

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker tiroid merupakan keganasan endokrin yang paling sering terjadi yaitu sekitar 98% dari keganasan endokrin dan 1-1,5 % dari semua keganasan. Insiden kanker tiroid terus meningkat dalam tiga dekade terakhir di seluruh dunia.<sup>1,2</sup> Berdasarkan data *Global Cancer Statistics* tahun 2020, kanker tiroid ditemukan sebesar 586.000 kasus di seluruh dunia.<sup>3</sup> *Papillary thyroid carcinoma* merupakan kanker tiroid yang paling sering terjadi dengan rekurensi yang tinggi.<sup>4</sup>

Kanker tiroid saat ini menduduki peringkat ke-9 dari seluruh keganasan tersering diseluruh dunia. Di Indonesia, kanker tiroid menduduki urutan ke-12 setelah payudara, servik uteri, paru, hati, nasofaring, usus besar, limfoma non hodgkin, *rectum*, ovarium dan leukemia.<sup>3</sup> Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2014 melaporkan bahwa kanker tiroid di Sumatera Barat menduduki peringkat ke-3 dengan jumlah kasus sebanyak 158 (10,3%).<sup>5</sup>

Kanker tiroid sering terjadi pada perempuan. Insiden kanker tiroid pada perempuan tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki yaitu sebesar 10,1 per 100.000. Kanker ini mewakili satu disetiap 20 kanker yang didiagnosis diantara perempuan. Tingkat kematian akibat penyakit ini jauh lebih rendah yakni 0,5 per 100.000 pada perempuan dan 0,3 per 100.000 pada laki-laki. Angka kematian pada kanker ini diperkirakan sebesar 44.000 digabungkan pada kedua jenis kelamin.<sup>3</sup>

Kanker tiroid dapat berasal dari sel epitel folikel yang menghasilkan hormon tiroid atau sel C yang mengeluarkan kalsitonin.<sup>2</sup> Kanker tiroid yang berasal dari sel C yakni *medullary thyroid carcinoma*, sedangkan kanker tiroid yang berasal dari sel epitel folikel termasuk *differentiated thyroid carcinoma* (DTC), *anaplastic thyroid carcinoma* dan *poorly differentiated thyroid carcinoma*. *Differentiated thyroid carcinoma* terdiri dari *papillary thyroid carcinoma* (PTC), *follicular thyroid carcinoma* (FTC) dan *Hürthle cell tumor*. *Papillary thyroid carcinoma* merupakan kanker tiroid yang paling sering terjadi yaitu sebesar 80-90 %, diikuti oleh *follicular carcinoma* (10%), *Hürthle cell tumor* (3,6%), dan *anaplastic thyroid carcinoma* (1,7%).<sup>6,7</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* merupakan tumor ganas epitel folikel yang memiliki gambaran inti yang khas.<sup>8</sup> Gambaran mikroskopik inti PTC yang khas dikelompokkan menjadi tiga kategori yaitu, perubahan bentuk dan ukuran, iregularitas membran serta karakteristik kromatin. Perubahan inti sel pada PTC ditandai oleh ukuran inti yang bertambah besar, *elongation*, *overlapping* dan *crowding*, *ireguler contour*, *nuclear groove*, dan *nuclear pseudoinclusions*, *ground glass appearance*. Diagnosis PTC bukan berdasarkan arsitektur papilernya, akan tetapi berdasarkan gambaran inti selnya.<sup>9</sup>

Insiden PTC dibandingkan dengan keganasan tiroid lainnya lebih besar yakni sekitar 80-90%.<sup>6,7</sup> Hasil penelitian di negara Amerika Serikat menunjukkan bahwa dari tahun 1975 hingga 2014 insiden PTC hampir tiga kali lipat, dari 4,9 menjadi 14,3 per 100.000 orang.<sup>10</sup> Lingbin Du *et al.* (2020) juga melaporkan insiden PTC sebesar 92.38% sebagai keganasan tiroid terbanyak di Cina pada

tahun 2015.<sup>11</sup> Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Putri *et al.* (2014) menemukan PTC sebagai kanker tiroid terbanyak di Sumatera Barat periode Januari 2010- Desember 2011 sebesar 75 kasus (73,5%).<sup>12</sup>

Berdasarkan WHO tahun 2017 *papillary thyroid carcinoma* memiliki beberapa varian histopatologi yaitu *conventional/classic variant*, *oncocytic variant*, *follicular variant*, *solid variant*, *tall cell variant*, *columnar variant*, *hobnail variant*, *microcarcinoma variant*, *spindle cell variant*, *diffuse sclerosing variant*, serta *warthin like variant*. *Conventional/classic variant* merupakan varian yang paling sering dijumpai yaitu sebesar 55-60%, diikuti oleh *follicular variant* 15-20%, serta varian lainnya 1-6%. Beberapa varian histopatologi pada PTC memiliki perilaku agresif seperti *tall cell variant*, *solid variant*, *columnar variant*, *diffuse sclerosing variant* serta *hobnail variant*. Varian ini memiliki prognostik yang lebih buruk dibandingkan varian PTC lainnya.<sup>8</sup>

Aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) adalah ciri genetik molekuler yang menentukan dari PTC.<sup>6</sup> Jalur ini mengatur fungsi seluler penting yaitu proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Jalur MAPK diaktifkan oleh *point* mutasi BRAF, RAS dan *rearrangement* kromosom yang menyebabkan ekspresi menyimpang dari reseptor tirosin kinase (RET, NTRK, dan ALK) atau dari domain kinase. Perubahan molekuler ini juga terkait dengan gambaran klinikopatologis serta subtipe PTC tertentu.<sup>8,9</sup>

Mutasi BRAF ditemukan sebagai kelainan genetik yang paling umum pada PTC. Mutasi BRAF dikaitkan dengan gambaran klinikopatologis, memprediksi perkembangan dan rekurensi tumor.<sup>13</sup> *Papillary thyroid carcinoma*

memiliki mortalitas yang rendah, namun dibayangi oleh tingkat rekurensi tumor sebesar 8-28 %.<sup>4</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan Lee Seul Gi *et al.* angka rekurensi dari *papillary thyroid carcinoma* bervariasi berdasarkan stratifikasi risiko dari PTC. Angka rekurensi pada risiko rendah setelah 1 tahun tindakan operasi sebesar 6,2%, risiko sedang 15,2 %, dan risiko tinggi sebesar 36,6 %.<sup>14</sup> Berdasarkan American Thyroid Association 2015, risiko rekurensi pada *differentiated thyroid carcinoma* (*follicular carcinoma, papillary thyroid carcinoma*) pada kelompok risiko rendah sebesar 3–13%, 21–36% pada kelompok risiko sedang dan hampir 68% pada risiko tinggi.<sup>15</sup>

Risiko rekurensi tumor tidak hanya berdasarkan stratifikasi risiko, akan tetapi juga dipengaruhi oleh stadium tumor.<sup>13</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sun Jui Hung *et al.* (2020) menemukan PTC pada stadium awal (stadium I dan II) menunjukkan angka rekurensi sebesar 7,2%, sedangkan pada stadium lanjut (stadium III dan IV) tingkat rekurensi sebesar 28,2%, ( $p < 0,05$ ). Angka kematian pasien dengan rekurensi pada stadium lanjut lebih tinggi dibandingkan pada stadium awal (51,4% vs 12%).<sup>4</sup> Selain stadium tumor, kegagalan pengobatan dengan *radioiodine* yang berhubungan dengan hasil yang lebih buruk karena pengobatan dengan *radioactive iodine* (RAI) yang tidak efektif juga mempengaruhi rekurensi PTC.<sup>13</sup>

Terapi ablasi RAI pasca operasi merupakan salah satu standar pengobatan pada PTC.<sup>16</sup> *Radioiodine* telah digunakan sebagai alat diagnostik dan terapeutik selama beberapa tahun. Strategi ini telah menjadi pengobatan target kanker dengan radiasi internal yang paling efektif dan memiliki efek samping yang jauh

lebih sedikit daripada pengobatan lain. Tingkat kekambuhan tumor lebih tinggi pada pasien yang hanya diobati dengan pembedahan dan penekanan TSH dibandingkan pada pasien yang juga menerima terapi *radioiodine*.<sup>16,17</sup>

Keberhasilan terapi RAI bergantung pada dosis radiasi efektif yang diberikan ke jaringan tumor. Dosis radiasi ini bergantung pada kemampuan mengkonsentrasikan *iodine* oleh sel tumor. Kemampuan mengkonsentrasikan *iodine* oleh sel tumor pada RAI tergantung pada *sodium iodide symporter* (NIS).<sup>17</sup>

*Sodium iodide symporter* merupakan glikoprotein plasma integral yang terletak pada membran basolateral tirosit yang dikodekan oleh gen *Solute Carrier Family 5 Member 5* (SLC5A5). *Sodium iodide symporter* berperan dalam memediasi pengambilan iodida dari aliran darah ke dalam sel folikel tiroid untuk biosintesis hormon tiroid.<sup>17,18</sup>

*Sodium iodide symporter* memainkan peran kunci dalam diagnosis dan terapi PTC dan metastasisnya. Ekspresi fungsional gen menentukan fungsi glikoprotein ini dalam memediasi transport aktif iodida melintasi membran basolateral sel folikel yang memungkinkan lokalisasi dan ablasi sel tumor.<sup>19</sup>

Ekspresi NIS telah dipelajari secara luas pada jaringan tiroid normal dan tumor.<sup>20</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, studi biologi molekuler dan imunohistokimia tentang ekspresi NIS pada karsinoma tiroid yang berbeda telah dilakukan cukup intensif, namun hasilnya tetap kontradiktif.<sup>10</sup> Ekspresi protein NIS pada kanker tiroid dilaporkan lebih tinggi daripada jaringan normal oleh beberapa penelitian dan lebih rendah dari normal oleh peneliti lainnya.<sup>7</sup> Penelitian lain menggunakan RT-PCR kuantitatif atau imunohistokimia juga menunjukkan bahwa

kadar NIS pada DTC menurun. Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa NIS memang diekspresikan secara berlebihan pada beberapa sampel kanker tiroid. Bahkan, data terbaru menunjukkan bahwa pada beberapa tumor lokalisasi NIS sebagian besar intraseluler.<sup>17</sup>

Penurunan atau hilangnya ekspresi NIS serta pewarnaan NIS intrasitoplasma menunjukkan disfungsi pada NIS. Penurunan kemampuan serapan iodida akibat disfungsi NIS pada PTC mengurangi efek RAI dan menimbulkan resistensi/*refractory radioiodine*.<sup>21</sup> *Papillary thyroid carcinoma* yang resisten terhadap RAI ini dikenal dengan istilah *radioiodine refractory papillary thyroid carcinoma* (RRPTC) dengan kejadian sekitar 5–15% dari kasus PTC.<sup>16</sup>

Pasien yang resisten terhadap RAI memiliki risiko kekambuhan dan metastasis lokal yang lebih tinggi dan mengakibatkan tingkat kematian yang lebih tinggi. Tingkat kelangsungan hidup 10 tahun pasien turun menjadi kurang dari 20%, dan harapan hidup menurun menjadi 3 sampai 5 tahun.<sup>16,22</sup>

Beberapa penelitian menyimpulkan ekspresi NIS menentukan keberhasilan terapi RAI dan prognosis pasien. *Radioactive iodine* tidak tersedia di seluruh senter kesehatan di Indonesia dan hanya tersedia di senter yang besar sehingga memberikan kesulitan pada pasien. Oleh karena itu, penilaian ekspresi NIS ini sangat dianjurkan karena fasilitas terapi yang jauh ditempuh pasien dan biaya yang dikeluarkan cukup besar. Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk menilai ekspresi NIS sekaligus untuk mengetahui hubungannya dengan varian histopatologi dan stadium PTC.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan ekspresi NIS dengan varian histopatologi dan stadium *papillary thyroid carcinoma*?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi NIS dengan varian histopatologi dan stadium *papillary thyroid carcinoma*.

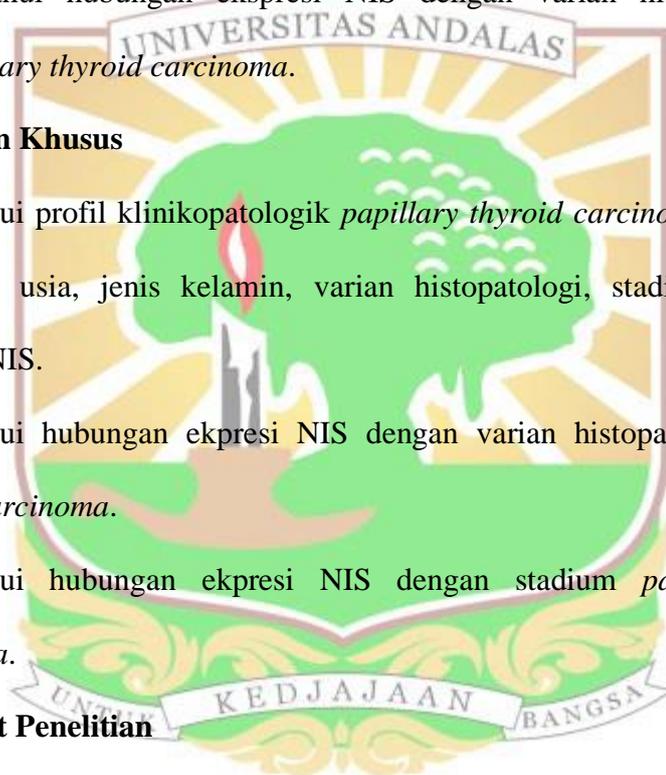
### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologik *papillary thyroid carcinoma* berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, varian histopatologi, stadium tumor dan ekspresi NIS.
2. Mengetahui hubungan ekspresi NIS dengan varian histopatologi *papillary thyroid carcinoma*.
3. Mengetahui hubungan ekspresi NIS dengan stadium *papillary thyroid carcinoma*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah wawasan dan pengalaman tentang penilaian hubungan ekspresi NIS dengan varian histopatologi dan stadium *papillary thyroid carcinoma*.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi NIS pada varian histopatologi dan stadium *papillary thyroid carcinoma*.



#### 1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai hubungan ekspresi NIS dengan varian histopatologi dan stadium *papillary thyroid carcinoma* di laboratorium patologi anatomi RSUP M Djamil Padang.

#### 1.4.3 Manfaat untuk klinisi

Memberi masukan bagi klinisi mengenai pentingnya penilaian serta mengetahui hubungan ekspresi NIS dengan beberapa gambaran klinikopatologi *papillary thyroid carcinoma* terkait dengan tatalaksana dan prognosis pasien



