



# Keunggulan Imunositokimia GATA3 Dibandingkan Mammaglobin dan GCDFP-15 untuk Menentukan Metastasis Karsinoma Payudara pada Sitologi Blok Sel Cairan Pleura

Devi Felicia, Tantri Hellyanti

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

## Abstrak

**Latar belakang:** Asal tumor suatu efusi pleura maligna perlu diketahui untuk tatalaksana tepat. Etiologi tersering yaitu keganasan paru, payudara, limfoma, dan penyebab lainnya. Penanda spesifik payudara untuk memastikan kasus metastasis payudara di Indonesia yaitu mammaglobin (MGB) dan gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP15). Belakangan ini GATA binding protein 3 (GATA3) dilaporkan memiliki akurasi yang lebih baik.

**Tujuan:** Mengetahui akurasi GATA3 dibandingkan MGB dan GCDFP15 untuk membedakan asal tumor payudara dan non-payudara pada sediaan sitologi blok sel cairan efusi.

**Metode:** Literatur dicari pada basis data Pubmed, Cochrane, Proquest, Scopus, dan EBSCOHost. Didapatkan 7 jurnal yang relevan, lalu ditelaah kritis.

**Hasil:** Dengan berbagai batas nilai positif pada berbagai penelitian tersebut, akurasi GATA3 untuk sediaan sitologi blok sel cairan efusi didapatkan lebih baik secara signifikan dibandingkan MGB dan GCDFP15 dengan sensitivitas 90-93,5% dan spesifisitas 88,5-96,9%. Intensitas pewarnaan GATA3 didapatkan lebih tinggi, dengan kontaminasi pewarnaan latar belakang yang lebih sedikit sehingga pembacaan dapat dilakukan dengan lebih baik.

**Kesimpulan:** Akurasi imunositokimia GATA3 sebagai penanda spesifik payudara untuk menentukan asal tumor pada spesimen sitologi cairan efusi kasus metastasis kanker didapatkan lebih baik dibandingkan MGB dan GCDFP15. Oleh karena itu, GATA3 dapat dipertimbangkan sebagai pengganti MGB dan GCDFP15 untuk penanda spesifik payudara.

**Kata Kunci:** GATA3, MGB, GCDFP15, malignant effusion

Korespondensi: Devi Felicia  
Email: devifeliciatjoe@gmail.com

***GATA3 is Superior to Mammoglobin and GCDFP-15 as a Breast Specific Marker in Block Cell Immunocytochemistry of a Malignant Pleural Effusion***

Devi Felicia, Tantri Hellyanti

*Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/  
Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta, Indonesia*

***Abstract***

***Introduction:*** Determination of the primary tumor of a malignant pleural effusion is needed for an appropriate management. The most common etiologies of malignant pleural effusion are cancer of the lung, breast, lymphoma, etc. Mammoglobin (MGB) and gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP15) are currently used as breast specific markers in Indonesia. GATA binding protein 3 (GATA3) has recently reported to have a better diagnostic accuracy.

***Purpose:*** To compare the accuracy of GATA3 and MGB/GCDFP-15 as breast specific marker in determining the primary tumor of a malignant effusion cytology specimen.

***Methods:*** We searched Pubmed, Cochrane, Proquest, Scopus, EBSCO-Host, and found 7 relevant articles to be appraised.

***Result:*** With various positive cutoffs, the accuracy of GATA3 for cell blocks of effusion is significantly better than MGB and GCDFP-15, with sensitivity of 90-93,5% and specificity of 88,5-96,9%. The staining intensity of GATA3 was also higher, with less background staining so that reading and interpretation could be done easier.

***Conclusion:*** The accuracy of GATA3 as a breast specific marker to determine the primary tumor of a malignant effusion cell block is better than MGB and GCDFP-15. Thus, GATA3 may be considered to be used as a breast specific marker to replace MGB and GCDFP-15.

***Keywords:*** GATA3, MGB, GCDFP-15, malignant effusion

## Pendahuluan

Penentuan asal organ suatu tumor metastasis penting dilakukan untuk tatalaksana pasien yang lebih baik dan terarah. Tatalaksana yang tepat dapat meredakan gejala terkait tumor, mencegah progresi kanker, memperpanjang kehidupan, dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>1</sup> Identifikasi diferensiasi payudara pada lokasi metastasis berdasarkan morfologi sering kali sulit. Pada praktik klinis saat ini, kemungkinan asal tumor payudara dari suatu tumor metastasis ditentukan dengan pemeriksaan pewarnaan imun MGB, GCDFP-15, ER, dan PR. Sebanyak 40-52% kasus karsinoma payudara metastatik tidak mengekspresikan ER.<sup>2</sup> Ekspresi PR dapat berubah pada 16-54,3% kasus metastasis payudara.<sup>2,3</sup> Kisaran sensitivitas MGB dilaporkan 0-87%, sedangkan GCDFP-15 10-79%.<sup>4-7</sup> Pada tumor payudara ER(-), ekspresi MGB positif hanya pada 15% kasus, sedangkan

GCDFP-15 35%.<sup>2</sup> Pemeriksaan MGB dan GCDFP-15 cenderung spesifik tetapi memiliki sensitivitas rendah.<sup>8</sup>

GATA3 telah dilaporkan sebagai penanda sensitif dan spesifik untuk jaringan karsinoma urotelial dan payudara.<sup>9</sup> GATA3 adalah salah satu anggota keluarga faktor transkripsi zinc-finger yang berperan penting pada pertumbuhan dan perkembangan payudara, diferensiasi sel epitel luminal, dan jaringan lainnya. GATA3 (GATA binding protein 3) adalah protein yang akan terikat pada sekuens DNA [A/T]GATA[A/G]. GATA3 terekspresi pada berbagai jaringan, yaitu epitelium urotelial, limfosit T, epidermis fetus dan dewasa, trofoblas, kelenjar saliva dan keringat, nefron distal, mesotelium, dan paraganglioma. Pada karsinoma urotelial, sensitivitas GATA3 pada sediaan sitologis pernah dilaporkan mencapai 100%, dengan spesifisitas 94%.<sup>10</sup>

Salah satu manifestasi metastasis kega-

nasan payudara yaitu efusi pleura maligna. Karsinoma payudara adalah penyebab tersering efusi pleura maligna pada wanita setelah keganasan paru.<sup>11</sup> Penentuan etiologi cairan efusi umumnya dilakukan dengan pemeriksaan sitologi cairan efusi. Penanda biologis khas payudara yang saat ini dipakai untuk identifikasi tumor yang belum diketahui asalnya pada sediaan metastasis di Indonesia yaitu MGB dan GCDFP-15.

Melalui laporan kasus berbasis bukti ini, kami ingin mengetahui akurasi GATA3 untuk membedakan asal tumor suatu metastasis keganasan payudara dan non-payudara pada suatu spesimen sitologi cairan efusi.

### Skenario Klinis

Seorang wanita berusia 50 tahun datang ke unit gawat darurat dengan keluhan sesak napas yang dirasakan memberat sejak 3 hari sebelumnya. Pasien memiliki riwayat karsinoma payudara duktal invasif luminal A stadium 2A dan telah menjalani mastektomi radikal payudara kiri serta kemoterapi 5 tahun yang lalu. Dari hasil pemeriksaan fisis payudara kanan tidak tampak adanya benjolan, tidak tampak peau d'orange pada kulit, tidak tampak tanda radang, tidak teraba adanya benjolan, tidak ada retraksi puting, tidak ada tanda radang, tidak ada benjolan pada ketiak, infraklavikula, supraklavikula, dan tidak didapatkan keluarnya cairan pada penekanan puting.

Dari foto toraks didapatkan efusi pleura sinistra memenuhi setengah hemitoraks sinistra, dan tidak didapatkan infiltrat ataupun nodul pada kedua lapang paru. Kami ingin melakukan pemeriksaan lanjutan untuk menyingkirkan kecurigaan etiologi efusi pleura dari keganasan primer payudara yang dahulu pernah pasien alami. Kami pernah mendengar mengenai pemeriksaan imunohistokimia GATA binding protein 3 (GATA3) yang dikatakan dapat memberikan hasil yang lebih superior dibandingkan pemeriksaan standar yang biasa dikerjakan untuk membedakan asal tumor primer payudara dan non-payudara, yaitu mammaglobin (MGB) dan gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15). Kami memutuskan untuk mencari penelitian-penelitian mengenai hal tersebut dan melakukan telaah kritis pada artikelnya.

### Pertanyaan Klinis

*Patient:* Perempuan dengan efusi pleura yang memiliki riwayat karsinoma payudara

*Index test:* Pemeriksaan imunositokimia GATA3

pada sitologi cairan pleura

*Comparison:* Pemeriksaan imunositokimia MGB dan GCDFP-15 pada sitologi cairan pleura

*Outcome:* Akurasi penentuan asal tumor primer payudara dan non-payudara

Pada perempuan dengan efusi pleura yang memiliki riwayat karsinoma payudara, apakah pemeriksaan imunositokimia GATA3 pada sitologi cairan pleura lebih akurat dibandingkan dengan MGB dan GCDFP-15 untuk membedakan asal tumor primer payudara dan nonpayudara?

### Metode

Strategi pencarian dilakukan di basis data elektronik: Pubmed/MEDLINE®, Cochrane®, Scopus®, Proquest®, dan EBSCOHost® pada tanggal 4 Oktober 2018. Kami tidak membatasi tahun publikasi. Strategi pencarian memasukkan kata-kata dalam judul, abstrak, Medical Subject Headings (MeSH) dengan kata kunci: [GATA3 OR (GATA binding protein 3)] AND (mammaglobin OR MGB) AND [GCDFP-15 OR (gross cystic disease fluid protein-15)] AND (breast OR mammary) AND (cytolog\* OR "cell block" OR effus\*). Penyaringan artikel yang didapat dilakukan berdasarkan kriteria inklusi: studi yang dilakukan pada manusia, menggunakan bahasa Inggris, sesuai dengan pertanyaan klinis, merupakan studi diagnostik, baik berupa studi individual ataupun systematic review/metaanalysis, dan bukan laporan kasus.

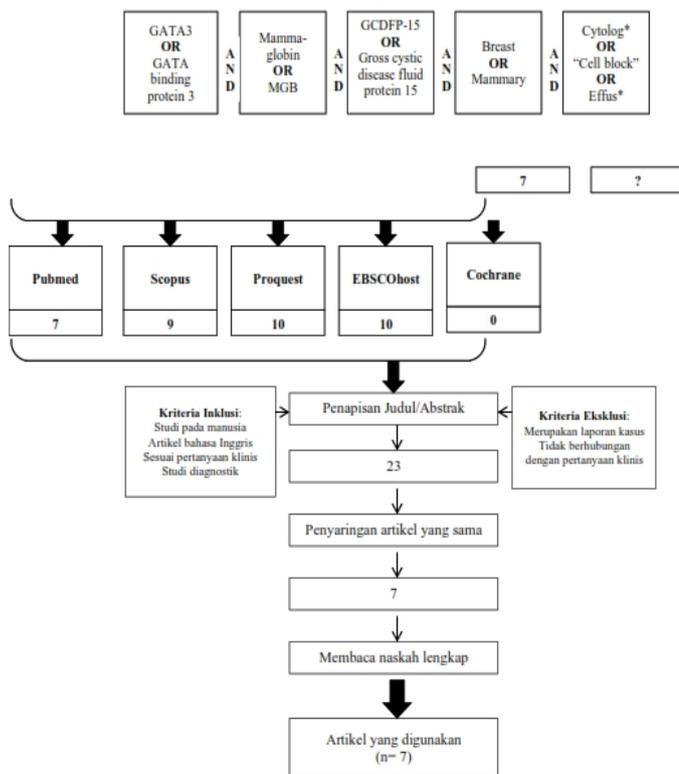
Telaah kritis dilakukan dengan menggunakan Diagnostic Study Appraisal Worksheet dari Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford, 2010 yang telah terstandarisasi. Telaah kritis dilakukan oleh dua orang penulis, dan bila didapatkan perbedaan hasil telaah, dilakukan diskusi untuk mencapai kesimpulan. Strategi pencarian disimpulkan dalam Tabel 1.

Dari proses pencarian artikel, didapatkan 7 buah artikel studi diagnostik primer yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tidak didapatkan artikel telaah sistematis ataupun meta analisis. Hasil telaah kritis studi tersebut ditampilkan dalam Tabel 2. Kesesuaian studi yang didapat dengan pertanyaan klinis ditampilkan dalam Tabel 5.

Hafez dan Shaaban<sup>12</sup> membandingkan ekspresi GATA3 dengan MGB dan GCDFP15 pada 133 spesimen sitologis blok sel metastatik karsinoma payudara (77 sampel aspirasi jarum halus dan 56 sampel eksfoliasi efusi serosa: 40

Tabel 1. Strategi Pencarian Literatur pada Basis Data yang Ada

Database	Search Strategy	Hits	Selected
Pubmed	(((((GATA3[Title/Abstract] OR GATA binding protein 3[Title/Abstract])) AND ((GCDFP-15[Title/Abstract] OR gross cystic disease fluid protein 15[Title/Abstract])) AND (((mammaglobin[Title/Abstract] OR MGB[Title/Abstract]) AND Humans[Mesh] AND English[lang]))) AND (cytolog*[Title/Abstract] OR effus*[Title/Abstract] OR "cell block"[Title/Abstract])) AND (breast[Title/Abstract] OR mammary[Title/Abstract]))	7	6
Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( gata3 OR "GATA binding protein 3" ) AND TITLE-ABS-KEY ( mammaglobin OR mgb ) AND TITLE-ABS-KEY ( "GCD- FP-15" OR "gross cystic disease fluid protein 15" ) AND TITLE-ABS-KEY ( breast OR mammary ) AND TITLE-ABS-KEY ( cytolog* OR effus* OR "cell block" ) )	9	7
Proquest	ab(GATA3 OR "GATA binding protein 3") AND ab(mammaglobin OR MGB) AND ab("GCDFP-15" OR "gross cystic disease fluid protein 15") AND ab(breast OR mammary) AND ab(cytolog* OR effus* OR "cell block")	10	5
EBSCOhost	AB ( GATA3 OR "GATA binding protein 3" ) AND AB ( mammaglobin OR MGB ) AND AB ( "GCDFP-15" OR "gross cystic disease fluid protein 15" ) AND AB ( breast OR mammary ) AND AB ( cytolog* OR effus* OR "cell block" )	7	5
Cochrane	'GATA3 OR "GATA binding protein 3" in Title Abstract Keyword AND mammaglobin OR MGB in Title Abstract Keyword AND GCDFP-15 OR "gross cystic disease fluid protein 15" in Title Abstract Keyword AND breast OR mammary in Title Abstract Keyword AND effus* OR cytolog* OR "cell block" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)'	0	0



Grafik 1. Alur Pencarian Artikel (Tanggal Pencarian 4 Oktober 2018)

efusi pleura dan 16 efusi asites) dan 45 spesimen sitologis tumor metastatik non-payudara (11 dari traktus genital wanita, 10 dari kelenjar tiroid, 9 dari paru, 7 dari traktus gastrointestinal, 7 dari pankreas, dan 1 dari kandung kemih) sebagai kontrol.

Kriteria inklusi kasus yang digunakan yaitu kasus dengan laporan sitologi karsinoma metastatik, kasus dengan riwayat karsinoma payudara primer terdokumentasi yang dikonfirmasi dengan diagnosis histopatologis atau sitopatologis benjolan payudara, tidak adanya tumor primer lain yang terdeteksi pada follow-up rutin metastatik, dan adanya materi blok sel terfiksasi formalin dan terbenam parafin yang cukup (ada setidaknya 5 kelompok berisi setidaknya 5 sel-sel tumor metastatik pada setiap kelompok) untuk pemeriksaan imunositokimia. Skor imunoreaktivitas akhir GATA3, MGB, dan GCDFP-15 merupakan penjumlahan persentase sel yang positif terwarnai dan intensitas pewarnaan. Skor di atas 2 dianggap positif. Penilaian intensitas pewarnaan yaitu 0 untuk tak ada pewarnaan, 1+ untuk intensitas lemah, 2+ untuk intensitas sedang, dan 3+ untuk intensitas kuat. Penilaian persentase sel yang terwarnai yaitu 0 bila tak ada sel terwarnai, 1+ bila 1-10% sel terwarnai, 2+ bila 11-50% sel terwarnai, dan 3+ bila >50% sel terwarnai. Pe-

warnaan GATA3 lebih sering pada kasus payudara ( $p < 0.001$ ), yaitu positif pada 82.7% (110 dari 133) kasus metastasis payudara, dan 11.1% (5 dari 45) kasus non-payudara (2 kasus paru, 2 uterus, 1 ovarium, dan 1 karsinoma urotelial).

Sebagian besar kasus payudara (77.3%, 85 dari 110 kasus) terwarnai dengan skor 6 atau 5, dan tidak ada pewarnaan GATA3 terdeteksi pada sel jinak pada latar belakang (sel radang, mesotel atau stroma) dan tak ada pewarnaan latar belakang signifikan. Pewarnaan mammoglobin cenderung kurang difus dan kurang intens dibandingkan GATA3 (skor 5 dan 6 hanya pada 48.9% atau 46 dari 94 kasus,  $p < 0.001$ ). Tidak ada perbedaan statistik pewarnaan pada berbagai jenis histologis kanker payudara ( $p > 0.05$ ). Untuk identifikasi asal tumor primer metastatik payudara, GATA3 memiliki sensitivitas 87.2% (IK 95% 75.3% sampai 88.3%), spesifisitas 88.9% (IK 95% 76.1% sampai 95.65%), nilai prediksi positif 95.7% (IK 95% 90% sampai 98.4%), nilai prediksi negatif 63.5% (IK 95% 51.1% sampai 74.3%), dan akurasi keseluruhan 84.3% (IK 95% 78.2% sampai 88.9%). Frekuensi positivitas pewarnaan GATA3 pada kasus payudara lebih sering dibandingkan MGB (82.7% [110 dari 133] kasus vs 70.7% [94 dari 133] kasus,  $p = 0.03$ ). Penambahan pemeriksaan MGB pada GATA3 menghasilkan peningkatan sensitivitas GATA3 menjadi 91.7% untuk identifikasi tumor primer payudara. Karena keterbatasan ketersediaan spesimen blok sel, hanya 51 dari 133 kasus payudara yang dapat menjalani pemeriksaan GCDFP-15. Sebanyak 78.3% (40 dari 51) kasus mengekspresikan GATA3, sedangkan hanya 47.1% (24 dari 51) kasus mengekspresikan GCDFP-15 ( $p < 0.001$ ). Penambahan pemeriksaan GCDFP-15 pada GATA3 tidak meningkatkan sensitivitas GATA3.

Hou, et al<sup>13</sup> membandingkan ekspresi GATA3, MGB, GCDFP-15, CK7, ER, dan PR pada 142 spesimen bedah dan 100 sitologis (blok sel) kasus tumor metastatik yang berasal dari payudara saja. Dari 100 kasus sitologis, situs metastasis terbanyak (44%) adalah dari cairan pleura, kasus lainnya yaitu dari kelenjar getah bening (30%), cairan peritoneal (8%), aspirasi jarum halus paru (4%), hati (2%), dan lainnya (6%). Diagnosis karsinoma payudara metastatik didapatkan dari rekam medis dan laporan biomarker yang menyatakan metastasis. Hasil pewarnaan ER dan PR dianggap positif bila  $\geq 1\%$  sel tumor terwarnai, sedangkan GATA3, MGB, GCDFP-15, dan CK7 dianggap positif bila terdeteksi adanya pewarnaan berapapun jumlahnya. Dari 100

kasus sitologis, pemeriksaan GATA3 dilakukan pada 31 kasus, MGB pada 13 kasus, GCDFP-15 pada 7 kasus. Frekuensi hasil positif pemeriksaan GATA3 (87%, 27/31 kasus) lebih tinggi ( $p < 0.01$ ) dibandingkan MGB (46%, 6/13 kasus) dan GCDFP-15 (0%, 0/7 kasus). Sebanyak 31 kasus sitologis diperiksa ekspresi GATA3 dan ER, dengan 42% (13/31) kasus mengekspresikan baik GATA3 maupun ER. Semua kasus dengan ekspresi ER mengekspresikan juga GATA3, dan sebanyak 77.8% (14/18) kasus ER(-) tetap mengekspresikan GATA3.

Deftereos, et al<sup>4</sup> membandingkan ekspresi GATA3 dengan MGB dan GCDFP-15 pada 84 spesimen bedah eksisi karsinoma payudara invasif primer, 20 kasus sitologi blok sel karsinoma payudara metastatik (9 efusi dan 11 aspirasi jarum halus), dan 12 kasus sitologi blok sel keganasan ginekologik (9 ovarium dan 3 endometrium) metastatik ER(+). Seluruh kasus sitologik telah dikonfirmasi secara histologis lesi primernya, dan diagnosis final spesimen sitologinya dibuat berdasarkan hasil pemeriksaan morfologi dan imunositokimia. Intensitas pewarnaan GATA3 dikelompokkan menjadi 1+, 2+, dan 3+.

Skor pewarnaan GATA3 (skor H) dikalkulasi dengan mengalikan intensitas pewarnaan dengan persentase pewarnaan sel tumor (0%-100%), sehingga didapatkan skor minimal 0 dan maksimal 300. Intensitas pewarnaan sitoplasma dan membran plasma untuk MGB dan GCDFP-15 juga dikelompokkan menjadi 1+, 2+, dan 3+, dengan skor H 0-300. Skor semua kasus ditelaah dan dibuat secara independen oleh 2 penulis. Pada kasus sitologi, sensitivitas GATA3 didapatkan 100% (20/20 kasus), yang lebih tinggi dibandingkan GCDFP-15 (20%, 4/20 kasus),  $p < 0.0001$  dan MGB (45%, 9/20 kasus,  $p < 0.0001$ ). Intensitas pewarnaan GATA3 (rerata skor H 225) pada kasus sitologis metastasis karsinoma payudara juga lebih tinggi dibandingkan GCDFP-15 (rerata skor H 33,  $p < 0.0001$ ) dan MGB (rerata skor H 163.6,  $p = 0.001$ ). Tidak ada kasus sitologi metastatik karsinoma endometrium atau ovarium yang mengekspresikan GATA3 ataupun GCDFP-15 (spesifisitas GCDFP-15 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 43%). Ekspresi MGB tidak ditemukan pada kasus karsinoma endometrium, dan ditemukan pada 1 dari 9 (skor H 120) kasus karsinoma ovarium (spesifisitas MGB 92%, nilai prediksi positif 90%, nilai prediksi negatif 50%). Sebanyak 8 dari 20 kasus sitologi metastasis karsinoma payudara, spesimen eksisi masih ada sehingga

dapat diwarnai GATA3, GCDFP-15, dan MGB. Semua (8/8) kasus tersebut mengekspresikan GATA3, sedangkan hanya 62.5% (5/8) kasus positif untuk GCDFP-15, dan 75% (6/8) kasus positif untuk MGB. Semua (8/8) kasus sitologi metastasis karsinoma payudara juga positif untuk GATA3. Pada 5 kasus yang positif untuk GCDFP-15 pada spesimen eksisi surgical primernya, hanya 2 (40%) yang juga positif pada spesimen sitologisnya. Pada 6 kasus yang positif untuk MGB pada spesimen bedah eksisi primernya, hanya 4 (66.7%) yang juga positif pada spesimen sitologisnya. Tidak ada perbedaan skor H pada spesimen tumor primer dan spesimen sitologis metastasisnya untuk ketiga petanda tersebut. Pewarnaan GATA3 lebih superior kualitasnya dibandingkan GCDFP-15 dan MGB. Karena mewarnai inti sel, GATA3 mewarnai latar belakang lebih sedikit. Hal tersebut terlihat lebih jelas pada kasus karsinoma musinosa di mana GATA3 tidak mewarnai, sedangkan MGB dan GCDFP-15 mewarnai musin. Hal itu juga bermanfaat terutama pada pewarnaan blok sel di mana GCDFP-15 dan MGB lebih mewarnai latar belakang pada sediaan blok sel dibandingkan sediaan histopatologis.

Braxton, et al<sup>8</sup> membandingkan pewarnaan GATA3 dengan MGB dan GCDFP-15 pada 40 spesimen blok sel kasus metastasis karsinoma payudara (70% atau 28/40 kasus berasal dari aspirasi jarum halus, sedangkan 30% atau 12/40 kasus berasal dari cairan tubuh, yaitu 10 cairan pleura dan 2 cairan perikardium) yang terdiagnosis dari laporan sitologi. Berdasarkan subtipe molekular, terdapat 4 dari 40 kasus (10%) triple positive, 20 kasus (50%) positif reseptor hormon, 1 kasus (2.5%) ER(+)/HER2(+), dan 15 kasus (37.5%) triple negative. Hasil pewarnaan GATA3 diberikan skor 1+ (lemah), 2+ (sedang), dan 3+ (kuat) dan persentase area pewarnaannya (0-100%). Pemeriksaan MGB dan GCDFP-15 dilakukan bila terdapat sisa blok sel yang adekuat. Hasil dianggap positif (reaktif) secara kualitatif jika terdapat setidaknya pewarnaan inti sel 1+ pada >10% sel tumor. Ekspresi GATA3 positif pada 80% (32/40) kasus. Tidak ada perbedaan signifikan pada hasil positif ( $p=0.23$ ), intensitas ( $p=0.36$ ), area pewarnaan ( $p=0.56$ ) pada kedua jenis spesimen. Rerata intensitas pewarnaan GATA yaitu 1.9 ( $\pm 1.2$ ), rerata area pewarnaan 60% ( $\pm 38\%$ ). Tidak terdapat pewarnaan latar belakang signifikan. Pewarnaan MGB dan GCDFP-15 hanya dapat dilakukan pada 35 blok sel. Pada 35 kasus ini, GATA3 positif pada 86% (30/35) kasus, MGB positif pada

26% (9/35) kasus, dan GCDFP-15 positif pada 14% (5/30) kasus. Semua kasus yang positif untuk MGB dan GCDFP-15 terwarnai positif untuk GATA3. Persentase kasus MGB(-)/GATA3(+) yaitu 60%, dan kasus GCDFP-15(-)/GATA3(+) yaitu 75%. Pada 24 kasus yang sudah ditentukan derajat Nottingham-nya, GATA3 (+) pada 69% (11/16) kasus derajat tinggi, dan 100% (8/8) kasus derajat sedang. Semua tumor GATA(-) berderajat Nottingham tinggi.

Dyhdalo, et al<sup>14</sup> membandingkan pewarnaan GATA3, MGB, dan GCDFP-15 pada 34 spesimen blok sel spesimen yang diambil dari rongga intratoraks, yaitu 19 kasus efusi pleura dan 15 kasus yang diambil dari aspirasi jarum halus yang dipandu ultrasonografi. Diagnosis metastasis karsinoma payudara didapat dari rekam medis dan sudah dikonfirmasi berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi hasil reseksi tumor primernya. Skor pola pewarnaan dibuat secara kuantitatif dan kualitatif. Sel tumor dievaluasi berdasarkan jumlah inti sel atau sitoplasma sel yang terwarnai, yaitu 0 bila tak terwarnai, 1 bila <5% sel tumor terwarnai, 2 bila 5%-25% sel terwarnai, 3 bila 26%-50% sel terwarnai, dan 4 bila >50% sel tumor terwarnai. Intensitas pewarnaan juga diberi skor 0 bila tak terwarnai, 1 bila terwarnai lemah, 2 bila terwarnai sedang, dan 3 bila terwarnai kuat. Kasus dianggap positif bila intensitas pewarnaan  $\geq 1$  pada minimal 1 sel tumor. Pewarnaan GATA3 positif pada 91.2% (31/34) kasus, yang lebih tinggi dibandingkan MGB (67.6%, 23/34 kasus,  $p=0.0001$ ), dan GCDFP-15 (32.6%, 11/34 kasus,  $p=0.0001$ ). Pewarnaan GATA3 didapatkan intens (skor 2+ atau lebih pada 96.8% kasus positif) dengan pola difus. Pewarnaan MGB didapatkan fokal dan kurang intens (dari 23 kasus positif, 2 kasus terwarnai lemah, dan hanya <5% sel tumor terwarnai pada 6 kasus) dibandingkan GATA3. Pewarnaan GCDFP-15 berintensitas setidaknya 2+ juga, dan ada 2 dari 11 kasus yang sel tumornya terwarnai <5%. Sel T pada latar belakang positif untuk GATA3 tetapi negatif untuk MGB dan GCDFP-15. Komponen jinak lain (sel mesotel, sel epitel bronkial) tidak terwarnai oleh pewarnaan apapun.

Shield, et al<sup>14</sup> membandingkan pewarnaan GATA3 pada 74 spesimen: 30 spesimen blok sel dari cairan efusi serosa metastasis karsinoma payudara, 32 spesimen metastasis non-payudara (13 spesimen dari traktus genital wanita, 7 traktus gastrointestinal, 9 adenokarsinoma paru, 1 pankreas, 1 ginjal dan 1 kandung kemih), dan 12 kasus yang mengandung sel mesotel reaktif flu-

orida yang sudah dikonfirmasi dengan pemeriksaan imunohistokimia. Spesimen payudara juga diwarnai dengan MGB dan GCDFP-15 untuk dibandingkan sensitivitasnya dengan GATA3. Spesimen dianggap positif terwarnai bila >10% sel terwarnai pada inti (untuk GATA3) atau sitoplasmanya (untuk GCDFP-15 dan MGB). Baku emas diagnosis semua kasus ditentukan dari pemeriksaan histopatologi yang mengkonfirmasi asal tumor sebelumnya (tetapi tidak ada pada 7 kasus karsinoma payudara), laporan sitologi karsinoma, dan pada sebagian besar kasus dilakukan pewarnaan imunohistokimia pada blok sel yang konsisten dengan diagnosis sitologis. Hasil GATA3 positif pada 90% (27/30) kasus karsinoma payudara, yang semuanya terwarnai kuat pada >50% sel tumor. Hasil GATA3 negatif pada semua kasus metastasis keganasan non-payudara, kecuali pada satu kasus karsinoma urotelial. Kasus jinak reaktif dan sel mesotel jinak pada sediaan blok sel maligna didapatkan tidak terwarnai GATA3. Terdapat 2 kasus yang didapatkan positif lemah sel limfoid jinak. Pewarnaan MGB positif pada 57% (17/30) kasus payudara, sedangkan GCDFP-15 pada 33% (10/30). Tidak didapatkan peningkatan sensitivitas yang besar bila pewarnaan MGB atau GCDFP-15 ditambahkan pada pemeriksaan GATA3. Pada 3 kasus GATA negatif, 1 kasus positif untuk MGB, tetapi semuanya negatif untuk GCDFP-15.

Lew, et al<sup>15</sup> membandingkan pewarnaan GATA3 pada 62 spesimen efusi metastasis karsinoma payudara, dan 244 keganasan non-payudara dari kasus tahun 2008 sampai 2012. Kasus payudara juga diwarnai dengan petanda payudara ER, PgR, HER2, MGB, dan GCDFP-15/BRST-2. Referensi diagnosis didapatkan dari rekam medis yang menyatakan etiologi primer keganasan. Skor intensitas pewarnaan dikelompokkan menjadi 0 bila tak ada pewarnaan, 1+ pewarnaan lemah, 2+ pewarnaan sedang, 3+ pewarnaan kuat. Persentase sel yang terwarnai dikelompokkan menjadi 0 bila tidak ada sel yang terwarnai, 1+ bila 1%-10% sel yang terwarnai, 2+ bila 11%-50% sel terwarnai, 3+ bila >50% sel terwarnai. Penjumlahan kedua skor tersebut merupakan skor imunoreaktivitas, dengan hasil positif bila skor total >2. Pewarnaan GATA3 positif pada 93,5% (58/62) kasus payudara, dan 11,5% (28/244) kasus non-payudara. Ketiga spesimen efusi dari karsinoma urotelial juga positif untuk GATA3. Pewarnaan GATA3 positif pada semua kasus urotelial (100%, 3/3 kasus) dan sebagian besar kasus payudara (91,4%, 53/58 kasus) didapatkan difus

dan kuat (skor total 6). Pewarnaan GATA3 pada sebagian besar kasus non-payudara didapatkan lebih lemah dan lebih sedikit. Sebanyak 58 dari 62 sediaan kasus payudara yang masih adekuat untuk diwarnai MGB dan GCDFP-15. Dari 58 spesimen, 96,6% (56/58) positif untuk GATA3, 22,4% (13/58) positif untuk MGB, dan 5,2% (3/58) positif untuk GCDFP-15/BRST-2. Terdapat 19% (11/58) kasus payudara yang hanya positif untuk GATA3. Pada 2 kasus yang negatif untuk GATA3(-), pewarnaan MGB dan GCDFP-15/BRST-2 juga didapatkan negatif. Pada penelitian ini, 11 dari 13 kasus (84,6%) dengan tumor primer payudara triple negativer juga positif untuk GATA3, dengan 90,9% kasus terwarnai dengan skor imunoreaktivitas 6.

## **Diskusi**

Ketujuh penelitian di atas kami nilai kurang valid karena tidak memenuhi semua kriteria validitas (lihat tabel 4). Spektrum pasien yang merupakan pasien dengan kanker metastatik payudara dan non-payudara sudah cukup dapat mewakili populasi pada praktik penggunaannya. Akan tetapi, jenis spesimen yang diperiksa tidak khusus untuk spesimen efusi, tetapi juga berasal dari aspirasi jarum halus, yang dianalisis bersama, sehingga nilai akurasi yang diperoleh tidak murni cairan efusi (kecuali pada penelitian Shiel, et al dan Lew, et al). Kasus efusi dari penelitian Hafez dan Shaaban yaitu 42,1% atau 56 kasus efusi dari total 133 kasus sitologi metastasis keganasan payudara. Hou memeriksa 31 sampel sitologi campuran cairan efusi dan FNAB, tanpa keterangan berapa proporsi kasus efusi. Kasus efusi dari Deftereos, et al yaitu 45% atau 9 dari 20 kasus. Kasus efusi dari Braxton, et al yaitu 25% atau 10 dari 40 kasus. Kasus efusi dari Dyhdalo, et al yaitu 55,9% atau 19 dari 34 kasus. Penelitian Lew, et al unggul karena semua sampel adalah spesimen efusi dan jumlahnya paling banyak yaitu 62 kasus.

Diagnosis baku emas yang digunakan pada penelitian sebagian besar didapatkan dari hasil histopatologi tumor primer dan hasil pemeriksaan sitopatologi spesimen metastasis. Akan tetapi, Hou, et al hanya menyebutkan bahwa diagnosis baku emas didapatkan dari rekam medis. Penelitian Braxton hanya menjadikan hasil sitopatologi aspirasi jarum halus dan pemeriksaan cairan tubuh yang menyatakan metastasis karsinoma payudara sebagai diagnosis baku emas. Pada penelitian Shiel, et al, tidak semua kasus

Tabel 2. Karakteristik Masing-Masing Studi

Peneliti	Baku Emas	Σ Kasus Payudara	Σ Kasus Kontrol	Akurasi Untuk Sediaan Blok Sel		
				GATA3	MGB	GCDFP15
Hafez, et al	Laporan histopatologi/ sitologi lesi primer, laporan sitologis spesimen metastatik, follow-up rutin	GATA3: 133 (56 efusi) MGB: 133 (56 efusi) GCDFP15: 51 (komposisi FNAB vs efusi?)	GATA3: 46 MGB: 0 GCDFP15: 0	Sens 87.2% (75.3%-88.3%) Spes 88.9% (76.1%-95.65%) PPV 95.7% (90%-98.4%), NPV 63.5% (51.1%-74.3%) akurasi keseluruhan 84.3% (78.2%- 88.9%)	Sens 70.7%	Sens 47.1%
Hout, et al	Rekam medis & laporan biomarker spesimen metastasis	GATA3: 31 MGB: 13 GCDFP15: 7 (Komposisi?)	GATA3: 0 MGB: 0 GCDFP15: 0	Sens 87%	Sens 46%	Sens 0%
Deftereos, et al	Laporan histopatologi lesi primer, laporan sitologi spesimen metastasis (morfologi & imunositokimia)	GATA3: 20 MGB: 20 GCDFP15: 20 (9 efusi)	GATA3: 12 MGB: 12 GCDFP15: 12	Sens 100% Spes 100% PPV 100% NPV infinity LR(+) infinity LR(-) 0	Sens 45% Spes 92% PPV 90% NPV 50%	Sens 20% Spes 100% PPV 100% NPV 43%
Braxton, et al	Laporan sitologi spesimen metastasis	GATA3: 40 (12 efusi) MGB: 35 GCDFP15: 35 (komposisi?)	GATA3: 0 MGB: 0 GCDFP15: 0	Sens 80-85,7%	Sens 26%	Sens 14%
Dyhdalo, et al	Rekam medis, laporan histopatologi lesi primer.	GATA3: 34 MGB: 34 GCDFP15: 34 (19 efusi)	GATA3: 0 MGB: 0 GCDFP15: 0	Sens 91,2%	Sens 67,6%	Sens 32,6%
Shield, et al	Laporan histopatologi lesi primer (tak ada pada 7 kasus payudara), laporan sitologi spesimen metastasis (morfologi dan imuno-histokimia pd sebagian besar kasus)	GATA3: 30 MGB: 30 GCDFP15: 30 (30 efusi)	GATA3: 32 MGB: 0 GCDFP15: 0	Sens 90% Spes 96,9% PPV 96,4% NPV 91,2% LR(+) 29 LR(-) 0,1	Sens 57%	Sens 33%
Lew, et al	Rekam medis: laporan histopatologi lesi primer	GATA3: 62 MGB: 58 GCDFP15: 58 (semua efusi)	GATA3: 244 MGB: 0 GCDFP15: 0	Sens 93,5% Spes 88,5% PPV 67,4% NPV 98,2% LR(+) 8,1; LR(-)0,07	Sens 22,4%	Sens 5,2%

diperiksakan histopatologinya, yaitu 7 dari 30 kasus metastasis karsinoma payudara. Hafez dan Shaaban unggul dalam penentuan diagnosis baku emas karena dilakukan juga follow-up pada pasien untuk memastikan tumor primer pada pasien. Pada semua penelitian, tidak disebutkan secara eksplisit pada artikel apakah pemeriksa hasil pewarnaan GATA3 mengetahui hasil baku emas sampel.

Pada sebagian besar penelitian (kecuali

penelitian Deftereos, et al), pemeriksaan MGB dan GCDFP-15 hanya dilakukan pada kasus payudara sehingga perbandingan langsung/head to head dengan GATA3 hanya bisa dilakukan untuk nilai sensitivitas. Penelitian Hou, et al, Braxton, et al, dan Dyhdalo, et al juga hanya memeriksa GATA3 pada kasus metastasis karsinoma payudara saja sehingga nilai akurasi GATA3 yang bisa dihitung juga hanya nilai sensitivitas. Cara pemilihan sampel tidak dijelaskan pada pe-

**Tabel 3. Batas Nilai Positif untuk GATA3, MGB, dan GCDFP15 pada Berbagai Penelitian**

Articles	Kriteria GATA3, MGB, dan GCDFP15 positif
Hafez, et al	Skor imunoreaktivitas=persentase sel yang positif terwarnai+intensitas pewarnaan ->Positif bila >2 Penilaian intensitas pewarnaan yaitu 0 untuk tak ada pewarnaan, 1+ untuk intensitas lemah, 2+ untuk intensitas sedang, dan 3+ untuk intensitas kuat. Penilaian persentase sel yang terwarnai yaitu 0 bila tak ada sel terwarnai, 1+ bila 1-10% sel terwarnai, 2+ bila 11-50% sel terwarnai, dan 3+ bila >50% sel terwarnai.
Hou, et al	Positif bila terdeteksi adanya pewarnaan berapapun jumlahnya
Deftereos, et al	Skor H=intensitas pewarnaan x persentase pewarnaan sel tumor-> (0 dan maksimal 300) Intensitas pewarnaan GATA3 dikelompokkan menjadi 1+, 2+, dan 3+.
Braxton, et al	Hasil dianggap positif (reaktif) secara kualitatif: terdapat setidaknya pewarnaan inti sel 1+ pada >10% sel tumor (sitoplasma/membran pada MGB dan GCDFP15). Hasil pewarnaan diberikan skor 1+ (lemah), 2+ (sedang), dan 3+ (kuat) dan persentase area pewarnaannya (0-100%).
Dyhdalo, et al	Kasus dianggap positif bila intensitas pewarnaan $\geq 1$ pada minimal 1 sel tumor.  Sel tumor dievaluasi berdasarkan jumlah inti sel atau sitoplasma sel yang terwarnai, yaitu 0 bila tak terwarnai, 1 bila <5% sel tumor terwarnai, 2 bila 5%-25% sel terwarnai, 3 bila 26%-50% sel terwarnai, dan 4 bila >50% sel tumor terwarnai. Intensitas pewarnaan juga diberi skor 0 bila tak terwarnai, 1 bila terwarnai lemah, 2 bila terwarnai sedang, dan 3 bila terwarnai kuat.
Shield, et al	Spesimen dianggap positif terwarnai bila >10% sel terwarnai pada inti (sitoplasma/membran pada MGB dan GCDFP15)
Lew, et al	Skor imunoreaktivitas=skor intensitas pewarnaan+persentase sel terwarnai -> Positif bila >2  Skor intensitas pewarnaan dikelompokkan menjadi 0 bila tak ada pewarnaan, 1+ pewarnaan lemah, 2+ pewarnaan sedang, 3+ pewarnaan kuat. Persentase sel yang terwarnai dikelompokkan menjadi 0 bila tidak ada sel yang terwarnai, 1+ bila 1%-10% sel yang terwarnai, 2+ bila 11%-50% sel terwarnai, 3+ bila >50% sel terwarnai.

nelitian Hou, et al, Deftereos, et al, dan Shield, et al. Tidak disebutkan secara eksplisit bagaimana pemilihan sampel yang akan diperiksa GATA3, MGB, dan GCDFP15 dilakukan dari total populasi terjangkau, apakah secara acak, konsekutif, atau total sampling. Pada penelitian sisanya, pemilihan sampel dilakukan dengan total sampling pada kasus-kasus dalam periode tertentu sehingga dianggap lebih valid. Penelitian Lew, et al melakukan total sampling dan didapatkan cukup banyak pasien, yaitu 62 kasus. Hafez dan Shaaban juga memeriksa cukup banyak sampel, yaitu 56 kasus.

Dari ketujuh penelitian di atas, kami menilai penelitian Lew paling baik validitasnya untuk menilai akurasi GATA3 pada kasus kami. Semua sampel yang diteliti berasal dari cairan efusi sehingga diperoleh nilai akurasi murni dari GATA3 untuk sitologi blok sel cairan efusi semata. Pemilihan sampel juga didapat dengan sampling total kasus dari suatu periode tertentu, yaitu tahun 2008 sampai 2012, dan didapatkan cukup banyak spesimen, yaitu 62 spesimen efusi (penelitian lain berkisar 9-56 spesimen). Diagnosis baku emas lengkap untuk semua sampel. Aspek validitas yang tidak terpenuhi hanya ketidakjelas-

an dilakukannya blinding pada pembaca hasil terhadap hasil dari diagnosis baku emas, yang juga tidak terpenuhi pada penelitian-penelitian lainnya.

Ekspresi GATA3 pada sel tumor didapatkan memiliki akurasi tinggi untuk membedakan asal tumor payudara dan nonpayudara. Lew, et al mendapatkan sensitivitas 93,5%, sensitivitas 88,5%, nilai prediksi positif 67,4%, nilai prediksi negatif 98,2%, likelihood ratio positif 8,1, dan likelihood ratio negatif 0,07. Nilai prediksi positif yang didapatkan rendah mungkin dikarenakan jauh lebih banyaknya sampel pada kelompok non-payudara (4 kali lipat) dibanding kasus metastasis payudara. Hasil yang kurang lebih sama didapatkan juga pada penelitian-penelitian lain (lihat tabel 4). Semua penelitian melaporkan bahwa GATA3 memiliki sensitivitas yang lebih tinggi secara signifikan (80-100%) dibandingkan MGB (22,4%-70,7%) dan GCDFP15 (0%-62,5%). Nilai spesifisitas, nilai prediksi positif dan negatif, dan likelihood ratio MGB dan GCDFP-15 untuk dibandingkan langsung dengan GATA3 hanya bisa didapatkan dari penelitian Deftereos, et al karena hanya mereka yang melakukan pemeriksaan ekspresi MGB dan GCDFP-15 pada

Tabel 4. Hasil Telaah Kritis Studi Diagnostik Individual

Articles	Validity			Importance				Applicability				
	Representative spectrum of patients	Reference standard applied regardless of the index test result	Independent and blind or objective comparison with gold standard	Sensitivity (Sn)	Specificity (Sp)	Positive Predictive Value (PPV)	Negative Predictive Value (NPV)	Likelihood ratio + (LR+)	Likelihood ratio - (LR-)	Permit Replication	Availability and affordability	Pemilihan sampel random total sampling
Hafez, et al	±	+	-	87,2%	88,9%	95,7%	63,5%	7,86	0,14	+	+	+
Hou, et al	±	?	-	87%	-	-	-	-	-	+	+	-
Deftereos, et al	±	+	-	100%	100%	100%	Infinity	Infinity	0	+	+	-
Braxton, et al	±	+	-	80-85,70%	-	-	-	-	-	+	+	+
Dyhdalo, et al	±	+	-	91,2%	-	-	-	-	-	+	+	+
Shield, et al	+	-	-	90%	96,9%	96,4%	91,2%	29	0,1	+	+	-
Lew, et al	+	+	-	93,5%	88,5%	67,4%	98,2%	8,1	0,07	+	+	+

spesimen metastasis non-payudara. Pada penelitiannya, ia mendapatkan nilai spesifisitas, nilai prediksi positif dan negatif GATA3 lebih tinggi dibandingkan MGB dan GCDFP-15. Sensitivitas dan spesifisitas GATA3 juga tinggi pada karsinoma urotelial sehingga perlu dipikirkan diagnosis banding karsinoma urotelial selain karsinoma payudara pada suatu spesimen metastasis yang positif untuk GATA3. Pada praktiknya, perlu diperiksa lebih lanjut adanya tumor primer pada kedua organ tersebut. Di sisi lain, juga perlu dijadikan bahan pertimbangan klinis bahwa karsinoma payudara adalah keganasan paling sering pada perempuan dan merupakan etiologi tersering pada efusi pleura maligna setelah keganasan paru.<sup>11</sup>

Intensitas pewarnaan sel tumor oleh GATA3 juga didapatkan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan MGB dan GCDFP-15. Selain itu, GATA3 juga lebih sedikit mewarnai latar belakang, termasuk pada sediaan sitologi sehingga pembacaan hasil dapat dilakukan lebih baik. Hal tersebut disebabkan target pewarnaan GATA3 yang merupakan inti sel, bukan sitoplasma atau membran sel seperti MGB dan GCDFP15.<sup>4,8,12,14,15</sup>

Belum ada batas nilai positif baku yang ditetapkan untuk GATA3. Terdapat berbagai cara penentuan batas positif yang dilakukan pada berbagai penelitian (lihat tabel 3), yaitu dengan menghitung skor imunoreaktivitas total pada pe-

Tabel 5. Kriteria Relevansi

	Similarity domain/population	Similarity determinant/intervention/ indicators	Similarity outcomes
Hafez, et al.	+/-	+	+
Hou, et al.	+/-	+	+
Deftereos, et al.	+/-	+	+
Braxton, et al.	+/-	+	+
Dyhdalo, et al	+/-	+	+
Shield, et al	+	+	+
Lew, et al	+	+	+

nelitian Lew, et al dan Hafez, et al; skor H pada penelitian Deftereos, et al, dll. Akan tetapi, nilai sensitivitas dan spesifisitas pada berbagai batas nilai positif tersebut didapatkan sama-sama tinggi.

Pemeriksaan GATA3 pada sediaan sitologi blok sel kami nilai dapat diaplikasikan di Indonesia. Saat ini teknologi pembuatan sediaan sitologi blok sel sudah dapat dilakukan di Indonesia. Pemeriksaan pewarnaan imun juga sudah dilakukan rutin di Indonesia.

**Kesimpulan**

Akurasi pemeriksaan ekspresi GATA3 sebagai petanda spesifik payudara untuk menentukan asal tumor pada spesimen sitologi cairan efusi kasus metastasis kanker didapatkan lebih baik dibandingkan pemeriksaan ekspresi MGB dan GCDFP15 yang biasa dikerjakan di Indonesia. Ekspresi GATA3 pada sediaan dilaporkan memiliki sensitivitas 80-100% dan spesifisitas 88,5%-100% untuk kasus karsinoma payudara. Diagnosis banding yang perlu diingat yaitu karsinoma urotelial. Jadi, pemeriksaan ekspresi GATA3 dapat dipertimbangkan sebagai pengganti pemeriksaan MGB dan GCDFP15 sebagai petanda spesifik payudara di Indonesia.

**Daftar Pustaka**

1. Mariotto A, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:809–15.
2. Liu H, Shi J, Prichard J, Gong Y, Lin F. Immuno-

- histochemical evaluation of GATA- 3 expression in ER-negative breast carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(5):648–55.
3. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, et al. Hormone receptor status and HER2 expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(5):307–12.
  4. Deftereos G, Sanguino Ramirez A, Silverman J, Krishnamurti U. GATA3 immunohistochemistry expression in histologic subtypes of primary breast carcinoma and metastatic breast carcinoma cytology. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(9):1282–9.
  5. Miettinen M, McCue P, Sarlomo-Rikala M. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):13–22.
  6. Krings G, Nystrom M, Mehdi I, Vohra P, Chen Y. Diagnostic utility and sensitivities of GATA3 antibodies in triple-negative breast cancer. 2014;45(11):2225–32. *Hum Pathol*. 2014;45(11):2225–32.
  7. Ordonez N. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(5):352–260.
  8. Braxton D, Cohen C, Siddiqui M. Utility of GATA3 immunohistochemistry for diagnosis of metastatic breast carcinoma in cytology specimens. *Diagn Cytopathol*. 2015;43:271–7.
  9. Liu H, Shi J, Wilkerson M, Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:57–64.
  10. Leng B, Guo M, Zhao J, Gong Y. Utility and pitfalls of GATA3 immunocytochemistry for diagnosis of metastatic breast carcinoma and urothelial carcinoma on cytology specimens. *J Am Soc Cytopathol*. 2016;6(2):73–9.
  11. Niederhuber J, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editor. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5 ed. Elsevier Inc; 2014.
  12. Hafez NH, Shaaban HM. Can GATA3 Immunocytochemistry be Utilized as a Reliable Diagnostic Marker for Metastatic Breast Carcinoma in Cytological Materials? A Comparative Study with Mammaglobin and GCDFP-15 Expression. *Turk Patoloji Derg*. 2018;34:143–9.
  13. Hou Y, Shen R, Chaudhary S, Tonkovich D, Li Z. Utility of different immunostains for diagnosis of metastatic breast carcinomas in both surgical and cytological specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2017;30:21–7.
  14. Dyhdalo KS, Booth CN, Brainard JA, Croyle MC, Kolosiwsky AM, Goyal A, et al. Utility of GATA3, mammaglobin, GCDFP-15, and ER in the detection of intrathoracic metastatic breast carcinoma. *J Am Soc Cytopathol*. 2015;xx:1–7.
  15. Lew M, Pang JC, Xin J, Fields KL, Roh MH. Young Investigator Challenge: The Utility of GATA3 Immunohistochemistry in the Evaluation of Metastatic Breast Carcinomas in Malignant Effusions. *Cancer Cytopathol*. 2015;576–81.

