

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Karsinoma tiroid adalah tumor ganas yang berasal dari epitel folikular atau parafolikular kelenjar tiroid. Kanker tiroid merupakan keganasan endokrin yang paling sering terjadi yaitu sekitar 98% dari keganasan endokrin dan 4,1 % dari semua keganasan. Insiden kanker tiroid terus meningkat dalam tiga dekade terakhir di seluruh dunia. Berdasarkan data Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) tahun 2022, kanker tiroid ditemukan sebesar 821.173 kasus di seluruh dunia.<sup>1,2</sup> Kanker tiroid saat ini menduduki peringkat ke-7 kanker paling umum dari seluruh keganasan di seluruh dunia.<sup>1,3</sup>

Data GLOBOCAN tahun 2022 mengungkapkan terdapat 13.761 kasus baru kanker tiroid di Indonesia dengan angka kematian sebesar 0,88%. Kanker tiroid di Indonesia menduduki urutan ke-10 dari seluruh keganasan yang paling umum setelah payudara, paru, servik uteri, kolorektal, hati, nasofaring, limfoma Non Hodgkin, ovarium, dan leukemia.<sup>1</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>4</sup>

Kanker tiroid sering terjadi pada perempuan dan menempati peringkat ke-5 dari seluruh keganasan dan tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Kanker ini mewakili satu disetiap 20 kanker yang didiagnosis diantara perempuan. Kematian akibat penyakit ini jauh lebih rendah daripada insiden, dengan perkiraan 47.485 kematian untuk kedua jenis kelamin pada tahun 2022 dan berada di peringkat ke-24.<sup>3</sup>

Kanker tiroid dibagi menjadi tiga kategori utama berdasarkan diferensiasi yaitu tumor yang menunjukkan diferensiasi sel epitel folikel, sel C, dan tumor yang menunjukkan diferensiasi sel epitel folikel dan sel C. Lesi yang berasal dari sel epitel folikel mencakup lebih dari 95% kasus, sisanya sebagian besar terdiri dari tumor dalam kategori kedua. Tumor yang menunjukkan diferensiasi sel epitel folikel termasuk *Differentiated Thyroid Carcinoma* (DTC), *Anaplastic Thyroid Carcinoma* (ATC), dan *high-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma*. *Differentiated thyroid carcinoma* terdiri dari *Papillary Thyroid Carcinoma* (PTC), *Follicular Thyroid Carcinoma* (FTC) dan *Hürthle cell tumor*. Tumor yang menunjukkan diferensiasi sel C yakni *medullary thyroid carcinoma*. *Papillary thyroid carcinoma* merupakan kanker tiroid yang paling sering terjadi yaitu sekitar 90% dengan rekurensi yang tinggi.<sup>5-8</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* merupakan tumor ganas epitel folikel yang memiliki gambaran inti yang khas.<sup>5</sup> Gambaran mikroskopik inti PTC yang khas dikelompokkan menjadi tiga kategori yaitu, perubahan bentuk dan ukuran, irregularitas membran serta karakteristik kromatin. Karakteristik ini ditandai dengan ukuran inti yang bertambah besar, *elongation, overlapping* dan *crowding, irregular contour, nuclear groove*, dan *nuclear pseudoinclusions*, dan *ground glass appearance*.<sup>5,6</sup>

Berdasarkan World Health Organization (WHO) tahun 2022, PTC memiliki beberapa subtype histopatologi yaitu *classic, encapsulated, infiltrative follicular variant, oncocytic, Warthin-like, clear cell, diffuse sclerosing, solid/trabecular, PTC with fibromatosis/fasciitis-like/desmoid-type stroma, spindle cell, tall cell, hobnail*, dan *columnar*. *Classic PTC* merupakan subtype yang paling sering dijumpai diikuti oleh subtype *follicular*.<sup>5</sup> Pasien PTC cenderung memiliki prognosis yang sangat baik

terutama subtipe klasik, *encapsulated*, dan *follicular*. Namun, beberapa subtipe histopatologi seperti *tall cell*, *solid*, *columnar*, *diffuse sclerosing*, dan *hobnail* memiliki perilaku klinis yang lebih agresif.<sup>5,6</sup> Subtipe ini memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtipe PTC lainnya.<sup>9,10</sup> Subtipe ini telah dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, adanya perluasan ekstratiroid, rekurensi, metastasis Kelenjar Getah Bening (KGB), dan metastasis jauh, tidak adanya aviditas terhadap terapi *Radioactive Iodine* (RAI), dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. Sistem stratifikasi risiko untuk prediksi penyakit persisten atau berulang pada pasien PTC berdasarkan American Thyroid Association (ATA) menggolongkan subtipe histologi agresif ini ke dalam kelompok risiko intermediet dengan risiko kekambuhan dan persisten sebesar 6- 20%, sehingga membutuhkan terapi adjuvan berupa RAI.<sup>11</sup>

Pengobatan pasien PTC dengan subtipe agresif ini terkadang tidak memadai sehingga penting untuk mengetahui karakteristik histologis dan molekuler, manifestasi klinis, perilaku biologis, dan implikasinya terhadap pemilihan pengobatan dan prognosis. Diagnosis dini dan tepat dapat mengarahkan pada perawatan yang tepat dan prognosis yang lebih baik bagi pasien-pasien ini. Selain itu, penting untuk mengetahui karakteristik prognostik yang sudah ada seperti ukuran tumor, perluasan ekstratiroid, dan invasi vaskular saat memutuskan sejauh mana pembedahan dilakukan atau perlunya terapi adjuvan.<sup>10</sup>

*Papillary thyroid carcinoma* umumnya bersifat indolen dan prognosisnya baik setelah operasi, dengan tingkat kelangsungan hidup 10 tahun sebesar 92–98%. Namun, kekambuhan masih ditemukan pada 8%-28% pasien PTC dan pada 5–10% kasus dapat berkembang menjadi sangat agresif, sehingga memerlukan perawatan lebih lanjut,

memiliki kualitas hidup yang buruk, dan tingkat mortalitas yang lebih tinggi. Oleh karena itu, strategi untuk mengidentifikasi pasien PTC dengan risiko kekambuhan tinggi dan prognosis yang lebih buruk dari pasien dengan luaran yang baik sangatlah penting. Ini dilakukan sebagai upaya untuk memprediksi prognosis pasien dengan lebih baik dan menawarkan pengobatan yang lebih adekuat.<sup>12,13</sup>

Sistem stratifikasi risiko untuk prediksi kekambuhan dan penyakit persisten yang dikeluarkan oleh ATA tahun 2015 terbagi dalam beberapa kelompok risiko.<sup>11,14</sup> Beberapa faktor yang berperan dalam peningkatan risiko kekambuhan melibatkan proses infiltrasi, invasi, dan metastasis. Sel kanker dapat mengubah karakteristiknya dari bentuk epitel menjadi bentuk mesenkim yang dikenal dengan *Epithelial-to- Mesenchymal Transition* (EMT) agar berhasil melakukan langkah-langkah ini.<sup>15</sup> Sel epitel yang mengadopsi fenotip sel mesenkim akan meningkatkan kapasitas migrasi dan invasi, resistensi yang lebih besar terhadap apoptosis, dan peningkatan produksi komponen matriks ekstraseluler.<sup>16</sup>

Salah satu molekul transmembran yang sangat penting dalam mempertahankan adhesi sel, integritas struktural epitel, dan menjadi marka utama untuk mengatur terjadinya EMT adalah *E-cadherin*.<sup>17</sup> *E-cadherin* merupakan suatu protein adhesi transmembran yang terutama diekspresikan dalam sel epitel.<sup>18</sup> Penurunan ekspresi *E-cadherin* bertanggung jawab atas hilangnya adhesi sel, pertumbuhan, dan proliferasi tumor, yang pada akhirnya menyebabkan invasi dan metastasis. *E-cadherin* hilang selama proses EMT dan digantikan oleh *chaderin* tipe mesenkim seperti *N-chaderin*, *P-chaderin* dan lainnya (*chaderin switching*) sehingga meningkatkan motilitas tumor.<sup>15</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran penting *E-cadherin* dalam perkembangan tumor. Delesi atau penurunan regulasi *E-cadherin* berhubungan erat dengan karakteristik patologis dan klinis seperti derajat diferensiasi, agresivitas, permeasi vena, *peritoneal seeding*, metastasis hati dan tulang, metastasis KGB, stadium tumor, dan prognosis yang buruk. *E-cadherin* dapat digunakan sebagai marka prognostik metastasis untuk beberapa tumor seperti kanker kolorektal, kanker hati, kanker paru, kanker kandung kemih, kanker prostat, dan kanker payudara.<sup>19</sup> Beberapa penelitian juga telah menemukan bahwa *E-cadherin* terlibat dalam invasi dan metastasis kanker tiroid. Hilangnya *E-cadherin* merupakan langkah yang menentukan dalam dediferensiasi, perkembangan, dan metastasis kanker tiroid.<sup>18,20</sup>

Penelitian menemukan bahwa ekspresi *E-cadherin* yang tinggi pada kanker tiroid dikaitkan dengan prognosis dan diferensiasi histologi tumor yang lebih baik. *E-cadherin* dianggap sebagai marka yang menjanjikan dan berkaitan dengan karakteristik dan fenotip invasif dari kanker. Hal ini telah dibuktikan dalam beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian oleh Andriescu, *et al.* (2018) menemukan bahwa ekspresi *E-cadherin* secara signifikan berkorelasi dengan ukuran tumor, kelompok risiko histologis, stadium tumor, metastasis KGB, invasi vaskular, dan kekambuhan tumor.<sup>20</sup> Zhou *et al.* (2019) menilai tingkat ekspresi *E-cadherin* dalam kaitannya dengan karakteristik klinikopatologis kanker tiroid melalui meta-analisis dari 46 penelitian. Temuan tersebut menunjukkan bahwa ekspresi negatif *E-cadherin* berkorelasi signifikan dengan metastasis KGB dan stadium tumor yang tinggi serta berkorelasi negatif dengan diferensiasi.<sup>18</sup> Meskipun demikian, hasil ini masih bervariasi dimana studi lainnya oleh Calangiu *et al.* (2014) menemukan hubungan signifikan antara

ekspresi E-*cadherin* dengan ukuran tumor dan subtipe PTC yaitu ekspresi tinggi pada subtipe klasik dan folikular serta intensitas rendah untuk subtipe *tall cell*. Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan antara ekspresi E-*cadherin* dengan usia, jenis kelamin, metastasis KGB, dan stadium tumor.<sup>21</sup> Penelitian oleh Roosandris *et al.* (2017) juga menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan ekspresi E-*cadherin* yang bermakna antara kelompok jinak dan ganas serta pada kelompok ganas antara PTC dan FTC.<sup>22</sup> Hal ini membuat masih perlunya evaluasi lebih lanjut untuk menentukan peran E-*cadherin* pada perkembangan dan agresivitas PTC. Selain itu, hanya sedikit penelitian yang menganalisis profil E-*cadherin* pada berbagai subtipe histologis PTC, padahal terdapat beberapa subtipe yang lebih agresif pada PTC yang akan menentukan stratifikasi risiko dan berimplikasi kepada pemilihan terapi dan prognosis.

Berdasarkan latar belakang di atas, penting untuk mengetahui peran E-*cadherin* pada PTC karena E-*cadherin* dapat memprediksi perkembangan tumor dan dikenal sebagai marka terjadinya EMT sehingga terlibat dalam progresivitas dan agresivitas PTC. E-*cadherin* dapat menjadi marka yang menentukan karakteristik prognostik PTC seperti stadium tumor, perluasan ekstratiroid, invasi vaskular, metastasis KGB dan jauh, serta subtipe histologi yang agresif sehingga dapat digunakan dalam menentukan stratifikasi risiko yang akan memengaruhi terapi dan prognosis pasien. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk menilai ekspresi E-*cadherin* sekaligus untuk mengetahui hubungannya dengan subtipe histologi dan stadium pada PTC.

## 1.1 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan ekspresi E-*cadherin* dengan subtipe histologi dan stadium PTC?

## 1.2 Tujuan Penelitian

### 1.2.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi E-*cadherin* dengan subtipe histologi dan stadium PTC.

### 1.2.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologik PTC berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, subtipe histologi, stadium tumor dan ekspresi E-*cadherin*.
2. Mengetahui hubungan ekspresi E-*cadherin* dengan subtipe histologi PTC.
3. Mengetahui hubungan ekspresi E-*cadherin* dengan stadium PTC.

## 1.3 Manfaat Penelitian

### 1.3.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah wawasan dan pengalaman tentang penilaian hubungan ekspresi E-*cadherin* dengan subtipe histologi dan stadium PTC.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi E-*cadherin* pada subtipe histologi dan stadium PTC.

### 1.3.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai hubungan ekspresi E-*cadherin* dengan subtipe histologi dan stadium PTC di laboratorium patologi anatomi RS M Djamil Padang.

### 1.3.3 Manfaat untuk Klinisi

Memberi masukan bagi klinisi mengenai pentingnya pemeriksaan serta mengetahui hubungan ekspresi E-cadherin dengan beberapa gambaran klinikopatologi PTC terkait dengan tatalaksana dan prognosis pasien.

