

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Insidensi karsinoma tiroid terus meningkat selama beberapa tahun terakhir. Di Amerika Serikat, insidensinya meningkat dengan rasio tahunan 5.4% pada laki-laki dan 6.5% pada perempuan. Berdasarkan GLOBOCAN 2018, karsinoma tiroid mencakup 5,1 % dari total insidens kasus baru keganasan pada 2018, dengan tingkat mortalitas 0.43 per 100.000 jiwa. Di Indonesia, pada tahun 2018 karsinoma tiroid menempati urutan ke 11 keganasan terbanyak (3,3%) (GLOBOCAN, 2018). Berdasarkan data rekam medis di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2014-2018, sebanyak 433 pasien dilakukan operasi pada kanker tiroidnya, sebanyak 190 (43,8%) diantaranya dilakukan total tiroidektomi dan sebanyak 109 (25,2%) diantaranya menjalani total tiroidektomi dengan Functional Neck Dissection. (Suharyo, 2018)

Dari sekitar 1.690 orang yang meninggal setiap tahun akibat kanker tiroid di Amerika Serikat, sekitar 70% merupakan pasien *differentiated thyroid carcinoma* (DTC). Prognosis pasien dengan DTC metastasis sulit diprediksi. Beberapa pasien dengan DTC metastasis memiliki penyakit yang stabil atau tumbuh lambat dan mempertahankan kualitas hidup yang baik tanpa terapi. Namun, pasien yang lain berkembang menjadi penyakit progresif, sehingga mengalami peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat kanker mereka. Kelangsungan hidup lima tahun lebih rendah pada pasien dengan penyakit metastasis jauh (56%) dibandingkan dengan penyakit lokal (99,7%) atau regional

(96,9%). Walaupun sulit untuk memprediksi pasien yang akan berkembang menjadi progresif, faktor-faktor tertentu terlibat dalam peningkatan risiko khusus seseorang untuk berkembang menjadi kanker progresif (Brown *et al.*, 2011).

Kanker tiroid merupakan kanker yang relatif jarang, namun merupakan bentuk yang paling sering muncul dari keganasan di bidang endokrin. Faktor resiko yang mungkin menjadi penyebab keganasan antara lain jenis kelamin, usia, waktu evolusi dari struma, adanya nodul dominan pada struma multinodular, riwayat operasi tiroid sebelumnya, riwayat radiasi di daerah leher, bertempat tinggal di daerah endemik struma, hipotiroidisme, kalsifikasi pada struma yang terdiagnosa melalui ultrasonografi, dan riwayat penyakit tiroid dalam keluarga (Botrugno, 2011). Strategi terapi untuk penyakit tiroid meliputi penilaian dan follow up reguler, pengobatan medikamentosa berkaitan dengan status hipertiroidisme atau hipotiroidisme, terapi intervensi, dan pembedahan. Terapi pembedahan termasuk sub-total atau near-total tiroidektomi, dan total tiroidektomi (Askitis *et al.*, 2013).

Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) merupakan lebih dari 90% kasus kanker tiroid kasus baru. Metastasis kelenjar getah bening regional sering terjadi pada stadium awal dari kanker tiroid papillary dan awalnya muncul pada daerah tengah. Metastasis kelenjar getah bening menandakan stadium lanjut pada kanker tiroid papillary, sehingga dapat digunakan sebagai prediktor prognosis buruk (Liu, 2017).

Ki-67 adalah sejenis protein yang telah banyak digunakan sebagai penanda proliferasi untuk sel tumor manusia selama beberapa dekade. Ki-67 berperan penting dalam proses proliferasi sel. (Sun and Kufman, 2017). Ki-67 terdapat

pada inti sel dimana sangat mempengaruhi laju proliferasi sel. Protein ini terekspresi pada sel yang sedang berproliferasi (fase G1, S, G2 dan M), dan tidak terekspresi pada sel yang istirahat (fase G0). Ekspresi Ki-67 terkait dengan adanya aktivitas proliferasi dalam sel intrinsik populasi pada karsinoma yang memungkinkan digunakan sebagai penanda agresivitas tumor. Pada kanker kolorektal, tingkat ekspresi Ki-67 yang tinggi berarti menandakan adanya proliferasi yang tinggi pula pada sel malignant kanker kolorektal intrinsik (Mulyawan, 2019). Pada kanker serviks Ki-67 menjadi penanda tingkat proliferasi yang menjadi penanda tingkat agresivitas kanker serviks tersebut. (Ancuta *et al.*, 2009).

Pada kanker tiroid, ditemukan adanya perbedaan ekspresi Ki-67 antara kelompok nodul jinak dan kelompok nodul ganas. Semakin ganas suatu nodul maka semakin tinggi pula tingkat ekspresi Ki-67 tumor tersebut. Dari penelitian di Surabaya, nodul tiroid jinak mengekspresikan Ki-67 dengan skor lemah sebanyak 58,8%, skor sedang sebanyak 11,8 % dan skor tinggi sebesar 0%. Sedang pada tumor tiroid ganas tanpa metastasis, ditemukan skor Ki-67 lemah adalah 0%, skor sedang 62,5% dan skor tinggi sebesar 37,5%. Pada tumor tiroid ganas dengan metastasis, skor lemah Ki-67 adalah 22,2%, skor sedang 11,1% dan skor tinggi Ki-67 adalah 66,7%. Dapat dilihat bahwa angka Ki-67 yang tinggi pada kanker tiroid menandakan adanya keganasan yang lebih tinggi pada tumor tersebut. (Suharyo, 2018). Penilaian ekspresi protein Ki-67 dengan metode imunohistokimia sangat mungkin dapat digunakan untuk menilai aktifitas proliferasi sel tumor. Namun, penggunaan protein Ki-67 sebagai faktor prognostik masih kontroversial. (Hertati, *et al.*, 2014).

Berdasarkan data penderita kanker tiroid di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, kami dapatkan bahwa kanker tiroid dengan metastasis KGB leher dan metastasis jauh memerlukan tindakan penanganan yang lebih sulit dan kompleks serta memerlukan biaya yang cukup tinggi misalnya pada tindakan functional neck dissection, radical neck dissection ataupun radiasi internal. Di sisi lain, peneliti menemukan bahwa sifat ekspresi Ki-67 dapat digunakan sebagai penanda proliferasi karsinoma sehingga peneliti ingin mencari tahu apakah pemeriksaan Ki-67 dapat menjadi faktor prediktor pada kasus metastasis kanker tiroid. Dalam penelitian ini akan dilakukan penelusuran prospektif untuk membandingkan tingkat ekspresi Ki-67 pada pasien kanker tiroid non metastasis dan metastasis kelenjar getah bening regional di RSUD Dr Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan suatu masalah apakah ada perbedaan tingkat ekspresi Ki-67 pada pasien kanker tiroid non metastasis dan metastasis kelenjar getah bening regional di RSUD Dr Soetomo Surabaya.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan tingkat ekspresi Ki-67 pada pasien kanker tiroid non metastasis dan metastasis kelenjar getah bening regional.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui karakteristik pasien kanker tiroid papillary
- Mengetahui nilai Ki-67 pada pasien kanker tiroid non metastasis dan metastasis kelenjar getah bening regional
- Mengetahui *cut off point* dari Ki-67 pada pasien kanker tiroid dengan metastasis pada kelenjar getah bening colli.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Mengetahui perbedaan tingkat ekspresi Ki-67 pada pasien kanker tiroid non metastasis dan metastasis regional di RSUD Dr Soetomo Surabaya.

1.4.2 Manfaat Klinis

Tingkat ekspresi Ki-67 dapat menjadi faktor prognostik kanker tiroid.