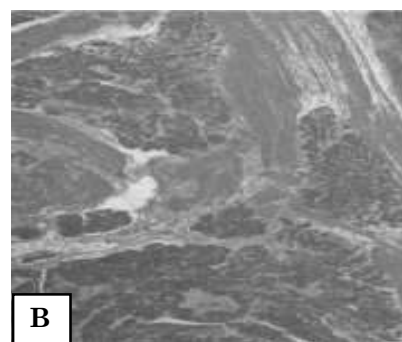
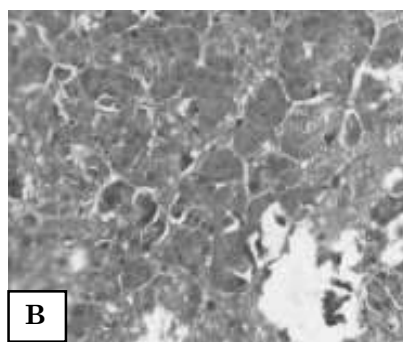
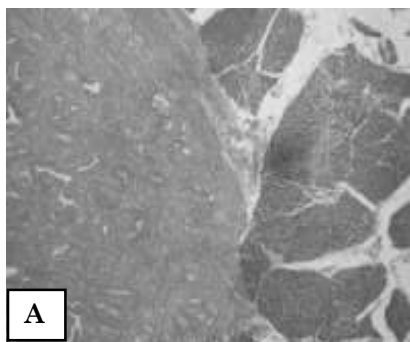
Berdasarkan temuan klinis, laboratorium, radiologis, makroskopis, mikroskopis yang khas serta pemeriksaan



Gambar 1A. Gambaran makroskopis dari adenokarsinoma duktal pankreas. **B.** Tampak tumor berbatas tidak tegas, meluas sampai ke duodenum, warna putih kekuningan, padat kenyal.

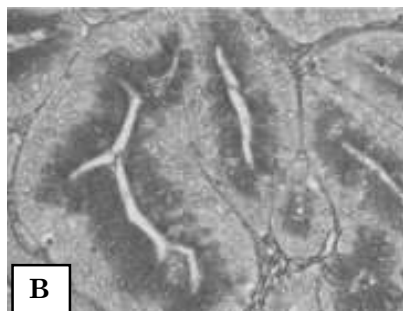
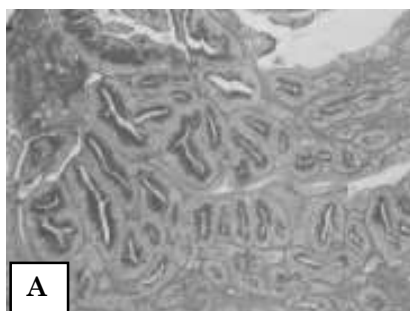


Gambar 2A. Tampak campuran struktur kelenjar berukuran sedang dengan struktur kelenjar tubular kecil dengan berbagai bentuk dan ukuran. **B.** Kelenjar tersusun dari sel dengan produksi musin yang berkurang, inti pleomorfik ringan sampai sedang, kromatin vesikuler, beberapa anak inti prominen (pulasan HE, 400x dan 450x).

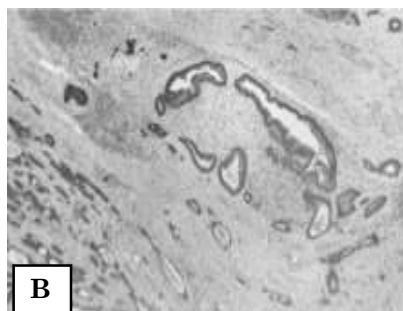
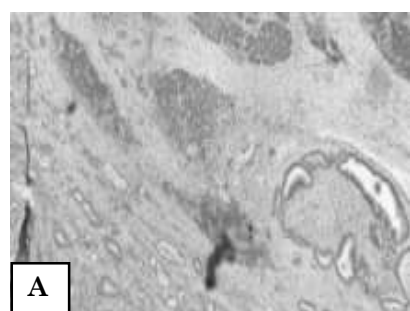


Gambar 3A. Tampak jaringan tumor infiltratif di antara parenkim pankreas (pulasan HE, 400x).

Gambar 3B. Sel-sel asiner yang membentuk pola asiner-asiner kecil disekitar jaringan tumor. **C.** Tumor tampak mendesak ke lapisan muskularis duodenum (pulasan HE, 100x dan 40x)



Gambar 4A dan B. Sel tumor positif dengan pulasan PAS (pulasan PAS, 100x & 450 x).



Gambar 5A. Sel-sel tumor positif dengan pemeriksaan imunohistokimia CK7. **B.** Sel-sel tumor positif dengan pemeriksaan imunohistokimia CK19 (100x).

histokimia dan imunohistokimia sebagai penunjang dan untuk menyingkirkan adanya komponen tipe histologik lainnya maka diagnosis adenokarsinoma duktal pankreas grade II ditegakkan.

DISKUSI

Secara epidemiologik karsinoma pankreas ini lebih sering terjadi pada laki-laki usia antara 60 sampai 80 tahun, dengan faktor risiko berkaitan dengan faktor kebiasaan merokok,

faktor nutrisi, dan diet (obesitas, kurangnya aktivitas, asupan rendah buah dan sayur), diabetes melitus (risiko relatif berkisar 1,5–2 kali). Lokasi tersering terjadi pada kaput pankreas (60–70%), *body* (5–15%), *tail* (10–15 %).³ Pada kasus ini, terjadi pada pasien laki-laki usia 37 tahun dengan lokasi tumor terletak pada kaput pankreas tanpa faktor risiko yang jelas.

Gejala awal biasanya adalah nyeri pada bagian belakang tubuh,

meskipun saat nyeri timbul biasanya kanker ini sudah dalam tahap yang sulit disembuhkan. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah berat badan yang menurun, ikterus, pruritus, serta diabetes melitus pada 70% pasien.^{1,3} Pada kasus ini, didapatkan gejala awal tampak mata berwarna kuning, gatal-gatal sejak 1 bulan, dan disertai pula adanya rasa kembung pada perut.

Pada pemeriksaan laboratorium sebagian besar menunjukkan kadar bilirubin serum, SGOT, SGPT yang meningkat. Kadar glukosa darah umumnya meningkat 20%. Didapatkan pula kadar CEA maupun CA 19-9 yang meningkat.^{6,9,10} Kadar serum *amylase* dan lipase biasanya meningkat untuk karsinoma pankreas tipe asinar. Pada kasus ini, didapatkan kadar SGOT, SGPT, gamma GT, bilirubin dan CA19-9 yang meningkat, sedangkan kadar *amylase* ditemukan normal.

Dapat pula dilakukan beberapa pemeriksaan radiologis untuk menunjang diagnosis seperti pemeriksaan ultrasonografi, *CT scan*, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP).² Pada pemeriksaan ultrasonografi umumnya memperlihatkan pembesaran sebagian pankreas yang iregular yang bergantung pada letaknya. Kanker di kaput

pankreas sering menyebabkan penyumbatan saluran pankreas sehingga timbul pelebaran. Selain itu juga akan menyebabkan penyumbatan pada saluran empedu, sehingga menimbulkan tanda-tanda kolestasis ekstrahepatik. Tanda kolestasis ekstrahepatik yang khas adalah selain pelebaran saluran empedu utama dan saluran empedu intrahepatik, juga tampak pembesaran kandung empedu. Sensitivitas dan spesifisitas penggunaan konvensional *CT scan* dalam mendiagnosis tumor pankreas mencapai sekitar 86% dan 79%.¹¹ Pemeriksaan *CT scan* pada kanker kaput pankreas akan menunjukkan adanya pembesaran kaput yang iregular, pembesaran kandung empedu disertai pelebaran saluran empedu intra dan ekstrahepatal (tanda *curvoiser* positif). Tampak pula adanya pelebaran saluran pankreas sebagai akibat sumbatan di kaput.⁹ Pada kasus ini, pada pemeriksaan ultrasonografi dan *CT scan* didapatkan pembesaran kaput pankreas, dilatasi saluran bilier intrahepatal dan ekstrahepatal sampai di level kranial kaput pankreas dan dilatasi ringan duktus pankreatikus, hepatomegali serta pembesaran *gallbladder* dan *sludge gallbladder*.

Dari pemeriksaan patologi, secara makroskopis dapat ditemukan tumor dengan konsistensi padat kenyal, sklerotik dengan batas yang tidak tegas, berwarna putih kekuningan. Jarang dijumpai adanya perdarahan maupun nekrosis namun area mikrokistik dapat ditemukan terutama pada tumor yang besar. Kebanyakan tumor di kaput pankreas berukuran 1,5–5 cm. Karsinoma kaput pankreas biasanya menginvasi duktus biliaris dan/atau duktus pankreas utama serta menyebabkan stenosis sehingga terjadi dilatasi proksimal dari kedua sistem duktus. Lebih lanjut, karsinoma kaput pankreas dapat melibatkan ampula vater dan/atau dinding duodenum. Di

samping itu dapat pula meluas ke jaringan lemak peripankreas/retroperitoneal.^{2,3,12} Pada kasus ini, tampak tumor berbatas tidak tegas, meluas sampai ke duodenum, berwarna putih kekuningan dengan konsistensi padat kenyal.

Secara mikroskopis, adenokarsinoma duktal pankreas merupakan neoplasma epitelial infiltratif dengan diferensiasi glandular maupun duktal yang biasanya menunjukkan produksi musin intraselular dan/atau luminal serta tanpa komponen tipe histologis lain yang dominan. Stroma di sekitarnya sering dengan respon desmoplastik.^{3,12} Adenokarsinoma duktal pankreas terdiri dari 3 *grade* yaitu *well differentiated carcinoma (grade I)*, *moderately differentiated carcinoma (grade II)* dan *poorly differentiated carcinoma (grade III)*. *Grade* ditentukan berdasarkan diferensiasi dan bentuk kelenjar, produksi musin, mitosis dalam 10 lapangan pandang besar serta gambaran inti. Bila ditemukan berbagai derajat variasi dalam satu tumor, sebagai contoh ditemukan derajat diferensiasi kelenjar dan aktivitas mitosis yang berbeda dalam satu tumor maka digunakan derajat yang tertinggi untuk menentukan *grade*. *Grade I* meliputi diferensiasi kelenjarnya masih baik, produksi musin masih banyak, gambaran intinya pleomorfik ringan tersusun dari sel ganas bentuk kuboid sampai kolumnar membentuk selapis sel, polaritasnya masih tersusun baik, rasio inti-sitoplasma meningkat, anak inti dominan, mitosis 5/10 lapangan pandang besar (LPB). *Grade II* tersusun dari sel-sel ganas yang membentuk struktur kelenjar/glandular yang tidak teratur, terdapat campuran variasi ukuran maupun bentuk dari kelenjar berukuran sedang dengan kelenjar tubular kecil. Gambaran morfologi sel tersusun lebih dari satu lapis, polaritasnya terganggu, produksi musin berkurang, rasio inti-sitoplasma meningkat, inti pleomorfik

sedang, kromatin kasar sampai vesikuler, anak inti dominan, mitosis 6–10/10 LPB. *Grade III* ditentukan dari adanya diferensiasi glandular yang buruk, strukturnya pleomorfik, produksi musin jauh berkurang, gambaran inti tampak pleomorfik berat dengan mitosis lebih dari 10/10 LPB. Adanya invasi perineural, vaskular maupun limfatik merupakan faktor diagnostik yang kuat dan parameter prognosis histologik yang penting untuk suatu karsinoma invasif.^{3,13-15} Pada kasus ini, tampak tumor terdiri dari sel-sel kelenjar dan duktuli ganas lebih dari satu lapis sel yang membentuk struktur kelenjar dan duktal iregular infiltratif di antara parenkim pankreas. Tampak campuran struktur kelenjar berukuran sedang dan kelenjar tubular kecil dengan berbagai bentuk dan ukuran, sebagian *cribriform*. Gambaran morfologi sel tampak dengan sitoplasma mengandung bahan musin yang produksinya tampak berkurang, ukuran inti bervariasi, inti pleomorfik ringan sampai sedang, kromatin vesikuler, beberapa dengan anak inti dominan, mitosis 9/10 LPB. Stroma di antaranya tampak mengalami reaksi desmoplastik. Tumor tampak infiltratif di antara parenkim pankreas yang terdiri dari lobulus-lobulus berbatas tegas yang dipisahkan oleh septa jaringan ikat. Lobulus tersebut terdiri dari sel-sel asinar dengan gambaran morfologi sel dengan sitoplasma granular eosinofilik, inti relatif bentuk bulat monoton, kromatin sebagian vesikuler dengan beberapa anak inti dominan. Sel-sel tersebut membentuk pola asinar-asinar kecil. Pada kasus ini didapatkan pula adanya invasi perineural serta tumor tampak mendesak ke duodenum.

Pada pemeriksaan imunohistokimia, adenokarsinoma duktal pankreas mengekspresi tipe keratin 7, 8, 18, 19 dan 4 positif, sedangkan keratin 20 negatif atau kurang

dibanding keratin 7. Pola ekspresi keratin ini berbeda dengan neoplasma pankreas non-duktal seperti pada karsinoma sel asinar dan neuroendokrin neoplasma yang mengekspresikan keratin 8,18 dan 19 serta pada karsinoma GUT yang mengekspresikan keratin 8,18,19 dan 20. Beberapa marker lain yang dapat digunakan untuk adenokarsinoma duktal pankreas yaitu MUC1 (86%), MUC 3, MUC 4, MUC5AC. Adenokarsinoma duktal juga mengekspresi antigen glikogen tumor seperti CEA, CA19-9, CA 125.¹⁰ Adenokarsinoma duktal pankreas biasanya negatif untuk vimentin dan tidak mengekspresi enzim eksokrin pankreatik seperti *trypsin*, *chymotrypsin* dan lipase.^{1,2,3,13} Pada kasus ini, pemeriksaan CA 19-9 meningkat, pemeriksaan pemeriksaan PAS positif serta pemeriksaan imunohistokimia dengan CK7 dan 19 memberikan hasil positif.

RINGKASAN

Dilaporkan satu kasus adenokarsinoma duktal pankreas pada penderita usia 37 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis, laboratorium, radiologis, histopatologi (makroskopis dan mikroskopis) yang khas serta berdasarkan pemeriksaan histokimia dan imunohistokimia yang menunjang diagnosis dan untuk menyingkirkan adanya komponen tipe histologis yang lain. Pada manifestasi klinis didapat mata berwarna kuning dan gatal-gatal seluruh tubuh. Pemeriksaan bilirubin, SGOT, SGPT dan CA 19-9 meningkat. Pemeriksaan USG dan *CT-scan* menunjukkan pembesaran kaput pankreas, obstruksi intra dan ekstrahepatik. Pemeriksaan makroskopis tampak tumor kaput pankreas warna putih kekuningan, padat kenyal, batas tidak tegas dan meluas ke duodenum. Mikroskopis, tumor terdiri dari struktur kelenjar dan glandular irregular infiltratif di antara parenkim pankreas, produksi musin berkurang, inti pleomorfik sedang, anak inti prominen,

mitosis 9/10LPB. Tampak stroma desmoplastik dan invasi perineural. Pemeriksaan histokimia PAS dan imunohistokimia CK7 dan CK19 positif sehingga didiagnosis sebagai adenokarsinoma duktal grade II.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hruban RH, Donahue CI. Pancreatic carcinoma. Dalam: Kumar, Abbas, Fausto, Aster, penyunting. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h. 900-3.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Edisi ke-10. Brithis: Mosby Elsevier; 2011.
3. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, Donahue CI, Kato Y, Kern SE, dkk. Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas. Dalam: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, penyunting. WHO : Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010. h. 280-91.
4. Luttges J, Stigge C, Pacena M, Kloppel G. Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *Cancer*. 2004;100:173-82.
5. Reid MD, Bagci P, Adsay NV. Histopathologic assessment of pancreatic cancer: does one size fit all?. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107:67-77.
6. Padmomartono FS. Tumor Pankreas. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Jilid I. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. h. 494-6.
7. Kimman M, Norman R, Jan S, Kingston D, Woodward M. The burden of cancer in member countries of the Association of Southeast Asian

- Nations (ASEAN). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13:411-20.
8. Lalisang TJM, Simanjuntak A, Philippi B. Pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors at Dr.Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Med J Indones*. 2004;13:166-70.
9. Rasyad SB. Tumor Pankreas. Dalam: Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer MS, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati. Edisi ke-1. Jakarta: Jayabadi; 2007. h. 599-603.
10. Winter JM, Yeo CJ, Brody JR. Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in pancreatic cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107:15-22.
11. Thirumurthi S, Adlen DG. Pancreatic Adenocarcinoma. Hospital physician [diakses 14 september 2013]. Diunduh dari: URL: <http://www.turner-white.com>.
12. Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma : update on the surgical pathology of carcinoma of ductal origin and PanINs. *Modern Pathology*. 2007;20:S61-S70.
13. Capella C, Albarello L, Capelli P, Sessa F, Zamboni G. Carcinoma of the exocrine pancreas : the histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S282-92.
14. Helm J, Centeno BA, Coppola D, Melis M, Lloyd M, Park JY, dkk. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer*. 2009;115:4080-9.
15. Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, Kinoshita T, Ochiai A, Shimizu N. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Japanese Cancer Association. Cancer Sci*. 2005;96:858-65.