

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma tiroid adalah keganasan yang berasal dari kelenjar tiroid.<sup>1</sup> *American Cancer Society* menyebutkan bahwa diperkirakan terdapat 52.890 kasus baru karsinoma tiroid ditemukan di Amerika Serikat pada tahun 2016.<sup>1</sup> Di Indonesia, karsinoma tiroid memiliki prevalensi 1,1% dari seluruh keganasan dan merupakan keganasan yang paling sering dijumpai di organ endokrin.<sup>2</sup> Menurut GLOBOCAN (2018), angka kejadian karsinoma tiroid di Indonesia menempati urutan ke-11 dan mencapai 4,5 dari 100.000 populasi.<sup>2</sup> Dari penelitian di RSUP M. Djamil pada tahun 2013-2017 didapatkan 216 penderita karsinoma tiroid yang mendapatkan pengobatan.<sup>3</sup>

Karsinoma tiroid dapat terjadi di segala usia, mulai dari usia 20 tahun hingga 65 tahun. Karsinoma tiroid pada usia tua, biasanya terdiagnosis pada usia 40-50 tahun pada wanita dan pada pria usia 60-70 tahun<sup>1</sup>. Dari data *American Cancer Society* angka kejadian pada perempuan tiga kali lebih banyak dibandingkan laki-laki (40.170 wanita dan 12.720 laki-laki).<sup>1</sup> Menurut program *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), kasus baru karsinoma tiroid pada usia <20 tahun sebanyak 1,8% dari seluruh keganasan tiroid yang di diagnosis di Amerika Serikat.<sup>4</sup> Pada remaja antara usia 15-19 tahun karsinoma tiroid merupakan keganasan kedelapan yang tersering, dan urutan kedua yang paling sering pada perempuan.<sup>4</sup> Perbandingan insiden antara remaja perempuan dan laki-laki yaitu 5:1.<sup>4</sup>

Hubungan adanya riwayat keluarga masih belum jelas, tetapi disebutkan bahwa jika ada keturunan pertama dengan kanker tiroid dapat meningkatkan risiko terjadi keganasan tersebut.<sup>5</sup> Riwayat terkena radiasi seperti penyinaran kepala atau leher pada masa anak-anak paling sering menyebabkan keganasan tiroid tipe papiler. Obesitas, asupan iodium, *Cowden disease*, *familial polyposis*, dan *Gardner syndrome* juga dapat menyebabkan keganasan tiroid.<sup>5,6</sup>

Transformasi neoplastik jinak pada jaringan adalah proses kompleks yang melibatkan banyak faktor seperti lingkungan, hilangnya gen *suppressor* tumor, dan peradangan kronis.<sup>7</sup> Peradangan kronis menimbulkan suatu respon imun yang dapat merusak sel-sel stroma berulang-ulang, berkontribusi terhadap perubahan genetik dan proliferasi sel yang tidak normal, dan transformasi neoplastik berikutnya.<sup>7</sup>

Pada wanita sering terjadi paparan obat kontrasepsi oral dan terapi hormon lainnya yang mempengaruhi hormon estrogen yang berperan dalam proliferasi, migrasi, dan invasi terhadap kanker tiroid.<sup>8</sup> Efek *growth-promoting* terjadi melalui reseptor estrogen (ER) pada membran sel. Aktivasi ER $\alpha$  dapat menginduksi perkembangan kanker tiroid.<sup>8</sup> Estrogen juga dapat meningkatkan risiko kanker payudara, endometrium, dan ovarium.<sup>8</sup>

Pengobatan radiasi pada masa anak-anak pada kondisi tinea capitis, jerawat, tonsilitis kronik, dan hiperplasia timus dapat menginduksi transformasi neoplastik. Karsinoma tiroid dapat terdiagnosis rata-rata 10-20 tahun setelah terjadi paparan dan dengan risiko bertahan hingga 40 tahun kemudian.<sup>9</sup> Pada pasien usia tua terjadi penurunan massa otot dan peningkatan kadar lemak tubuh, yang ujungnya dikaitkan dengan obesitas dan hiperinsulinemia.<sup>10</sup> Obesitas meningkatkan produksi faktor pertumbuhan yang dapat menstimulasi mitogenesis dan karsinogenesis,<sup>11</sup> dan proliferasi sel tiroid.<sup>10</sup>

Karsinoma tiroid berasal dari sel-sel parenkim dan stroma tiroid yang berasal dari sel-sel epitel/folikel tiroid. Dari aspek histopatologi, terdapat empat jenis karsinoma tiroid terbanyak yaitu karsinoma papiler (hampir 80%), karsinoma folikular (10-20%), karsinoma tiroid medular, dan karsinoma tiroid anaplastik.<sup>5</sup> Keganasan tiroid terdiferensiasi seperti tipe papiler dan folikuler dapat bermetastasis ke kelenjar limfe di leher.<sup>6</sup> Menurut *guideline National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) setiap klasifikasi karsinoma tiroid memiliki tatalaksana yang berbeda-beda<sup>12</sup> dan prognosis yang berbeda.

Ditemukan adanya respon kekebalan tubuh terhadap peradangan dan karsinoma.<sup>13</sup> Lingkungan mikro inflamasi, hipoksia, dan nekrosis pada tumor memberikan sinyal 'bahaya' ke sistem imun penderita.<sup>13</sup> Sistem kekebalan tubuh dalam merespons transformasi ganas dapat dibuktikan dengan adanya

infiltrasi limfosit intratumor atau peritumour (TILs). Beberapa penelitian mengenai TILs berbasis pada *International Guidelines on TIL Assessment in Breast Cancer* dan disimpulkan bahwa tumor yang diinfiltrasi oleh limfosit menunjukkan respon imun seluler anti tumor.<sup>15</sup>

Kebanyakan TILs merupakan sel CD3+, CD8+, CD4+ atau campuran.<sup>16</sup> Subset sel T *helper*, monosit, makrofag, sel dendritik, sel T *regulator*, dan sel B memiliki peran utama dengan mengeluarkan faktor yang mengontrol mediator imun anti atau protumor<sup>13</sup>. Sel T CD4+ atau sel T *helper* diaktivasi oleh antigen tumor berperan dalam respons antitumor dan memproduksi sitokin untuk perkembangan sel T CD8+ yang secara langsung membunuh sel tumor.<sup>13</sup>

Pada suatu penelitian disebutkan bahwa pada karsinoma tiroid tipe papiler ditemukan infiltrasi limfosit kurang dari 1% pada 52% penderita dan infiltrasi limfosit lebih dari sama dengan 1% pada 48% penderita, penelitian ini menyimpulkan bahwa pada karsinoma tiroid tipe papiler terdapat infiltrasi limfosit yang berhubungan dengan regulasi respon imun dan produksi sitokin.<sup>17</sup> Pasien dengan infiltrasi limfosit memiliki angka kelangsungan hidup lebih lama daripada tanpa infiltrasi limfosit.<sup>17</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gupta, ditemukan sebanyak 65% karsinoma tiroid papiler dan 75% karsinoma tiroid folikuler yang terinfiltrasi oleh limfosit. Karsinoma tiroid yang memiliki infiltrasi limfosit secara signifikan mengurangi risiko rekurensi.<sup>18</sup> Secara umum anak-anak dan dewasa muda memiliki hasil klinis yang lebih baik dari dewasa tua.<sup>18</sup>

Oleh karena itu TILs berkorelasi baik terhadap perkembangan, penyebaran, dan prognosis karsinoma.<sup>19</sup> TILs juga berperan sebagai prediktif biomarker pada kanker lainnya seperti kanker payudara<sup>20</sup>, karsinoma kolorektal<sup>21</sup>, melanoma, *non-small cell metastatic lung cancer*<sup>22</sup>, kanker ovarium<sup>23</sup>, yang berkorelasi terhadap prognosis dan respon tumor terhadap terapi.<sup>19-23</sup>

Berdasarkan hal-hal diatas diduga terdapat perbedaan insidensi karsinoma tiroid pada wanita dan pria, dan usia terkena karsinoma tiroid. Diketahui bahwa terdapat perbedaan imunitas pada wanita dan pria dan usia

muda dan tua, yang mungkin berpengaruh pada infiltrasi limfosit pada karsinoma yang berperan sebagai reaksi inflamasi. Pada penelitian juga ditemukan infiltrasi limfosit pada tipe histopatologi karsinoma tiroid yang mungkin akan berpengaruh pada prognosis. Maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang Hubungan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* dengan Jenis Kelamin, Usia, dan Tipe Histopatologi Karsinoma Tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan *tumor infiltrating lymphocytes* dengan jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *tumor infiltrating lymphocytes* dengan karakteristik patologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik PA Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik patologi *tumor infiltrating lymphocytes* dan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.
2. Mengetahui hubungan *tumor infiltrating lymphocytes* dengan jenis kelamin penderita karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.
3. Mengetahui hubungan *tumor infiltrating lymphocytes* dengan usia penderita karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

4. Mengetahui hubungan *tumor infiltrating lymphocytes* dengan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Meningkatkan kemampuan berfikir dan analisis dalam mengidentifikasi hubungan jumlah *tumor infiltrating lymphocytes* dengan jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

##### **1.4.2 Bagi Penelitian Selanjutnya**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber data dasar untuk penelitian berikutnya mengenai hubungan *tumor infiltrating lymphocytes* dengan jenis kelamin, usia, dan tipe histopatologi karsinoma tiroid di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Tahun 2018-2019.

##### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan memberi informasi dan menambah wawasan masyarakat mengenai karsinoma tiroid sehingga dapat melakukan upaya pencegahan dan mendeteksi karsinoma tiroid secara dini.

