

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker tiroid menempati peringkat ke-9 dan menjadi penyebab dari 586.000 (3%) kasus baru dari 36 jenis kasus kanker di seluruh dunia pada tahun 2020<sup>1</sup>. Prevalensi kejadian kanker tiroid di Indonesia lima tahun terakhir tercatat sebanyak 38.650 kasus pada seluruh usia dan jenis kelamin. Pada tahun 2020 menempati urutan ke-12 dari seluruh jenis kanker dengan total kasus sebanyak 13.114 (3,3%) kasus dan 2.224 (0,95%) kematian<sup>1,2</sup>. Ini menunjukkan bahwa tingkat mortalitas akibat kanker tiroid jauh lebih rendah, yakni 0,5 per 100.000 pada wanita dan 0,3 per 100.000 pada laki-laki<sup>1,3</sup>. Prognosis kanker tiroid sangat bervariasi tergantung jenis kanker, ukuran tumor, metastasis, dan usia pasien. Kanker tiroid berdiferensiasi (KTB) merupakan jenis kanker dengan angka kesembuhan paling baik<sup>4,5,6</sup>. Pasien dengan KTB memiliki tingkat kelangsungan hidup lima tahun mencapai 95% tanpa dipengaruhi oleh usia dan ras<sup>7,8,9</sup>.

Kasus kanker tiroid berdiferensiasi ditemukan sebanyak 92,3% yang terdiri atas 80% diantaranya merupakan kanker tiroid tipe papiler dan 15% merupakan kanker tiroid folikuler<sup>10,11,12</sup>. Jenis histopatologi KTB dengan keterlibatan kelenjar getah bening akan memengaruhi prognosis pasien<sup>13</sup>. Kanker tiroid papiler dengan keterlibatan kelenjar getah bening pada pasien usia <45 tahun tidak memengaruhi kelangsungan hidupnya, sedangkan pasien usia  $\geq 45$  tahun dengan keterlibatan kelenjar getah bening terjadi peningkatan risiko kematian sebesar 46%<sup>13</sup>. Namun, peningkatan risiko kematian akan terjadi baik pada kelompok usia <45 tahun maupun usia  $\geq 45$  tahun pada pasien kanker tiroid folikuler dengan keterlibatan kelenjar getah bening<sup>13</sup>.

Pilihan terapi pada pasien kanker tiroid meliputi pembedahan, *Radioactive Iodine (RAI) therapy* atau terapi yodium radioaktif, dan terapi bertarget molekuler dengan beberapa inhibitor tirosin kinase. Sebagian besar pasien respon dengan pemberian terapi pembedahan saja. Namun, sebagian lainnya tidak cukup dengan hanya terapi pembedahan sehingga

harus diiringi dengan terapi RAI terutama pada pasien dengan risiko menengah atau tinggi. Terapi pembedahan dan RAI diberikan pada pasien KTB karena berkaitan dengan kemampuan sel tiroid yang masih berdiferensiasi untuk meng-uptake yodium<sup>14,15</sup>.

Pemberian RAI pada pasien KTB juga berhubungan dengan efek yang dapat ditimbulkannya, yakni efek antiproliferasi dan apoptosis pada sel kanker tiroid<sup>16,17</sup>. Efek antiproliferasi muncul ketika yodium diberikan dalam dosis tinggi. Yodium dengan dosis tinggi akan menghambat *cyclic 3' 5'-adenosine monophosphate* (cAMP) yang diinduksi oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH)<sup>18</sup>. Stimulasi TSH berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker pada pasien KTB<sup>17</sup>. Pengikatan TSH dengan reseptor spesifik TSH (TSHR) dapat mengaktifasi *adenilat cyclase* (AC) yang kemudian dapat meningkatkan pembentukan cAMP di dalam sel tiroid. Peningkatan cAMP dapat merangsang terjadinya proliferasi sel<sup>17,18</sup>. Oleh karena itu, kemampuan yodium dalam menghambat cAMP dapat menghambat proliferasi sel<sup>18</sup>. Selain itu, pemberian yodium dosis tinggi dapat menimbulkan efek apoptosis pada sel tiroid, yang mana efek tersebut terjadi dalam bentuk efek langsung dan efek tidak langsung<sup>19,20</sup>.

Terdapat tiga tujuan utama terapi RAI pada pasien KTB, yakni sebagai ablasi sisa, terapi ajuvan, dan sebagai terapi penyakit yang diketahui<sup>12,21,22</sup>. Menurut pedoman *American Thyroid Association* (ATA) 2015, terapi RAI paling efektif diberikan pada pasien dengan stratifikasi risiko menengah dan tinggi<sup>12</sup>. Pilihan terapi ini terbukti secara signifikan menurunkan tingkat rekurensi yakni 21 – 28% pada pasien dengan stratifikasi risiko menengah<sup>23,24,25</sup>. Angka kelangsungan hidup juga jauh lebih baik pada pasien yang menerima terapi pembedahan dan RAI yakni sekitar lebih dari 90% setelah pemantauan selama 180 bulan, dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima terapi pembedahan yakni sekitar 80% setelah pemantauan<sup>26,27</sup>. Pasien yang menerima terapi ablasi memiliki tingkat kesuksesan mencapai 72% dengan tingkat kekambuhan hanya 2%<sup>24,28</sup>. Terapi RAI juga membantu menurunkan risiko kematian sebesar 29%<sup>27</sup>.

Terapi pembedahan dan RAI juga sangat efektif sehingga dianjurkan pada pasien KTB risiko tinggi. Hal ini berdasarkan studi retrospektif bahwa kelangsungan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit meningkat dengan pemberian RAI pasca pembedahan<sup>27</sup>. Tingkat kesuksesan dari terapi ini mencapai angka 52 – 86,2%<sup>24,25,29</sup>. Di sisi lain, tingkat kekambuhan pada pasien yang menjalani terapi pembedahan dan RAI sebesar 68%<sup>23</sup>.

Menurut stratifikasi risiko TNM, pasien yang hanya menerima terapi pembedahan memiliki tingkat rekurensi sebesar 50% untuk stadium awal dan 51,4% untuk stadium lanjut<sup>30</sup>. Sementara itu, pasien yang menerima terapi pembedahan dan RAI memiliki tingkat rekurensi yang sangat rendah, yakni 0 – 26,2% untuk stadium awal dan 0 – 4% untuk stadium lanjut<sup>30</sup>. Untuk tingkat metastasis pada pasien yang menerima terapi pembedahan dan RAI secara signifikan jauh lebih rendah dibandingkan pasien yang menerima terapi pembedahan saja, yaitu 4,8% berbanding 24,14%<sup>31</sup>.

Keefektifan terapi RAI akan memberikan hasil yang optimal ketika diberikan tepat sasaran. Berdasarkan pedoman ATA 2015, terapi RAI diindikasikan pada pasien dengan kondisi kanker berdiameter >1 cm (T1b, T2, T3), yang mengalami perluasan ekstratiroid (T3, T4) melibatkan kelenjar getah bening (N1a, N1b) atau metastasis jauh<sup>12,32</sup>. Selain itu, studi lain membuktikan bahwa pasien KTB risiko menengah berusia >45 tahun yang menerima terapi RAI, dengan tumor primer >4 cm, invasi ekstratiroid mikroskopis, dan/ atau metastasis kelenjar getah bening memiliki tingkat kelangsungan hidup spesifik yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien KTB risiko menengah yang berusia <45 tahun<sup>27,33,34</sup>.

Keefektifan terapi RAI pada pasien KTB risiko tinggi tidak diragukan lagi, tetapi masih terdapat perdebatan pemberian terapi RAI pada pasien risiko rendah hingga menengah. Hal ini terbukti pada penelitian yang dilakukan oleh *The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study* (NTCTS) mendapatkan hasil bahwa kelangsungan hidup keseluruhan pada pasien risiko rendah yang mendapat terapi RAI terganggu, sedangkan pada

risiko menengah pemberian terapi RAI dapat meningkatkan angka harapan hidup pasien<sup>35</sup>. Namun, hasil berbeda ditemukan pada penelitian *Chow SM et al* yang mana terjadi peningkatan kelangsungan hidup bebas kekambuhan dari 82,5% menjadi 95% setelah 10 tahun pemberian terapi pada pasien risiko rendah<sup>36,37</sup>.

Berdasarkan latar belakang di atas, pasien yang menerima terapi pembedahan dan RAI memiliki tingkat efektivitas yang jauh lebih baik dalam mengurangi angka kekambuhan serta meningkatkan angka kelangsungan hidup jika dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi pembedahan saja. Oleh karena itu, untuk menilai efektivitas terapi RAI pada pasien KTB, penulis memutuskan untuk melakukan tinjauan kepustakaan naratif terkait efektivitas terapi RAI pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana efektivitas terapi yodium radioaktif pada pasien dengan kanker tiroid berdiferensiasi.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efektivitas terapi yodium radioaktif pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui tipe histopatologi kanker tiroid yang mendapat terapi yodium radioaktif.
2. Mengetahui jumlah dosis yodium radioaktif yang diberikan pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi.
3. Mengetahui keterlibatan kelenjar getah bening pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi yang mendapat terapi yodium radioaktif.
4. Mengetahui angka kekambuhan pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi yang mendapat terapi yodium radioaktif.

5. Mengetahui angka metastasis jauh setelah terapi yodium radioaktif pada pasien dengan kanker tiroid berdiferensiasi.
6. Mengetahui angka harapan hidup pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi yang mendapat terapi yodium radioaktif.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti**

Peneliti dapat lebih meningkatkan kemampuan dalam proses tinjauan pustaka naratif, meningkatkan kemampuan analisis, serta melatih pola berpikir kritis terkait dengan efektivitas terapi yodium radioaktif pada pasien kanker tiroid berdiferensiasi.

##### **1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan**

Memberikan informasi dan data tentang efektivitas terapi yodium radioaktif pada pasien dengan kanker tiroid berdiferensiasi, sehingga diharapkan tidak ada lagi keraguan untuk memilih terapi yodium radioaktif sebagai terapi kanker tiroid berdiferensiasi.

##### **1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meyakinkan pasien bahwa terapi yodium radioaktif memiliki hasil yang baik yang ditandai dengan meningkatnya kualitas hidup serta menurunnya angka kematian setelah terapi.

