

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma tiroid merupakan keganasan kelenjar endokrin yang paling sering ditemukan yaitu sekitar 95% dari seluruh keganasan endokrin.¹ Insiden karsinoma tiroid meningkat sekitar 7% setiap tahunnya, peningkatan insiden lebih cepat dibandingkan kanker jenis lain. Angka kejadian karsinoma tiroid bervariasi di seluruh dunia, yaitu sekitar 0,5-10 jiwa per 100.000 populasi.²

Karsinoma tiroid menempati urutan ke-9 dari sepuluh keganasan tersering setelah keganasan prostat, payudara, paru-paru, kolon, kulit, buli-buli, limfoma non Hodgkin dan ginjal.³ Data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2014 bahwa keganasan tiroid menduduki peringkat ke-6 (6,7%) dari seluruh keganasan yang dilaporkan setelah payudara perempuan, leher rahim, rektum, nasofaring, dan kulit. Kejadian karsinoma tiroid di Sumatera Barat tahun 2014 berjumlah 158 (10,3%), berada pada urutan ke-3 dari keganasan tersering setelah payudara perempuan dan rektum.⁴

Karsinoma tiroid berdasarkan tingkat diferensiasi dibedakan atas tiga yaitu diferensiasi baik, *intermediate*, dan buruk. Karsinoma tiroid diferensiasi baik terdiri *papillary thyroid carcinoma*, *follicular*, dan sel Hurthle. Angka kejadiannya bervariasi, yakni: *papillary thyroid carcinoma* 60-85%, *follicular* 10-27,5%, *medullary* 3-10%, dan anaplastik 3-8%. *Papillary thyroid carcinoma* merupakan tipe histopatologik yang menjadi perhatian para peneliti karena insidensinya yang tinggi dibanding yang lain.⁵

Papillary thyroid carcinoma (PTC) merupakan tumor ganas yang menunjukkan diferensiasi epitel folikular dan memiliki gambaran inti yang

khas.^{1,2} Gambaran inti sel menunjukkan karakteristik perubahan ukuran dan bentuk, iregularitas membran dan karakteristik kromatin.² Perubahan bentuk berupa inti sel bertambah besar, *elongation*, tersusun tumpang tindih, *pseudoinclusio* inti, *nuclear grooves*, dan *ground glass*. Diagnosis PTC berdasarkan gambaran inti selnya, bukan arsitektur papilernya.^{1,2}

Di negara Eropa kejadian PTC terjadi sekitar 70% dari seluruh keganasan tiroid. Data yang tersedia di negara Asia sangat terbatas. Angka kejadian PTC di Korea sekitar 80-90% dari seluruh keganasan endokrin.⁶ Menurut hasil penelitian Putri *et al* (2014) angka kejadian PTC di Sumatera Barat sekitar 73,5% dari keseluruhan keganasan endokrin.⁷

Menurut WHO tahun 2017 *papillary thyroid carcinoma* (PTC) dibagi menjadi beberapa varian, yaitu : *papillary carcinoma*, *follicular variant of PTC*, *encapsulated variant of PTC*, *papillary microcarcinoma*, *columnar cell variant of PTC*, *oncocytic variant of PTC*.¹ *Classic PTC* kasus terbanyak ditemukan sekitar 55-60% dari seluruh kasus PTC. Terbanyak kedua ditemukan pada *follicular variant of PTC* dengan angka kejadian 22-34% dari seluruh PTC.⁸ Sementara varian lain dari PTC ditemukan sekitar 1-6%.⁸

Papillary thyroid carcinoma secara umum mempunyai pertumbuhan lambat dan memiliki prognosis yang sangat baik. Namun, pada beberapa penelitian mengaitkan faktor prognostik molekuler dengan gambaran klinik PTC yang agresif. Faktor prognostik molekuler yang merugikan pada PTC adalah mutasi BRAF. Mutasi BRAF pada PTC dikaitkan dengan tingginya kejadian rekurensi, invasi ekstratiroid, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh, stadium lanjut dan mengurangi kelangsungan hidup.¹ Pada penelitian

Czarniecka *et al* (2016) penderita PTC dengan mutasi BRAF positif memiliki angka kekambuhan 5 tahun sebesar 20% dibandingkan dengan mutasi BRAF negatif sebesar 8%.⁹

Protein BRAF merupakan anggota RAF terdiri dari 3 tipe yaitu : A-Raf, B-Raf (BRAF), dan C-Raf. Tipe RAF yang paling sering mengalami mutasi adalah BRAF. BRAF adalah suatu *RAS-regulated serin-threonine kinase* dan aktivator kaskade jalur MAPK. Jalur MAPK yang berfungsi mengatur proliferasi, differensiasi dan survival sel.^{10,11}

Mutasi BRAF ditemukan sekitar 70% pada penderita PTC. Lebih dari 90% mutasi BRAF pada PTC terjadi pada posisi 600 (BRAFFV600E). Mutasi BRAFFV600E memiliki hubungan kuat dengan varian histopatologik PTC. Pada *classic* PTC ditemukan sekitar 55-75% mutasi BRAFFV600E, 77-90% pada *variant tall cell* dan *follicular variant* sebanyak 0-12%. Mutasi BRAFFV600E pada PTC telah banyak dilaporkan diberbagai negara barat (Amerika dan Eropa) dengan angka prevalensi yang konsisten yaitu sebesar 40-45%. Secara menyeluruh mutasi BRAF di negara-negara Asia sebesar 30-80%. Di Jepang dan Korea Utara menunjukkan angka prevalensi mutasi BRAF sebesar 60-90%.¹²

Penelitian Sun *et al* (2015) memaparkan imunohistokimia sangat sensitif dan spesifik untuk mendeteksi mutasi BRAFFV600E pada PTC. Hasil penelitian ini menerangkan bahwa mutasi BRAFFV600E mempunyai korelasi yang kuat dengan pasien usia tua dan *classic* PTC.¹³ Penelitian Rusmana *et al* (2018) didapatkan hasil adanya hubungan antara ekspresi BRAFFV600E dengan agresivitas PTC, serta metastasis ke kelenjar getah bening dan perluasan

ekstratiroid. Pada penelitian ini mutasi BRAFV600E banyak ditemukan pada *classic variant*.¹⁴

Rekomendasi pedoman terbaru berdasarkan *American Thyroid Association* (ATA) *Modified Initial Risk Stratification System* tahun 2015 menambahkan mutasi BRAFV600E sebagai salah satu faktor yang dapat digunakan untuk menilai prognosis buruk. Penambahan status mutasi BRAFV600E pada skala risiko tersebut dapat meningkatkan ketepatan prediksi terkait dengan risiko kekambuhan, dan diklasifikasikan dalam risiko rendah, risiko sedang, dan risiko tinggi.¹⁵

Papillary thyroid carcinoma dalam beberapa penelitian dikaitkan dengan infiltrasi limfosit. Pada PTC infiltrasi limfosit merupakan faktor prognosis positif, dengan angka rekurensi sedikit dan agresivitas tumor yang rendah. Walaupun hubungan antara PTC dengan infiltrasi limfosit ini masih kontroversi.¹⁶

Berdasarkan hasil penelitian Kuo *et al* (2017) PTC dengan infiltrasi limfosit dikaitkan dengan adanya peningkatan respon imun dan produksi sitokin yang secara keseluruhan akan mempengaruhi katahanan hidup.¹⁶ Pada penelitian Villagelin *et al* (2011) menyatakan bahwa pada 11% hingga 36% pasien PTC dengan tiroiditis Hashimoto atau infiltrasi limfosit mempunyai prognosis baik.¹⁷

Secara mikroskopik penilaian dari infiltrasi limfosit bisa berbeda-beda. Infiltrasi limfosit dapat ditemukan tersebar difus menyerupai tiroiditis Hashimoto dengan sentrum germinativum, mengelilingi (peritumoral) atau diantara tumor dan tanpa infiltrasi limfosit.¹⁶ Infiltrasi limfosit yang ditemukan secara mikroskopik antara varian histopatologi PTC juga berbeda. Pada hasil penelitian Yeo *et al* (2014) *classic variant* ditemukan paling banyak dengan infiltrasi limfosit.¹⁸

Penelitian Villagelin *et al* (2011) infiltrasi limfosit paling sering ditemukan pada *classic variant* tanpa mutasi BRAF.¹⁷

Hubungan koeksistensi infiltrasi limfosit pada karsinoma tiroid pertama kali dilaporkan oleh Dailey *et al* pada tahun 1955. Namun, hubungan ini masih kontroversi diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan adanya korelasi infiltrasi limfosit dan mutasi BRAFV600E. Penelitian Kim *et al* (2018) menghubungkan tiroiditis limfositik kronik, mutasi BRAF PTC dengan implikasi klinik. Pada penelitian tersebut tidak ada hasil yang signifikan secara statistik antara infiltrasi limfosit dengan mutasi BRAFV600E ($p=0,695$).¹⁹

Berdasarkan latar belakang diatas, masih terdapat kontroversi antara hubungan mutasi BRAFV600E dengan varian histopatologik dan infiltrasi limfosit pada PTC. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan ekspresi BRAFV600E pada *papillary thyroid carcinoma* dengan varian histopatologik dan infiltrasi limfosit.

1.2 Rumusan Masalah

Bedasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian adalah sebagai berikut :

- 1.2.1 Bagaimanakah karakteristik *papillary thyroid carcinoma* berdasarkan umur, jenis kelamin varian histopatologik, infiltrasi limfosit dan ekspresi BRAFV600E ?
- 1.2.2 Apakah terdapat hubungan antara ekspresi BRAFV600E dengan varian histopatologik *papillary thyroid carcinoma* ?
- 1.2.3 Apakah terdapat hubungan antara ekspresi BRAFV600E dengan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi BRAFV600E dengan varian histopatologik dan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma* (PTC).

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui karakteristik *papillary thyroid carcinoma* berdasarkan umur, jenis kelamin, varian histopatologik, infiltrasi limfosit dan ekspresi BRAFV600E.

1.3.2.2 Mengetahui hubungan antara ekspresi BRAFV600E dengan varian histopatologik pada *papillary thyroid carcinoma*.

1.3.2.3 Mengetahui hubungan antara ekspresi BRAFV600E dengan infiltrasi limfosit pada *papillary thyroid carcinoma*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

Meningkatkan kemampuan peneliti dalam menilai ekspresi BRAFV600E melalui pewarnaan imunohistokimia.

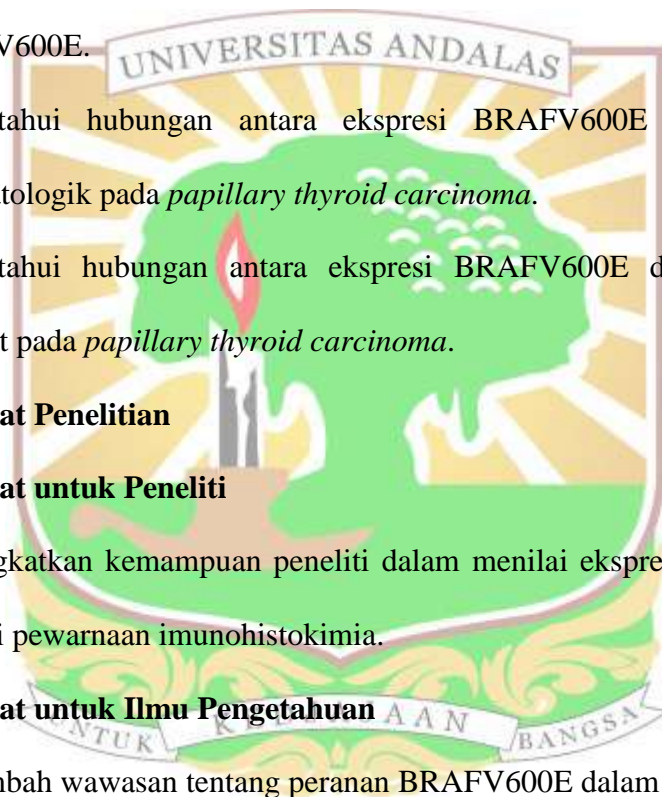
1.4.2 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1.4.2.1 Menambah wawasan tentang peranan BRAFV600E dalam patogenesis dan prognosis *papillary thyroid carcinoma*.

1.4.2.2 Meningkatkan pemahaman tentang hubungan ekspresi BRAFV600E dengan varian *papillary thyroid carcinoma*.

1.4.2.3 Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi BRAFV600E pada *papillary thyroid carcinoma*.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi



Menjadi data dasar mengenai ekspresi BRAFV600E pada PTC di Bagian Patologi Anatomik yang berada di wilayah Sumatera Barat.

